

Title	代謝産物を介した多細胞間ネットワークの統合的解析による臓器機能in toto把握
Sub Title	In toto understanding of organ function by integrated analysis of multicellular networks mediated by intercellular delivery of metabolites
Author	伊藤, 裕(Itō, Hiroshi) 宮下, 和季(Miyashita, Kazutoshi)
Publisher	
Publication year	2020
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究では個別の臓器, 細胞, 分子にとらわれず、代謝産物の細胞間送達による臓器機能の維持と、その破綻に伴う非感染性疾患の発症・進展について検討した。新しい解析手法である質量分析イメージング法やメタボロームを駆使して、これまで把握が困難であった低分子代謝産物の、臓器機能制御における意義を明らかにした。非感染性疾患の発症に妊娠時の成育環境や、母体腸内細菌叢由来の代謝産物が影響を与えることを見出した。代謝産物送達の観点から臓器機能とその破綻病態を理解する試みは、細胞内での分子機能解析に基づく既存の分子生物学的アプローチとは異なるものであり、挑戦的研究にふさわしい独創性のある成果をもたらした。</p> <p>In this study, we aimed to understand the pathophysiology of non-communicable diseases (NCDs) from the alterations in intercellular delivery of metabolites. By utilizing novel technologies such as mass imaging analysis and metabolome, we clarified the significance of low-molecular weight metabolites for organ function. We pointed out the roles for metabolites derived from maternal microbiota in the development of obesity and diabetes of the offspring in mice. The novel understanding of organ function from the perspective of intercellular delivery of metabolites is different from existing approach of the molecular biology which analyzes molecular function in the cell. It has brought novel results with plenty of originality that are suitable for grant-in-aid for exploratory research.</p>
Notes	研究種目：挑戦的研究 (開拓) 研究期間：2017～2019 課題番号：17H06270 研究分野：内分泌学、代謝学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17H06270seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H06270

研究課題名（和文）代謝産物を介した多細胞間ネットワークの統合的解析による臓器機能in toto把握

研究課題名（英文）In toto understanding of organ function by integrated analysis of multicellular networks mediated by intercellular delivery of metabolites

研究代表者

伊藤 裕（ITO, Hiroshi）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

研究者番号：40252457

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 20,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では個別の臓器、細胞、分子にとらわれず、代謝産物の細胞間送達による臓器機能の維持と、その破綻に伴う非感染性疾患の発症・進展について検討した。新しい解析手法である質量分析イメージング法やメタボロームを駆使して、これまで把握が困難であった低分子代謝産物の、臓器機能制御における意義を明らかにした。非感染性疾患の発症に妊娠時の成育環境や、母体腸内細菌叢由来の代謝産物が影響を与えることを見出した。代謝産物送達の観点から臓器機能とその破綻病態を理解する試みは、細胞内での分子機能解析に基づく既存の分子生物学的アプローチとは異なるものであり、挑戦的研究にふさわしい独創性のある成果をもたらした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの医学研究では、臓器の構成要素の一つ一つに焦点を当て、分子生物学的手法に基づき、個々の分子の細胞内の役割を検討することで、臓器機能に関する知見を断片的に集積してきた。しかしながら、実際の臓器は多数の要素で構成され、それらは液性因子を介した、お互いのコミュニケーションが円滑に行われることで初めて機能を発揮し、細胞間分子送達の変調は、非感染性疾患の発症に直結する。本研究では、臓器および生体を構成する要素の有機的連携に着目し、代謝産物の送達を介した臓器内・臓器間の情報伝達により制御される、臓器・生体における多細胞間ネットワークの解析から、臓器機能ならびにその破綻病態の理解を目指す。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to understand the pathophysiology of non-communicable diseases (NCDs) from the alterations in intercellular delivery of metabolites. By utilizing novel technologies such as mass imaging analysis and metabolome, we clarified the significance of low-molecular weight metabolites for organ function. We pointed out the roles for metabolites derived from maternal microbiota in the development of obesity and diabetes of the offspring in mice. The novel understanding of organ function from the perspective of intercellular delivery of metabolites is different from existing approach of the molecular biology which analyzes molecular function in the cell. It has brought novel results with plenty of originality that are suitable for grant-in-aid for exploratory research.

