

研究成果報告

研究課題 Problem oriented system (POS) に基づいた生活習慣病を予防・治療する栄養学と薬物療法の架け橋に関する研究

研究期間 2014年4月1日～2017年3月31日

1) 研究目的

当研究室ではこれまでに、低用量で高いインスリン様活性を示す様々な化学構造の亜鉛錯体を合成し、糖尿病モデルマウスを用いた実験で血糖降下作用を示すことを報告してきた。しかし、その作用機構は解明できていなかった。そこで、亜鉛錯体が示す抗糖尿病作用の作用機構を解明することを目的として研究に着手した。

続いて、これまで当研究室で実施してきた研究手法は、主に血液や血漿から得られる生化学パラメータによる治療効果の評価や、上記の分子生物学的アプローチに基づいた研究内容が主体であった。そのため、これまでに着手していない研究領域の1つとして形態学的评价に関する研究があげられた。そこで、亜鉛錯体の抗糖尿病治療薬としての開発研究過程において、これまでに未実施であった新たな評価方法として、組織形態学を基盤とした研究を行うことを目的とし、その有用性について検討した。

さらに、亜鉛錯体の血糖値降下作用に関与する主たる標的臓器は未解明であり、亜鉛錯体を投与後の臓器移行性を詳細に解析する必要がある。そこで、亜鉛錯体を投与した疾患モデル動物における中心金属の亜鉛と配位子の臓器分布を誘導結合プラズマ質量分析法により同時に定量分析することを計画した。そのために、代謝安定性を有する有機セレン (Se) 化合物を配位子とした亜鉛錯体を新たに合成し、亜鉛錯体の *in vitro* 活性、*in vivo* 抗糖尿病効果、並びに投与終了後の臓器分布を包括的に評価することを目的とし、研究に着手した。

一方で、 α -リポ酸の立体選択的もしくは立体特異的な抗糖尿病作用を評価するため、2型糖尿病モデルマウスの KK-Ay マウスにラセミ体の α -リポ酸を高脂肪食に混ぜた自作餌、及びラセミ体 α -リポ酸の γ シクロデキストリン包接体、S 体 α -リポ酸の γ シクロデキストリン包接体、R 体 α -リポ酸の γ シクロデキストリン包接体を高脂肪食に混ぜた自作餌を用い、糖尿病に関わる生体パラメータの変動評価により、 α -リポ酸の光学異性体による薬効差を明らかにすることを目的とし、研究に着手した。

2) 実施内容

主に、肥満による脂肪肝炎やインスリン抵抗性、2型糖尿病、及び高血圧などの生活習慣病を薬物療法により効果的に治療することを目的として、治療効果を高められる微量栄養素の摂取について評価、選定を行った。すなわち、POS に基づいた方針からは、これまでには十分に明らかとされていない薬物治療の薬効を最大限に発揮させる栄養素の摂取方針の作成を行った。

具体的には、共同研究先の神戸女子大でオーダーメイドにより作成された抗酸化性栄養素の α -リポ酸、及び生体必須性やインスリン様作用が報告されている亜鉛イオンの低分子有機錯体などを含有させた餌を用いて、それぞれの疾患に対応したモデル実験動物にオーダーメイド食を摂取させ、通常食との比較を統計的に実施した。以下に具体的な実施内容の項目について列記する。

- (1) α -リポ酸の2型糖尿病モデルマウスにおける立体特異的な糖尿病改善効果
- (2) 組織形態学を基盤とした亜鉛及びバナジウム錯体による抗糖尿病作用の評価
- (3) 亜鉛ヒノキチオール錯体のインスリン抵抗性改善効果に関する作用機構解明
- (4) セレノマルトールを配位子とした亜鉛錯体の抗糖尿病効果及び臓器分布解析

3) 研究成果

平成26年度(2014年度)から平成28年度(2016年度)の3年間に渡る研究成果の中で、糖尿病性の心血管疾患、高血圧症の薬物治療については、ドイツハイデルベルグ大学医学部の方から先に共同研究実施の依頼があった。そこで、本学と神戸女子大学との共同実施により、効率的なバルク量の亜鉛-アスピリン錯体の合成及び精製法を確立した。新規合成した本亜鉛含有医薬品をハイデルベルグ大学に提供し、実験モデルラットに投与された結果について共同で解析、評価した。その結果、抗炎症薬であるアスピリン単独投与と比べて、すべての生化学的並びに生理学的パラメータについて亜鉛-アスピリン錯体投与による治療効果が上回ることが明らかとなった。

