

## 研究成果報告

研究課題 運動や病態が生体の金属濃度及び同位体比に及ぼす影響評価

研究期間 2015年4月1日～2020年3月31日

### 1) 研究目的

2019年の世界の糖尿病患者数は4億6300万人であるが、2045年には約7億人まで増加すると予測されている。そのため、患者数の急増は世界規模の深刻な問題となっている。糖尿病患者の90～95%を占める2型糖尿病は、病状が進行すると網膜症、腎症、神経障害などの合併症を引き起こし、さらに心血管疾患の発症を高めて患者の生活の質を著しく低下させる。糖尿病の病態は合併症により複雑化するため、的確に個別対応した質の高い治療が必要となる。実現するには、基本となる食習慣を考慮した食事療法、生活習慣の改善を促す運動療法に加えて、複数の医薬品による薬物療法が実施される。

従来から、インスリン抵抗性を改善させることが知られている有酸素運動は、最近では、多くの糖尿病治療ガイドラインにおいて糖尿病の予防と合併症の進展阻止のために定期的な継続が推奨されており、糖代謝及び脂質代謝の促進や血圧低下など2型糖尿病とその合併症に対して多面的な改善効果を有することが報告されている。また、運動療法と食事療法を組み合わせることで、より一層高い治療効果が期待できる。

そこで、糖尿病治療における食事療法、運動療法、及び薬物療法をチーム医療として実践する際に想定される多職種連携型医療を背景として、本研究では運動負荷による効果が糖尿病の病態及び治療にどのような影響を及ぼすのかを実験動物用いて基礎的に検討することとした。

加えて、鉄(Fe)、マンガン(Mn)、銅(Cu)、亜鉛(Zn)、セレン(Se)といった必須微量元素は、抗酸化酵素や糖代謝酵素の構成原子として、酵素の活性を強める触媒として働くため、欠乏や過剰により機能障害が生じる。したがって、上記の内容を検討する中で、運動という行為自体が、一定の濃度範囲で生体内に維持されて存在する微量元素とも深く関わっているため、微量元素の運動負荷による変動を調べることで、運動パフォーマンスや病態の評価につなげることも目的とする。

### 2) 実施内容

神戸女子大学の方から先に共同研究実施の依頼があり、最初は平成27年度(2015年度)から平成29年度(2017年度)までの3年間の共同研究期間が締結された。その後、神戸女子大学の内部規定では共同研究の契約期間に制限が無いため、さらに2年間の期間延長が本学と神戸女子大学の双方で認められ、最終的に平成27年度(2015年度)から令和元年度(2019年度)までの5年間の共同研究期間となった。上記の期間の内、本学が主となり実施する共同研究の契約期間は、本学の内部規定による共同研究期間の上限が3年間と定められていることもあり、平成29年度(2017年度)から令和元年度(2019年度)までの3年間の契約期間(補助金申請の期間)となった。平成27年度(2015年度)と平成28年度(2016年度)の2年間に渡る研究成果については、神戸女子大が主となり実施した共同研究の内容となる。また、平成29年度(2017年度)から令和元年度(2019年度)の3年間は、本学が主となり実施した共同研究の内容となる。以下に、年度ごとの主たる実施内容について列記する。

#### 平成 27 年度 (2015 年度)

運動ならびに病態が生体内の金属元素にどのような変化を与えるのか、定量的な研究を行い明らかにしていく事を目的に研究を行った。また、ミネラル（無機物質、無機化合物）を疾患モデル動物に投与することで疾患を改善する効果が認められるか否かの研究を行った。

#### 平成 28 年度 (2016 年度)

2015 年度に引き続き、運動ならびに疾患が生体内の微量元素濃度にどのような定量的変化を与えるのか、一方で、疾患モデル動物にミネラル（無機物質、無機化合物）を投与することにより生体にどのような定量的効果を与えるのかを評価する事を目的に研究を継続した。

#### 平成 29 年度 (2017 年度) ~令和元年度 (2019 年度)

2017 年度からは、本学が主となり実施した研究内容となる。2017 年度からは、ある病態における運動負荷が病態自体と生体内の微量元素濃度にどのような影響をもたらすのかを定量的に評価し、新規の評価手法の探索を行うことを目的に実施した。