研究分野：内分泌学、代謝学

キーワード：代謝産物 液性因子 細胞間送達 質量分析イメージング 腸内細菌叢 母児連関 臓器機能 非感染性疾患

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

申請者はこれまで一貫して、体内を循環するホルモンなどの液性因子が、非感染性疾患の発症・進展に及ぼす影響について検討を続け、臓器連関[Kawano *Cell Metab.* 2016, Fukuda *Nature.* 2013], ミトコンドリア代謝[Tamaki *Endocrinology.* 2015, Miyashita *Diabetes.* 2009], エピゲノム制御[Hayashi *J. Clin. Invest.* 2014, Hasegawa *Nat. Med.* 2013]に着目して、その病態解析を進めてきた。ATP 産生やヒストンアセチル化の補酵素となり、エネルギー代謝や遺伝子発現の制御に重要な役割を果たす、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺) の前駆体である、ニコチンアミドモノヌクレオチド (NMN) の腎臓での動態を、蛍光標識した NMN を用いて検討し、腎構成要素間の NMN 送達ที่糖尿病性腎臓病 (DKD) の進展に及ぼす影響を明らかにした[Hasegawa *Nat. Med.* 2013]。その経験を踏まえ申請者は、糖脂質代謝に関連した「代謝産物」が、パラクライン因子として細胞間を移行して臓器機能を制御する機構の変調が、様々な非感染性疾患の進展に関与する可能性に着目した。質量分析イメージングなどの新技術を駆使して代謝産物の臓器内ならびに臓器間の動態を解析し、代謝産物の送達を介した多細胞間ネットワークによる臓器機能制御の統合的理解を目指す、本研究構想を着想した。

2. 研究の目的

これまでの医学研究では、臓器の構成要素の一つ一つに焦点を当て、分子生物学的手法に基づき、個々の分子の細胞内の役割を検討することで、臓器機能に関する知見を断片的に集積してきた。しかしながら、実際の臓器は多数の要素で構成され、それらは液性因子を介した、お互いのコミュニケーションが円滑に行われることで初めて機能を発揮し、細胞間分子送達の変調は、非感染性疾患の発症に直結する。本研究では、臓器および生体を構成する要素の有機的連携に着目し、各細胞間を“行き来する”代謝産物の送達が、臓器機能を制御するとの仮説を検証する。代謝産物の送達を介した臓器内・臓器間の情報伝達により制御される、臓器・生体における多細胞間ネットワークの解析から、臓器機能ならびにその破綻病態の理解を目指す。

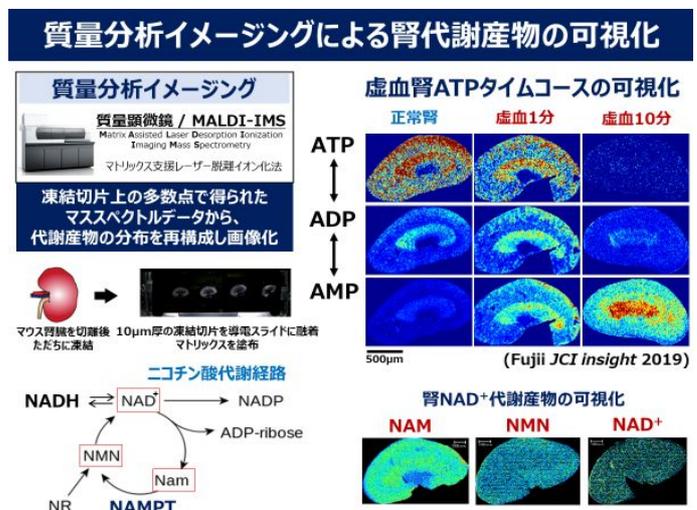
3. 研究の方法

申請者は、組織内の代謝産物を可視化する新技術である質量分析イメージング (IMS) を各臓器に応用して、これまでの手法では困難であった、ATP などエネルギー代謝産物の、臓器内分布の可視化に成功した (図 1)。レーザーキャプチャーマクロダイセクション法 (LCM) による部位別組織回収と、メタボローム・マイクロアレイを組み合わせたオミクス解析に習熟してきた。

DKD 進展機構に関するこれまで (図 1)

の検討で、ヒストン脱アセチル化

酵素 Sirt1 や接着因子 Claudin-1 の病態生理学的意義について、それら分子の遺伝子改変動物を駆使した検討を続けた。施設内にマウス無菌飼育環境を構築し、腸内細菌叢の意義に関する検討を開始した。本研究ではこれらの手法を駆使して、臓器内・臓器間の情報伝達を担う代謝産物の細胞間送達を解析し、生体機能維持における役割と、その破綻病態について検討した。