上記以外の肥満による脂肪肝炎やインスリン抵抗性、2型糖尿病に関する治療効果については、本学と神戸女子大学との間で本学が主となり実施した共同研究の内容となる。以下に、年度ごとの主たる研究内容について報告する。

平成26年度(2014年度)

α -リポ酸による立体特異的な糖尿病改善効果について、2型糖尿病モデルマウスにおける研究を行った。水溶性が極端に低い抗酸化栄養素である α -リポ酸を γ シクロデキストリンで包接し溶解性を高めた製剤を開発した。この可溶性製剤化したラセミ体、R体、及びS体の α -リポ酸を混餌した高脂肪食をKK-Ayマウスに1ヶ月間投与し、血糖値、体重、摂餌量を測定した。投与終了後に種々の生化学パラメータを測定し、血漿及び摘出臓器を用いて、 α -リポ酸による糖尿病改善効果を検討した。その結果、 α -リポ酸が示す糖尿病改善効果は、主に肝臓におけるAMPKシグナルの亢進作用に依るものであり、その作用は光学異性体によって薬効差があり、特にR体で高い抗糖尿病効果を示した。

亜鉛錯体([Zn(opt)₂])を投与した2型糖尿病モデル動物を評価した結果、肝臓の脂質沈着に改善効果が認められ、脂質が肝臓の単位面積あたりに占める割合は無処置のモデル動物の半分以下であった。一方、ランゲルハンス島の肥大の改善も認められ、ランゲルハンス島が膵臓の単位面積あたりに占める割合は無処置のモデル動物の半分程度に減少した。血漿中インスリン濃度においても改善が認められたことから、亜鉛錯体の投与群では生化学的パラメータの改善と器質的改善効果は密接に関連し、両評価系による検討を同時に実施することが重要であるとわかった。今後の研究対象項目として、形態学的評価が重要な評価系の一つであることを明らかにした。

平成27年度(2015年度)

脂肪細胞様に分化させた3T3-L1培養細胞において、亜鉛錯体([Zn(hkt)₂])は濃度依存的、時間依存的にAktのリン酸化促進作用を示し、加えてこの作用は低濃度のインスリンを併用することによって相加効果を示すことを明らかにした。金属キレート剤の併用から、亜鉛錯体が時間依存的に細胞内に取り込まれた後にAktのリン酸化促進作用を発揮していることが示された。また、インスリン刺激によ

るシグナル伝達に抑制的に作用する PTP1B と PTEN に対して亜鉛錯体は阻害作用を示し、インスリンの作用を増強することを明らかにした。以上の結果から、 $[Zn(hkt)_2]$ は細胞膜受容体に対して作用するのではなく、細胞内に取り込まれた後、インスリンとは異なる作用点で、インスリンシグナル経路に影響を及ぼし、インスリンのシグナル伝達を増強する働きがあることが示唆された。

続いて、2 型糖尿病モデル動物に亜鉛錯体 ($[Zn(hkt)_2]$) を長期間に渡り混餌投与した結果、耐糖能は有意に改善され、高インスリン血症も改善されていたが、血漿中アディポネクチン濃度の改善は見られなかった。これらの結果から、亜鉛錯体摂取による抗糖尿病効果は PPAR γ アゴニストであるピオグリタゾンの作用点とは異なることが示唆された。加えて、膵臓の HE 染色の結果より、亜鉛錯体投与によりランゲルハンス島の肥大化は抑制されていた。一方で、各臓器における亜鉛の蓄積量を定量した結果、膵臓では亜鉛錯体投与による亜鉛量の蓄積は認められず、肝臓、骨格筋、脂肪については増加傾向であった。したがって、亜鉛錯体による膵臓への直接的な作用は顕著ではなく、むしろ末梢組織、特に脂肪組織に作用していることが示唆された。