### 3) 研究成果

#### 平成 27 年度 (2015 年度)

自発運動ケージを用いて健常ラットや健常マウスを強制的に運動させる群（運動群）と運動させない群（非運動群）に分けた動物実験系を構築した。運動群においては、数段階の運動強度を設定して経日的に飼育した。健常動物を 2 群に分け、自発運動ケージを用いて強制的に 60 日間に渡る運動負荷をかけたラットを用いた研究を行った。飼育期間終了後に採血と解剖を行い、血液及び臓器サンプルを湿式灰化後、誘導結合プラズマ質量分析装置（ICP-MS 装置）にて生体金属元素の濃度定量と同位体比の分析を行った。運動強度の負荷が生体に及ぼす影響を、生体内の必須金属元素濃度の変化ならびに同位体比の変動を指標にして定量的に研究した。

さらに、高齢者の増加に伴い対策が急がれている骨粗鬆症を研究対象とし、卵巣摘出による骨粗鬆モデルマウスの臓器を採取し、生体金属元素の変動を評価した。その結果、運動による負荷の結果、肝臓と比較して腎臓中の生体金属元素の変動が大きいことがわかり、過酷な運動により、急性腎障害のような状況が惹起され、腎臓に負担をかけていることが示唆された。また、骨粗鬆症モデルマウスの検討では、骨形成マーカーである血清オステオカルシンが、卵巣摘出後に Mg もしくは Zn を摂取すると上昇し、卵巣摘出後に Cu を摂取すると減少した。骨吸収マーカーである尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（尿中 NTx）は、卵巣摘出後に Cu を摂取すると高値となり骨吸収が亢進していた。骨強度試験において骨質を評価すると、卵巣摘出後に Zn を摂取すると「しなる骨」が形成された。大腿骨 Zn 濃度は卵巣摘出後に Zn を摂取すると有意に上昇した。大腿骨脂肪細胞の面積は卵巣摘出後に Mg もしくは Zn を摂取することで低下傾向が見られた。統計的な相関解析の結果、Zn 摂取群では大腿骨 Zn 濃度と大腿骨脂肪細胞の面積との間に負の相関があった。一方、Cu 摂取群では血清 Cu 濃度と尿中 NTx との間に正の相関があることが分かった。

## 平成 28 年度 (2016 年度)

ラット及びマウスを用いて運動群と非運動群を作成し、運動の有無による生体への影響を評価した。また、オボアルブミン (OVA) 負荷による食物アレルギーモデル動物を作成し、健常動物と比較してアレルギー動物の組織中の微量元素濃度に変化が見られるかどうかを評価し、ここへミネラル (無機物質、無機化合物) を投与することによりアレルギー症状がどのように改善されるか、もしくは増悪するかを調査した。これらの研究結果の中で見出された新しい発見は、負荷の強い運動によって体内の Pb 濃度が大きく変動するということであった。また、Pb の同位体比の精密測定も同時に実施し、運動群と非運動群では Pb 同位体比に有意な変動が起こることを見いだした。一方、食物アレルギーモデル動物においては、組織中の微量元素濃度に有意な影響は認められなかったが、ZnSO<sub>4</sub> や MgSO<sub>4</sub> を経口投与することで、血清中の総 IgE 濃度が非投与群と比較して減少していることが明らかとなり、無機化合物の摂取が OVA 由来の食物アレルギーに対して抑制方向のメリットがある可能性が見出された。

## 平成 29 年度 (2017 年度) ~令和元年度 (2019 年度)

2017 度の研究テーマとして、雄性 Wistar 系ラットに高フルクトース食を与え、脂肪肝をともなう肥満と食餌誘発性インスリン抵抗性を併発するモデルラットを作成し、一方の神戸女子大では卵巣摘出かつ低 Ca 食接餌による骨粗鬆症モデルマウスを作成した。どちらの動物においても、運動群と非運動群に分け、飼育期間終了後、解剖した臓器を湿式灰化し、誘導結合プラズマ質量分析装置 (ICP-MS) を用いて 9 種類の微量元素 (Mg、Ca、Cr、Mn、Fe、Cu、Zn、Se、Pb) の定量分析及び同位体比の評価、ならびに血清パラメータなど病態に関わる指標を評価した。