(6) IRI に伴う AKI における、ケトン体の腎保護効果を検討する目的で、マウスに浸透圧ミニポンプを用いて β -ヒドロキシ酪酸 (β -OHB) の持続注入を行った。絶食に伴う β -OHB レベルの増加が IRI に与える影響についても評価した。IRI による AKI は β -OHB の持続注入によって軽減し、絶食状態においても同様の結果が得られた。 β -OHB 注入はアポトーシスのマーカーに影響を与えなかったものの、カスパーゼ-1 および炎症誘発性サイトカインを減少させたことから、炎症誘導性の細胞死であるピロトーシスを阻害したと考えられた。ピロトーシスの抑制因子であるフォークヘッド転写因子 **FOXO3** (FOXO3) の腎臓での発現が、 β -OHB の持続注入により増加した。低酸素培養したヒト近位尿細管細胞に β -OHB を添加すると、 β -OHB は FOXO3 依存的に細胞死を減少させた。このように β -OHB は、FOXO3 を介した抗炎症効果により、腎 IRI を抑制すると示唆された [Tajima *Kidney Int.* 2019]。

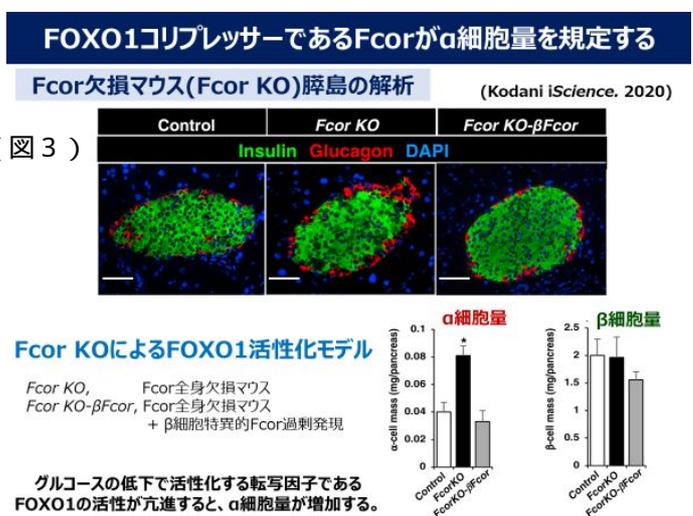
(7) 申請者はこれまでから、グルコースで核外移行し高血糖状態では作用が減弱する転写因子である FOXO1 の病態生理学的意義に関する検討を続け、新規の FOXO1 コリプレッサーである Zfp238 と FCoR を見出している [Nakae *EMBO J.* 2012]。白色脂肪の熱産生における FOXO1 の意義を検討する目的で、申請者らが見出した FOXO1 コリプレッサーである Zfp238 を、白色脂肪特異的に欠損するマウス (Adipo-Zfp238KO) を作成した。Zfp238 欠損で白色脂肪の FOXO1 が恒常的に活性化した状態では、寒冷暴露による皮下脂肪の Ucp1 誘導が抑制され、熱産生が低下した。培養脂肪細胞で Zfp238 と Foxo1 の両方をノックダウンすると Ucp1 発現が正常化したことから、FOXO1 が白色脂肪の熱産生を抑制すると示唆された [Kita *iScience.* 2019]。

(8) CD4⁺T 細胞において FOXO1 を欠損するマウス (T-QKO) では、寒冷曝露に伴う Th2 細胞での Ccr4 発現ならびに脂肪組織での Ccl22 発現が増加して、脂肪組織に Th2 細胞が集積することで、白色脂肪のベージュ化と熱産生が亢進することを見出した [Kikuchi *iScience.* 2019]。

(9) ミトコンドリアエネルギー代謝が、肥満・糖尿病の進展に及ぼす影響について検討し、消化管ホルモンであるグレリンや、天然アミノ酸であるアミノレブリン酸をマウスに投与することで、骨格筋のミトコンドリアが活性化してサルコペニアが改善し、身体能力の向上と耐糖能の改善をもたらされることを見出した [Tamaki *Endocr J.* 2017, Fujii *Sci Rep.* 2017]。