これまでの *in vitro* 系及び *in vivo* 系の結果をまとめると、亜鉛錯体が脂肪組織において作用することで、インスリンとは異なる作用点によってインスリンシグナル経路を活性化することが明らかとなった。さらに、インスリンによるシグナル伝達を相加的に増強することで、インスリン抵抗性を改善し、糖尿病時における代償的なインスリン産生を抑制することを示唆している。つまり、亜鉛錯体による抗糖尿病効果の作用機構は、直接的な膵臓への作用によるものではなく、末梢におけるインスリン抵抗性を改善することで発揮され、ピオグリタゾンのようなチアゾリジン系薬剤が示すアディポネクチン分泌促進作用を介したものと異なる結論付けることができた。

平成 28 年度 (2016 年度)

セレノマルトールを配位子とした新規の有機 Se-Zn 錯体であるビス (3-ヒドロキシ-2-メチル-4H-ピラン-4-セレノ) 亜鉛 (II) ($[Zn(hmps)_2]$) を新たに合成し、その物性を評価した。X 線結晶構造解析の結果から、 Se_2O_2 配位型の歪んだ 4 配位四面体構造をしていることが分かった。ラット遊離脂肪細胞を用いたインスリン様活性評価の結果から、有機 Se-亜鉛錯体は非常に高い活性を示した。

セレノマルトールによる有機 Se-亜鉛錯体を投与した 2 型糖尿病モデルマウスにおける抗糖尿病効果の評価と亜鉛錯体の臓器分布解析から、 $[Zn(hmps)_2]$ 投与群では高い血糖値降下作用、HbA1c 値改善作用、インスリン抵抗性及びレプチン抵抗性に対する改善効果が認められた。亜鉛及びセレンの臓器中濃度を同時定量した結果、 $[Zn(hmps)_2]$ 投与群の肝臓で有意な亜鉛濃度の上昇が認められた。肝臓の組織染色の解析より、肝臓での脂質蓄積が亜鉛錯体投与群で有意に減少していた。臓器分布及び組織形態学的な改善の結果より、 $[Zn(hmps)_2]$ は肝臓に分布して抗糖尿病効果を示していることが示唆された。

以上を総括すると、*in vitro* 系においては、硫黄やセレンといった HSAB 則によるソフトな配位原子を持つ亜鉛錯体が、高いインスリン様活性を示した。この高い活性には、亜鉛錯体の歪んだ 4 配位四面体構造及び油水分配係数が関与することが明らかとなり、今後の亜鉛錯体の設計に有益な知見となった。一方、*in vivo* 系においては、異なる発症機序を持つ 2 型糖尿病モデルマウスにおいて有機セレン配位子を用いた $[Zn(hmps)_2]$ は抗糖尿病効果を示した。しかし、連続投与後の臓器分布の解析からは明確な作用臓器の特定に至らなかった。今後、作用臓器を含めた亜鉛錯体の抗糖尿病効果を評価するには、連続投与による治療中の経時的かつ経日的な臓器移行性に関する精査が必要であると結論した。

4)研究組織

<本学>

研究代表者 安井 裕之 (京都薬科大学・薬学部・教授)

研究分担者 内藤 行喜 (京都薬科大学・薬学部・助教)

<共同研究先>

研究代表者 吉川 豊 (神戸女子大学・健康福祉学部・教授)