その結果、肥満・インスリン抵抗性モデルにおいては、運動は病態の有無に関わらず、生体内の乳酸の利用効率や体重及び脂肪量の減少といった良い影響を与え、耐糖能の改善も認められた。一方で、負の代償の側面として連日の運動負荷は腎臓の機能維持に負担をかけていることが示唆された。運動による生体内の微量元素濃度及び同位体比への影響では、病態下における運動負荷が金属元素濃度の変動に影響を与えることが観察された。特に、血清中の Pb 同位体比に顕著な差異が観測された。

一方、骨粗鬆症モデルマウスにおいては、運動群の腎臓中の微量元素濃度で Cu と Zn が有意に低値を示しており、運動により促進する代謝反応で生じる有機酸の増加が腎尿細管でのアルブミンの再吸収を阻害し、微量元素イオンの腎近位尿細管細胞への再吸収に変化をもたらした可能性が示唆された。

上記のように、病態モデル動物に運動をさせる場合と、健常状態で運動させる場合では、生体内の微量元素や各種パラメータに異なる影響を及ぼし、生体の微量元素の濃度変動から運動負荷の影響を評価するという新しい方法論の提案については、特に腎臓の生理機能において顕著な変化として現われる可能性を明らかにした。そこで、引き続きの研究テーマとして、「通常食のラット及び高フルクトース負荷による耐糖能異常モデルラットにおける運動療法の効果」及び「腎不全を併発した通常食ラット及び耐糖能異常ラットにおける運動療法の効果」を取り上げ、2018 年度～2019 年度の共同研究として実施した。以下に、2017 年度～2019 年度の 3 年間に本学が主となり実施した分の研究内容について記載した。

### (1) ラットの生体微量元素の生理的濃度及び同位体比に及ぼす運動負荷の影響

運動により標準食群、高フルクトース食群共に有意な体重減少、後腹壁脂肪重量の有意な減少が観察

され、一般血液性状については標準食群で総コレステロールの有意な減少、高フルクトース果糖食群で中性脂肪の有意な減少、総コレステロールの減少傾向がみられた。また、高フルクトース食運動群で耐糖能の改善がみられた。金属元素濃度については、標準食群の運動による有意な変動は腎臓中 Pb の増加のみであった。一方、高フルクトース食群では、運動により特徴的な金属元素が変動し、血清で Se の減少と Pb の増加、肝臓で Se の増加、腎臓で Se の減少が有意な変化を示した。

生体内の金属元素濃度については、標準食群では運動は大きな影響を及ぼさないが、高フルクトース食群では特徴的な金属元素が有意に変動し、肥満状態下の生体内では運動負荷が金属元素濃度の変動に大きく関わることを示唆された。標準食群での腎臓中 Pb の有意な上昇と、高フルクトース食群での血清中 Pb の上昇が見られたことから、運動負荷により重金属である Pb の腎排泄が抑制され、体内循環中に留まり易くなり、血清中での上昇に繋がったことが予測される。また、高フルクトース食群の血清及び腎臓において、抗酸化性タンパク質であるグルタチオンペルオキシダーゼ (GPX) 中にセレノシステインとして含まれている Se の濃度が運動により有意に低下し、逆に肝臓では上昇していた。Se は GPX の活性発現に必要な元素であり、運動による酸化ストレスの亢進によって生じた活性酸素の除去のために生体内で消費され、血清中や腎臓中で濃度の低下を示したと考えられる。

## (2) 通常食のラット及び高フルクトース負荷による耐糖能異常ラットにおける運動療法の効果

標準食のラット及び高フルクトース負荷による耐糖能異常モデルラットにおける運動療法の効果を検討した結果、運動未実施と比較して両群で血漿中インスリン値は約 30%に低下傾向を示し、高フルクトース食群で乳酸利用効率は有意に向上、肝臓及び腎臓中の抗酸化力は低下傾向が認められた。加えて、標準食群では持久力の指標となる筋肉中グリコーゲン貯蔵量は有意に増加した。一方、高フルクトース食群では内臓脂肪量の有意な減少及び耐糖能の改善傾向は認められたが、筋肉中グリコーゲン量は変化しなかった。また、標準食群の肝臓で抗酸化性に関わる金属である Mn、Cu、Zn 量は有意に増加し、有酸素運動で惹起した酸化ストレスに対する抗酸化酵素の誘導が示唆された。