(10) 妊娠中の母体環境や出生時体重など、受精からの 1000 日間 (first 1000days) の成育状況が、成人してからの非感染性疾患の発症に大きな影響を及ぼすことが明らかにされ、Developmental origins of health and disease (DOHaD) 仮説として注目されている。申請者は、3737 人の日本人青年男性 (15-16 歳) の推定糸球体濾過率 (eGFR) と、出生時体重との相関を解析して、低出生体重では軽度腎機能低下の頻度が有意に増加することを見出した (オッズ比 1.51) [Kanda *Nephrol Dial Transplant.* 2018]。

(11) さらに、膵臓切除術を受け膵島組織の解析が可能な患者のうち、出生時体重を含む体重歴が判明した 64 人の日本人成人を対象に、膵組織をインスリンとグルカゴンで染色して β 細胞領域 (BCA) と α 細胞領域 (ACA) を定量し、出生体重と β 細胞量の相関を検討した。出生体重と β 細胞量の間には弱い正の相関があり ($R=0.34$, $p=0.03$)、低出生体重であるものの小児肥満の既往があるものを除外すると、より強い相関を示すことを見出した ($R=0.51$,



p<0.01) [Sasaki *Diabetologia*. 2020].

(12) 膵内分泌細胞の α 細胞への分化に **FOXO1** が関与することが知られているので、申請者が見出した **FOXO1** コリプレッサーである **FOXO1 CoRepressor (Fcor)** を欠損し、**FOXO1** が活性化するマウス (**FcorKO**) を作成して膵島を観察すると、 α 細胞分化のマスターレギュレーターである **Aristaless-related homeobox (ARX)** の発現が亢進して、 β 細胞が α 細胞へと変換して有意に α 細胞が増加することを見出した (図3)。 **FcorKO** マウスにおいて、 β 細胞特異的に **Fcor** を過剰発現すると (**FcorKO- β Fcor**) α 細胞量が正常化すること、また、**FcorKO** と比較して、**FcorKO** の β 細胞特異的 **FOXO1** ダブルノックアウト (**DKO**) では、**ARX** 発現および α 細胞量が減少することを見出した。すなわち、**Fcor** やグルコースによる **FOXO1** の活性低下は **ARX** 発現を抑制し、膵臓の α 細胞量を減少させると示唆された [Kodani *iScience*. 2020].

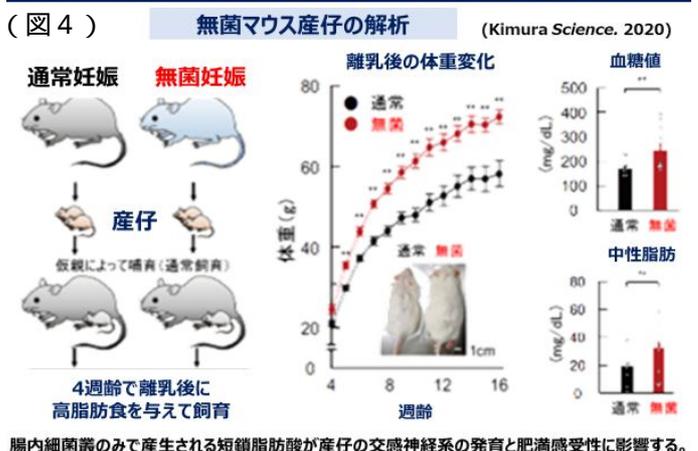
(13) 申請者は、腸内細菌叢ならびに腸内細菌叢由来の代謝産物が、非感染性疾患の発症に及ぼす影響を検討してきた。脂質異常症治療薬として用いられる胆汁酸吸着レジンの肥満改善効果が、無菌マウスでは認められないことから、腸内細菌由来の代謝産物がエネルギー代謝制御に関与する可能性を見出した [Kusumoto *Metabolism*. 2017].

(14) 腸内の有毒代謝産物を吸収し、慢性腎臓病 (**CKD**) の治療薬として用いられる経口炭吸着剤 **AST-120 (AST, クレメジン)** が腎保護作用を発揮する機序を、**5/6** 腎摘ラットを用いて検討した。乳酸桿菌の減少など **CKD** に伴う腸内細菌の錯乱を **AST** が改善することで、**IL-6** などの炎症性サイトカインが低下し腎保護的に作用することを明らかにした [Yoshifuji *Clin Exp Nephrol*. 2018].