成果発表

1) 原著論文

- (1) Bis(aspirinato)zinc(II) complex successfully inhibits carotid arterial neointima formation after balloon-injury in rats. Péter Hegedűs, Sevil Korkmaz, Tamás Radovits, Harald Schmidt, Shiliang Li, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Béla Merkely, Matthias Karck, and Gábor Szabó: *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 査読有, **28**, 533-539 (2014).
- (2) Antidiabetic effect of the α -lipoic acid γ -cyclodextrin complex. Yuki Naito, Naoko Ikuta, Daisuke Nakata, Keiji Terao, Kinuyo Matsumoto, Naemi Kajiwara, Ayaka Okano, Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 査読有, **55**, 97-102 (2014).
- (3) Morphological analysis of the pancreas and liver in diabetic KK-A^y mice treated with zinc and oxovanadium complexes. Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, and Hiroyuki Yasui: *Metallomics*, 査読有, **6**, 1632-1638 (2014).
- (4) New insulin-Mimetic and hypoglycemic hetero-binuclear zinc(II)/oxovanadium(IV) complex. Takayasu Moroki, Hiroyuki Yasui, Yusuke Adachi, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, Kazuhiko Ozutsumi, Misaki Katayama, and Yutaka Yoshikawa: *Curr. Inorg. Chem.*, 査読有, **4**, 54-58 (2014).
- (5) Superiority of zinc complex of acetylsalicylic acid to acetylsalicylic acid in preventing postischemic myocardial dysfunction. Sevil Korkmaz, Ayhan Atmanli, Shiliang Li, Tamás Radovits, Peter Hegedűs, Enikő Barnucz, Kristóf Hirschberg, Sivakkanan Loganathan, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Matthias Karck, and Gábor Szabó: *Exper. Biol. Med.*, 査読有, **240**, 1247-1255 (2015).
- (6) Isomeric effects of anti-diabetic α -lipoic acid with γ -cyclodextrin. Yuki Naito, Naoko Ikuta, Ayaka Okano, Hinako Okamoto, Daisuke Nakata, Keiji Terao, Kinuyo Matsumoto, Naemi Kajiwara, Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: *Life Sci.*, 査読有, **136**, 73-78 (2015).
- (7) Administration of zinc complex of acetylsalicylic acid after the onset of myocardial injury protects the heart by upregulation of antioxidant enzymes. Sevil Korkmaz-Icöz, Ayhan Atmanli, Tamás Radovits, Shiliang Li, Peter

Hegedűs, Mihály Ruppert, Paige Brlecic, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Matthias Karck, and Gábor Szabó: *J. Physiol. Sci.*, 査読有, **66**, 113-125 (2016).

(8) α -Glucosidase inhibition by new Schiff base complexes of Zn(II). Rie Miyazaki, Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: *Open J. Inorg. Chem.*, 査読有, **6**, 114-124 (2016).

(9) Oral treatment with a zinc complex of acetylsalicylic acid prevents diabetic cardiomyopathy in a rat model of type-2 diabetes: activation of the Akt pathway. Sevil Korkmaz-Icöz, Samer Al Said, Tamás Radovits, Shiliang Li, Maik Brune, Péter Hegedűs, Ayhan Atmanli, Mihály Ruppert, Paige Brlecic, Lorenz Heyne Lehmann, Bernd Lahrmann, Niels Grabe, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Patrick Most, Matthias Karck, and Gábor Szabó: *Cardiovasc. Diabetol.*, 査読有, **15**, 75 (2016).

(10) Bis(hinokitiolato)zinc complex ([Zn(hkt)₂]) activates Akt/protein kinase B independent of insulin signal transduction. Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, Kazufumi Masuda, and Hiroyuki Yasui: *J. Biol. Inorg. Chem.*, 査読有, **21**, 537-548 (2016).

(11) Anti-hyperglycemic effect of long-term bis(hinokitiolato)zinc complex ([Zn(hkt)₂]) ingestion on insulin resistance and pancreatic islet cells protection in type 2 diabetic KK-Ay mice. Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, Michiko Shintani, Shingo Kamoshida, Naemi Kajiwara, and Hiroyuki Yasui: *Biol. Pharm. Bull.*, 査読有, **40**, 318-326 (2017).

2) 産業財産権

該当なし

3) 招待講演

(1) 安井裕之：亜鉛錯体による糖尿病治療へのチャレンジ。第3回 KPU-OHP 臨床医薬カンファレンス (京都), 2015.11.

(2) 安井裕之：亜鉛錯体による糖尿病治療へのチャレンジ。第14回亜鉛栄養治療研究会 (大阪), 2017.2.

4) 学会発表

(1) 安井裕之、中村未歩、諸木孝泰、吉川 豊：亜鉛の量的かつ質的な恒常性維持が2型糖尿病を治療する-定量的な組織形態計測によるアプローチ-。日本薬学会第134年会(熊本), 2014.3.

(2) 岡野綾華、内藤行喜、生田直子、中田大介、寺尾啓二、松本衣代、梶原苗美、吉川 豊、安井裕之： α -リポ酸 γ -CD 包接体摂取による2型糖尿病予防効果の検討。第68回日本栄養・食糧学会大会 (北海道), 2014.5-6.