また、セレノプロテイン P (SeP) は必須微量元素のセレン (Se) を 1 分子中に 10 残基有し、高血糖や高脂肪食によって肝臓で誘導された後、循環血中へと分泌されて末梢組織に Se を輸送する機能が報告されている。肝臓中の SeP 発現量は、運動療法により両群とも有意な増加を示し、特に標準食群では 8 倍に増加した。以上を総合すると、運動療法による酸化ストレスの増大とその効果は高フルクトース食群と比べて標準食群でより顕著であった。また、全身の酸化ストレスを亢進させる有酸素運動に対する生体防御の結果の 1 つとして、抗酸化酵素の活性に関わる Se を肝臓から末梢組織へ輸送する役割を担う SeP の発現はより高くなることが示唆された。

有酸素運動により標準食群で有意な増大が認められた筋肉中グリコーゲンや肝臓中 SeP でも、高フルクトース食群での変化は乏しかった。この有酸素運動の影響の差は、糖尿病治療に有効な効果を運動療法で得るためには、個体ごとの病態に則した条件や強度を合理的に設定して運動トレーニングを行う必要があることを意味している。加えて、2 型糖尿病の運動療法を開始するのに先立って食事習慣や栄養状態を改善しておくことで、運動療法による効果はより高くなり、生体にとって有益な作用が大きくなる知見が得られた。

## (3) 腎不全を併発した通常食ラット及び耐糖能異常ラットにおける運動療法の効果

腎不全を併発した通常食ラット及び耐糖能異常ラットにおける運動療法の効果を検討した結果、腎障害のある両群で血中乳酸値は 50%まで低下し有酸素運動による効果が認められた。また、腎障害のある高フルクトース食群で内臓脂肪量は 75%に減少、血漿中インスリン値は 30%に低下、脂質関連パラメータは改善すると言った有益な効果が認められた。しかし、腎障害のある高フルクトース食群では、腎障害により 1.4 倍に増加した腎臓重量が運動によって更に増加し、BUN や血清クレアチニンの上昇も同様の傾向であったため、運動によって腎臓への負荷や負担は更に高まると言う負の代償の側面も示された。

一方、肝臓中の SeP 発現は腎障害に伴い上昇する傾向を示し、ここに運動が加わると更に増加した。また、肝臓での抗酸化力は腎障害に伴い低下するのに対して、腎臓での抗酸化力は腎障害に伴い増加傾向を示し、有酸素運動により更に促進する傾向となった。これらの結果より、腎障害を併発している状態でも運動療法による肝臓中 SeP 発現の誘導効果は認められ、SeP が肝臓から腎臓へと Se を輸送することで腎臓における抗酸化酵素の活性が亢進する一因になる可能性が示された。

腎機能が低下している 2 型糖尿病の状態では運動療法を行う場合には、患者の QOL や既に低下している腎機能の保護を同時に考慮する必要があることが示された。腎機能の保護作用が報告されているビタミン D などの栄養療法を併用して腎機能の改善を図りながら、個別的な強度をより厳密に設定した運動療法を実施すべきとの結論に至った。

(2) と (3) の総括として、2 型糖尿病の運動療法で治療効果を最大にするには、病態に則した運動強度を設定することに加え、運動開始前に、まず栄養状態を改善することが推奨され、腎臓への負荷といった運動の副作用を防ぐためにはビタミン D などの腎保護作用をもつ栄養素の摂取も必要であると結論した。また、有酸素運動に関連した酸化ストレス亢進は、肝臓中 SeP 発現を誘導し SeP による肝臓から末梢組織への Se 輸送を介した抗酸化力の促進に寄与する可能性が示された。

#### 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) Changes in blood concentrations of trace metals in cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Tsutomu Nakamura, Minoru Takahashi, Riho Niigata, Kazuhiko Yamashita, Manabu Kume, Midori Hirai, and Hiroyuki Yasui: *Biomed. Rep.*, 査読有, **5**, 737-744 (2016).
- (2) Beneficial effect of bis(hinokitiolato)Zn complex on high-fat diet-induced lipid accumulation in mouse liver and kidney. Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Akiko Takenouchi, and Hiroyuki Yasui: *In Vivo*,

査読有, **31**, 1145-1151 (2017).