(15) 母体の腸内細菌叢が産仔の肥満・糖尿病発症に与える影響を検討するため、無菌飼育した妊娠マウスから出生した仔の体重、耐糖能、エネルギー代謝を検討したところ、無菌マウスの仔は成長に伴って重度の肥満となり、高血糖や脂質異常などメタボリックシンドロームの徴候を示した (図4)。無菌マウスの仔は交感神経系の発達が十分ではなく、このことが体重増加の一因と考えられた。酢酸、プロピオン酸、酪酸など、腸内細菌叢由来の短鎖脂肪酸は、**G protein-coupled receptor 41 (GPR41)** 等の脂肪酸受容体を介して宿主の生理機能に影響を及ぼす。無菌飼育した妊娠マウスの餌にプロピオン酸を補充すると仔の肥満が抑制されたことから、妊娠中の母体腸内細菌叢が産生する短鎖脂肪酸が、胎児交感神経系の発達と仔の肥満感受性に影響を与えたと考えられた。腸内細菌叢由来の代謝産物が児の成育後の疾患感受性に影響を与えたことより、母子連関における母体腸内細菌叢の重要性が示された [Kimura *Science*. 2020].

これらの研究成果は、以下の新規性を有する。1. 個別の臓器、細胞、分子にとらわれず、代謝産物の変容から臓器機能の破綻病態を見出した。2. 新しい解析手法であるマスマイミゼーションやメタボロームを駆使して、これまで把握が困難であった低分子量代謝産物の臓器機能制御における意義を明らかにした。3. 非感染性疾患の発症に妊娠時の成育環境や、母体腸内細菌叢が影響を与えることを見出した。申請者が示した、代謝産物送達の観点から臓器機能とその破綻病態を理解する試みは、細胞内の分子機能解析に基づく既存の分子生物学的アプローチとは異なるものであり、挑戦的研究(開拓)にふさわしい独創性のある成果をもたらした。