- (3) 直江佳貴、道上加奈子、吉川 豊、梶原苗美、安井裕之：糖尿病性骨代謝異常に対する亜鉛錯体の影響. 第 68 回日本栄養・食糧学会大会(北海道), 2014.5-6.
- (4) 中村未歩、吉岡里実、吉川 豊、安井裕之：低亜鉛食飼育動物における生体内微量元素の変動. 第 68 回日本栄養・食糧学会大会(北海道), 2014.5-6.
- (5) Miho Nakamura, Satomi Yoshioka, Naemi Kajiwara, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: The effects of feeding zinc-deficient diets on rats behavior and its relations with the hematopoietic function. 第 24 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(京都), 2014.6.
- (6) Yoshiki Naoe, Kanako Michigami, Yutaka Yoshikawa, Naemi Kajiwara, and Hiroyuki Yasui: Enhancement of the bone strength in STZ-induced diabetic mice by supplementation of the Zn²⁺ and first transition metal ions with anti-saccharification action against the collagen. 第 24 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(京都), 2014.6.
- (7) Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, and Hiroyuki Yasui: Morphological analysis of the pancreas and liver in diabetic KK-Ay mice treated with zinc or oxovanadium complexes. 第 24 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(京都), 2014.6.
- (8) Yutaka Yoshikawa, Chihiro Ando, Chiaki Kanaoka, Yoshiki Kuriyama, Sawako Shiomi, Naoko Seta, and Hiroyuki Yasui: Metallomic study of Zn and first transition metals with anti life-style related diseases properties. 第 24 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(京都), 2014.6.
- (9) 安井裕之、傳寶和佳子、吉川 豊：高脂肪食摂取により惹起される糖尿病状態に影響を及ぼす生体微量元素の変動. 第 25 回日本微量元素学会学術集会(岡山), 2014.7.
- (10) Ayaka Okano, Yuki Naito, Naoko Ikuta, Daisuke Nakata, Keiji Terao, Kinuyo Matsumoto, Naemi Kajiwara, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Therapeutic and preventive effects of α -lipoic acid/ γ CD complex on type 2 diabetes in KK-Ay mice. International Joint Symposium 8th Bali Geriatric Update Symposium-21st Annual Scientific Meeting Japan Society of Haemorheology-Kobe Women's University (Bali, Indonesia), 2014.8.
- (11) Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Zn(hinokitiol)₂ complex, as a potent anti-diabetic candidate, activates the insulin signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes through an insulin-independent stimulation. International Joint Symposium 8th Bali Geriatric Update Symposium-21st Annual Scientific Meeting Japan Society of Haemorheology-Kobe Women's University (Bali, Indonesia), 2014.8.
- (12) Yutaka Yoshikawa, Hiroki Murakami, Shigeyuki Fujimoto, Takayuki Nishiguchi, and Hiroyuki Yasui: Study of

zinc compounds with lifestyle-related disease therapeutic effect. International Joint Symposium 8th Bali Geriatric Update Symposium-21st Annual Scientific Meeting Japan Society of Haemorrhology-Kobe Women's University (Bali, Indonesia), 2014.8.