- (3) Anti-diabetic effect of organo-chalcogen (sulfur and selenium) zinc complexes with hydroxy-pyrone derivatives on leptin-deficient type 2 diabetes model ob/ob mice. Takayuki Nishiguchi, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: *Int. J. Mol. Sci.*, 査読有, **18**, E2647 (2017).
- (4) Disposition and influence on the body of lead by rat with exercise stress test (運動負荷モデル動物に対する鉛の体内変動と生体への影響). Aya Itoi, Saki Hamatani, Mariko Kadota, Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: *Journal of Physical Fitness, Nutrition and Immunology*, 査読有, **27**, 156-162 (2017).
- (5) Investigating the target organs of novel anti-diabetic zinc complexes with organoselenium ligands. Takayuki Nishiguchi, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: *J. Inorg. Biochem.*, 査読有, **185**, 103-112 (2018).
- (6) Fluctuation with changes in body essential trace element Fe or Zn by rat with exercise stress test (運動負荷モデルラットの必須微量元素 Fe 及び Zn の体内変動). Aya Itoi, Mariko Kadota, Saki Hamatani, Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: *Bulletin of the Faculty of Health and Welfare Kobe Women's University*, 査読有, **10**, 81-90 (2018).
- (7) *In vivo* effect of bis(maltolato)zinc(II) complex on Akt phosphorylation in adipose tissues of mice. Yuki Naito, Hiroaki Yamamoto, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: *Biol. Trace Elem. Res.*, 査読有, **192**, 206-213 (2019).
- (8) Pharmacokinetics of oxaliplatin in a hemodialysis patient with metastatic colon cancer. Yoshiaki Nagatani, Yoshinori Imamura, Tsutomu Nakamura, Kazuhiko Yamashita, Mamoru Okuno, Hiroyuki Yasui, Jun Hiraoka, Riho Niigata, Keiji Kono, Yasuko Hyogo, Hirotaka Suto, Kei Takenaka, Yohei Funakoshi, Masanori Toyoda, Naomi Kiyota, and Hironobu Minami: *Int. J. Oncol. Res.*, 査読有, **2**, 017 (2019).
- (9) Effects of exercise on biological trace element concentrations and selenoprotein P expression in rats with fructose-induced glucose intolerance. Namika Miya, Asuka Uratani, Keita Chikamoto, Yuki Naito, Keiji Terao, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 査読有, **66**, 124-131 (2020).
- (10) Bright and dark sides of exercise effects on biological responses such as energy metabolism and renal function in rats with renal failure and fructose-induced glucose intolerance. Namika Miya, Yuki Naito, Keita Chikamoto, Keiji Terao, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 査読有, **66**, 198-205 (2020).
- (11) Association between dexamethasone treatment and alterations in serum concentrations of trace metals. Kazuhiko Yamashita, Takashi Ogihara, Maho Hayashi, Takayuki Nakagawa, Yuma Ishizaki, Manabu Kume, Ikuko Yano, Riho Niigata, Jun Hiraoka, Hiroyuki Yasui, and Tsutomu Nakamura: *Pharmazie.*, 査読有, **75**, 218-222 (2020).

## 2) 産業財産権

該当なし

## 3) 招待講演

- (1) 安井裕之：配位化学にもとづいた「メタロミクス創薬」，第 29 回日本微量元素学会 (名古屋), 2018.7.
- (2) 安井裕之：疾患モデル動物におけるメタロミクス解析と新規診断法への可能性, 日本マイクロバイオームコンソーシアム第 2 回アカデミア交流会 (大阪), 2018.8.
- (3) 安井裕之：メタロミクス解析及び金属同位体分析の疾患診断へ応用, 第 12 回メタボロームシンポジウム (鶴岡), 2018.10.
- (4) 安井裕之：疾患モデル動物のメタロミクス解析からヒューマン・メタロミクスへ, 第 6 回メタロミクス研究フォーラム プラズマ分光分析研究会第 104 回講演会 (八王子), 2018.11.