腸内細菌叢由来の短鎖脂肪酸が仔の肥満感受性に影響する



腸内細菌叢のみで産生される短鎖脂肪酸が産仔の交感神経系の発育と肥満感受性に影響する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kimura I, Miyamoto J, Ohue-Kitano R, Watanabe K, Yamada T, Onuki M, Aoki R, Isobe Y, Kashiwara D, Inoue D, Inaba A, Takamura Y, Taira S, Kumaki S, Watanabe M, Ito M, Nakagawa F, Irie J, Kakuta H, Shinohara M, Iwatsuki K, Tsujimoto G, Ohno H, Arita M, Itoh H, Hase K.	4. 巻 367
2. 論文標題 Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 6481-6481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aaw8429	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kodani N, Nakae J, Kobayashi M, Kikuchi O, Kitamura T, Itoh H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Fcor-Foxo1 axis regulates -cell mass through repression of Arx expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 100798-100798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.100798	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki H, Saisho Y, Inaishi J, Watanabe Y, Tsuchiya T, Makio M, Sato M, Kitago M, Yamada T, Itoh H.	4. 巻 63
2. 論文標題 Associations of birthweight and history of childhood obesity with beta cell mass in Japanese adults.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 1199-1210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-020-05127-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Muraoka H, Hasegawa K, Sakamaki, Minakuchi H, Kawaguchi T, Yasuda I, Kanda T, Tokuyama H, Wakino, Itoh H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Role of Nampt-Sirt6 axis in renal proximal tubules in extracellular matrix deposition in diabetic nephropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 199-212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.03.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hishikawa A, Hayashi K, Abe T, Kaneko M, Yokoi H, Azegami T, Nakamura M, Yoshimoto N, Kanda Takeshi, Sakamaki Y, Itoh H.	4. 巻 26
2. 論文標題 Decreased KAT5 expression impairs DNA repair and induces altered DNA methylation in kidney podocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1318-1332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.01.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujii K, Kubo A, Miyashita K, Sato M, Hagiwara A, Inoue H, Ryuzaki M, Tamaki M, Hishiki T, Hayakawa N, Kabe Y, Itoh H, Suematsu M.	4. 巻 4
2. 論文標題 Xanthine oxidase inhibitor ameliorates postischemic renal injury in mice by promoting resynthesis of adenine nucleotides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 124816-124816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.124816	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tajima T, Yoshifuji A, Matsui A, Itoh T, Uchiyama K, Kanda T, Tokuyama H, Wakino S, Itoh H.	4. 巻 95
2. 論文標題 -hydroxybutyrate attenuates renal ischemia-reperfusion injury through its anti-pyroptotic effects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1120-1137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.11.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi T, Nakae J, Kawano Y, Watanabe N, Onodera M, Itoh H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Foxo in T cells regulates thermogenic program through Ccr4/Ccl22 axis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 81-96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.11.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kita M, Nakae J, Kawano Y, Asahara H, Takemori H, Okado H, Itoh H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Zfp238 regulates the thermogenic program in cooperation with Foxo1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 87-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.01.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komatsu M, Kanda T, Urai H, Kurokochi A, Kitahama R, Shigaki S, Ono T, Yukioka H, Hasegawa K, Tokuyama H, Kawabe H, Wakino S, Itoh H.	4. 巻 8
2. 論文標題 NNMT activation can contribute to the development of fatty liver disease by modulating the NAD + metabolism	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8637-8637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26882-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umino H, Hasegawa K, Minakuchi H, Muraoka H, Kawaguchi T, Kanda T, Tokuyama H, Wakino S, Itoh H.	4. 巻 8
2. 論文標題 High basolateral glucose increases sodium-glucose cotransporter 2 and reduces sirtuin-1 in renal tubules through glucose transporter-2 detection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6791-6791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25054-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshifuji A, Wakino S, Irie J, Matsui A, Hasegawa K, Tokuyama H, Hayashi K, Itoh H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Oral adsorbent AST-120 ameliorates gut environment and protects against the progression of renal impairment in CKD rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1069-1078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1577-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanda T, Takeda A, Hirose H, Abe T, Urai H, Inokuchi M, Wakino S, Tokumura M, Itoh H, Kawabe H.	4. 巻 33