- (13) 岡本陽菜子、古根隆広、中田大介、大城 恵、安井裕之、寺尾啓二、吉川 豊：スクロース摂取時の血糖値変化に対する α シクロデキストリンとアラビノースの併用効果. 第31回シクロデキストリンシンポジウム(島根), 2014.9.
- (14) 波多野菖梧、吉川 豊、安井裕之：ヒドロキサム酸誘導体-亜鉛錯体の合成とインスリン様作用の評価. 第64回日本薬学会近畿支部総会・大会(京都), 2014.10.
- (15) 安堂千尋、吉川 豊、安井裕之： α -アミラーゼ阻害作用を有する第一遷移系列金属及び亜鉛のメタロミクス研究. 第64回日本薬学会近畿支部総会・大会(京都), 2014.10.
- (16) 内藤行喜、岡野綾華、生田直子、中田大介、寺尾啓二、松本衣代、梶原苗美、吉川 豊、安井裕之： α -リポ酸- γ CD包接体はインスリン作用を維持し2型糖尿病の発症を予防する. 第64回日本薬学会近畿支部総会・大会(京都), 2014.10.
- (17) 安井裕之、傳寶和佳子、諸木孝泰、吉川 豊：高脂肪食摂取により変動する生体微量元素の体内分布-レーザーアブレーションICP-MSによる分析-. 第4回メタロミクス研究フォーラム(東京), 2014.11.
- (18) 内藤行喜、吉川 豊、安井裕之：「若手シンポジウム」3T3-L1細胞における亜鉛錯体のインスリン様作用. 第4回メタロミクス研究フォーラム(東京), 2014.11.
- (19) 内藤行喜、吉川 豊、新谷路子、鴨志田伸吾、梶原苗美、安井裕之：亜鉛ヒノキチオール錯体([Zn(hkt)₂])の長期間摂取は暎ラ氏島へ作用しインスリン抵抗性改善作用を示す. 日本薬学会第135年会 (兵庫), 2015.3.
- (20) 西口貴之、吉川 豊、安井裕之：大学院生シンポジウム：多彩で多用な亜鉛の機能～機能解明から疾病治療への応用まで～「構造から読み解く有機カルコゲン亜鉛錯体の糖尿病治療効果」. 日本薬学会第135年会 (兵庫), 2015.3.
- (21) 川埜紗椰、田村 萌、吉川 豊、安井裕之、佐々木要、齋藤良太：新規4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール類を配位子とした亜鉛錯体の合成とインスリン様活性評価. 日本化学会第95春季年会(2015) (千葉), 2015.3.
- (22) Chihiro Tanaka, Yutaka Yoshikawa, Naemi Kajiwara, and Hiroyuki Yasui: Syntheses of the several metal complexes with 2-APTC and evaluation of their anti-diabetic effects. 第25回金属の関与する生体関連反

応シンポジウム (長崎), 2015.5.

- (23) Saeka Tatsuda, Yutaka Yoshikawa, Naemi Kajiwara, and Hiroyuki Yasui: Zinc intake in low calcium state reduces bone strength. 第25回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (長崎), 2015.5.
- (24) 平内孝典、吉川 豊、安井裕之: 銅及び亜鉛を含有する多核錯体の抗糖尿病活性. 第26回日本微量元素学会学術集会 (北海道), 2015.7.
- (25) 内藤行喜、吉川 豊、安井裕之: 血糖降下作用を有する亜鉛ヒノキチオール錯体はインスリンシグナル経路に対して作用する. 第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会 (兵庫), 2015.12.
- (26) Takayuki Nishiguchi, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Antidiabetic effect of Zn complexes with organochalcogen-containing ligands. The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Hawaii, USA), 2015.12.
- (27) Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, and Hiroaki Yamamoto: [Zn(hinokitiol)₂] complex showed the insulin-like effects on the insulin signaling pathway through an insulin-independent manner. The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Hawaii, USA), 2015.12.
- (28) 西口貴之、吉川 豊、安井裕之: 2型糖尿病モデル ob/ob マウスに対する有機カルコゲン亜鉛錯体の抗糖尿病効果. 日本薬学会第136年会 (神奈川), 2016.3.
- (29) 内藤行喜、吉川 豊、新谷路子、鴨志田伸吾、梶原苗美、安井裕之: The impact of zinc-hinokitiol complex ([Zn(hkt)₂]) on the expression and secretion of insulin—Approach from the expression of pancreatic transcription factor, Pdx-1—. 第26回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (北海道), 2016.6.
- (30) Hiroyuki Yasui, Yuki Naito, Kazufumi Masuda, and Yutaka Yoshikawa: Bis(hinokitiolato)zinc complex ([Zn(hkt)₂]) affects the insulin signaling pathway in an insulin-independent manner. 42nd International Conference on Coordination Chemistry (Brest, France), 2016.7.
- (31) 内藤行喜、吉川 豊、新谷路子、鴨志田伸吾、梶原苗美、安井裕之: 亜鉛ヒノキチオール錯体のインスリン抵抗性改善効果に関する作用機構解明. 日本薬学会第137年会 (宮城), 2017.3.
- (32) 青木貴浩、三輪剛志、内藤行喜、吉川 豊、安井裕之: インスリン分泌不全 GK ラットを用いた亜鉛錯体の抗糖尿病作用の評価—硫黄を配位原子に持つ高活性錯体による検討—. 日本薬学会第137年会 (宮城), 2017.3.