2. 論文標題 Temporal trends in renal function and birthweight in Japanese adolescent males (1998?2015)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 304-310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfw428	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kusumoto Y, Irie J, Iwabu K, Tagawa H, Itoh A, Kato M, Kobayashi N, Tanaka K, Kikuchi R, Fujita M, Nakajima Y, Morimoto K, Sugizaki T, Yamada S, Kawai T, Watanabe M, Oike Y, Itoh H.	4. 巻 71
2. 論文標題 Bile acid binding resin prevents fat accumulation through intestinal microbiota in high-fat diet-induced obesity in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Metabolism	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metabol.2017.02.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujii C, Miyashita K, Mitsuishi M, Sato M, Fujii K, Inoue H, Hagiwara A, Endo S, Uto A, Ryuzaki M, Nakajima M, Tanaka T, Tamaki M, Muraki A, Kawai T, Itoh H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Treatment of sarcopenia and glucose intolerance through mitochondrial activation by 5-aminolevulinic acid.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 4013-4013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-03917-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamaki M, Miyashita K, Hagiwara A, Wakino S, Inoue H, Fujii K, Fujii C, Endo S, Uto A, Mitsuishi M, Sato M, Doi T, Itoh H.	4. 巻 64
2. 論文標題 Ghrelin treatment improves physical decline in sarcopenia model mice through muscular enhancement and mitochondrial activation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 S47-S51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.64.S47.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 宮下和季, 藤井健太郎, 久保亜紀子, 佐藤正明, 末松誠, 伊藤裕
2. 発表標題 イメージングメタボロミクス: マウス虚血再灌流腎各部位でのエネルギー代謝とキサンチンオキシダーゼ阻害薬の腎保護効果
3. 学会等名 第29回日本臨床薬理学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮下和季, 藤井千華子, 伊藤裕
2. 発表標題 内科の観点からみたサルコペニアと骨格筋ミトコンドリア代謝の改善に基づくサルコペニア治療
3. 学会等名 第5回日本筋学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井健太郎, 宮下和季, 久保亜紀子, 佐藤正明, 萩原あいか, 井上博之, 竜崎正毅, 遠藤翔, 宇都飛鳥, 木内謙一郎, 末松誠, 伊藤裕
2. 発表標題 A2b受容体活性化を介した高濃度アデノシンの腎血流維持による腎保護効果の解析
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyashita K, Fujii K, Kubo A, Sato M, Hagiwara A, Inoue H, Suematsu M, Itoh H.
2. 発表標題 Protective role of adenosine in the renal corticomedullary boundary zone against acute ischemia.
3. 学会等名 50th Scientific Meeting of Korean Society of Hypertension (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井健太郎, 宮下和季, 久保亜紀子, 佐藤正明, 萩原あいか, 井上博之, 竜崎正毅, 遠藤翔, 宇都飛鳥, 木内謙一郎, 末松誠, 伊藤裕
2. 発表標題 高濃度アデノシンによるA2b受容体を介した腎血流維持による腎保護効果
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井健太郎, 宮下和季, 久保亜紀子, 佐藤正明, 萩原あいか, 井上博之, 竜崎正毅, 末松誠, 伊藤裕
2. 発表標題 急性虚血性腎障害におけるフェブキソスタットによるATPブーストを介した腎保護メカニズムのマスイメージングを用いた可視化解析
3. 学会等名 第41回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井健太郎, 宮下和季, 久保亜紀子, 佐藤正明, 萩原あいか, 井上博之, 竜崎正毅, 末松誠, 伊藤裕
2. 発表標題 A semi-quantitative mass imaging technique revealed region-specific alteration of adenylates in the murine kidney after transient ischemia and reno-protective effect of febusostat by ameliorating ATP levels in the cortex.
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井健太郎, 宮下和季, 久保亜紀子, 佐藤正明, 萩原あいか, 井上博之, 竜崎正毅, 末松誠, 伊藤裕
2. 発表標題 キサンチンオキシダーゼ阻害による虚血腎保護メカニズムのマスイメージングを用いた可視化解析
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyashita K, Fujii K, Kubo A, Sato M, Hagiwara A, Inoue H, Suematsu M, Itoh H.
2. 発表標題 Febuxostat exerted reno-protective effects after transient ischemia by promoting ATP recovery in the cortex: visualization of renal adenine nucleotides by an imaging mass-spectrometry technique
3. 学会等名 27th Scientific Meeting of International Society of Hypertension, (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyashita K, Fujii K, Kubo A, Sato M, Hagiwara A, Inoue H, Suematsu M, Itoh H.
2. 発表標題 A mass imaging technique revealed a reno-protective effect of the xanthine oxidase inhibitor febuxostat in the ischemic kidney by promoting ATP recovery in the cortex
3. 学会等名 28th Scientific Meeting of European Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyashita K, Fujii K, Kubo A, Sato M, Hagiwara A, Inoue H, Suematsu M, Itoh H.
2. 発表標題 A SEMI-QUANTITATIVE IMAGING MASS SPECTROMETRY REVEALED THE RENO-PROTECTIVE EFFECT OF FEBUXOSTAT IN THE ISCHEMIC KIDNEY BY PROMOTING ATP RECOVERY IN THE CORTEX.
3. 学会等名 55th ERA-EDTA congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮下 和季, 藤井 健太郎, 久保 亜紀子, 佐藤 正明, 末松 誠, 伊藤 裕
2. 発表標題 マスメージングによる腎代謝産物の可視化と皮髄境界アデノシン集積の意義の解析
3. 学会等名 第53回高血圧関連疾患モデル動物学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤井 健太郎, 宮下 和季, 久保 亜紀子, 佐藤 正明, 萩原 あいか, 井上 博之, 竜崎 正毅, 末松 誠, 伊藤 裕
2. 発表標題 腎皮髄境界アデノシンによる虚血腎保護効果の検討
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮下 和季, 藤井 健太郎, 伊藤 裕
2. 発表標題 Novel treatment of chronic kidney disease through regulation of adenylate metabolism
3. 学会等名 Premium Hypertension Conference 2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤井 健太郎, 宮下 和季, 久保 亜紀子, 佐藤 正明, 萩原 あいか, 井上 博之, 竜崎 正毅, 末松 誠, 伊藤 裕
2. 発表標題 腎皮髄境界アデノシン集積の虚血腎における保護的役割の可視化解析
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujii K, Miyashita K, Kubo A, Sato M, Hagiwara A, Inoue H, Suematsu M, Itoh H.
2. 発表標題 ADENOSINE A2 RECEPTORS ARE INDISPENSABLE FOR THE MAINTANANCE OF RENAL BLOOD FLOW UNDER ACUTE ISCHEMIA.
3. 学会等名 54th ERA-EDTA congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	宮下 和季 (MIYASHITA Kazutoshi) (50378759)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任准教授 (32612)	