## 4) 学会発表

- (1) Ayane Arakaki, Akira Onodera, Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: Influence on the bone strength due to mineral administration to osteoporosis model mouse. The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Hawaii, USA), 2015.12.
- (2) 中村 任、高橋 稔、新潟里歩、久米 学、山下和彦、平井みどり、安井裕之：食道癌術前化学療法施行時の血漿中鉄濃度の一過性上昇. 日本薬学会第 136 年会 (神奈川), 2016.3.
- (3) 新垣あやね、小野寺章、安井裕之、吉川 豊：必須金属元素が及ぼす骨代謝への影響—卵巣摘出モデル動物に対する評価—. 日本薬学会第 136 年会 (神奈川), 2016.3.
- (4) 吉川 豊、宮菜美華、松本衣代、安井裕之、梶原苗美：The effect of exercise on the trace element concentration and isotope ratios in rats. 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.
- (5) 濱谷早紀、門田真理子、安井裕之、吉川 豊、糸井亜弥：重金属蓄積が運動によって体外へ排出される効果—鉛による検討—. 第 71 回日本体力医学会大会 (岩手), 2016.9.
- (6) 吉川 豊、宮 菜美華、梶原苗美、安井裕之：糖尿病モデル動物の運動療法による身体負荷がバイオメタルと同位体比に及ぼす影響—メタロミクス研究による新知見—. 日本薬学会第 137 年会 (宮城), 2017.3.

- (7) 安井裕之：バイオメタルと生体反応の連関解明に基づいたメタロミクス研究—代表的疾患と生体金属との関わりから探る新しい薬物療法を目指して—。日本薬学会第 137 年会 (宮城), 2017.3.
- (8) 糸井亜弥、濱谷早紀、門田真理子、安井裕之、吉川 豊：The accumulation effect of lead and changes of the biometal in the body with exercise -Evaluation of between the exercise and lead intake-. 第 27 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (東京), 2017.6.
- (9) 吉川 豊、内藤行喜、安井裕之：糖尿病治療を目指したバイオメタルによるメタロミクス研究. メタルバイオサイエンス研究会 2017 (岡山), 2017.10.
- (10) 西口貴之、吉川 豊、安井裕之：2 型糖尿病モデル ob/ob マウスにおける有機カルコゲン亜鉛錯体の臓器移行性と肝臓及び膵臓の組織学的影響の評価. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫), 2017.10.
- (11) 内藤榛香、和田奈穂子、宮菜美華、浦谷あすか、糸井亜弥、安井裕之、吉川 豊：高果糖食負荷インスリン抵抗性モデルラットに対する運動の効果—耐糖能改善効果と生体内微量元素の変動に及ぼす影響—。第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫), 2017.10.
- (12) 二宮麻帆、新垣あやね、安井裕之、吉川 豊：卵巣摘出マウスに対するマグネシウム投与と運動による骨強度への効果. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫), 2017.10.
- (13) 宮崎真未、西尾菜奈美、安井裕之、吉川 豊：糖質制限食を高たんぱく質食で補った際の生体への影響—植物性たんぱく質と動物性たんぱく質の違いから—。第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫), 2017.10.
- (14) 山元裕章、内藤行喜、安井裕之：インスリンシグナル伝達系における亜鉛イオン及び亜鉛錯体による Akt リン酸化促進作用. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫), 2017.10.
- (15) 新垣あやね、小野寺 章、安井裕之、吉川 豊：骨粗鬆症モデルマウスにおけるマグネシウム、銅、亜鉛摂取による骨代謝への影響. 第 5 回メタロミクス研究フォーラム (京都), 2017.11.
- (16) 西口貴之、吉川 豊、安井裕之：レプチン欠損 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. 第 5 回メタロミクス研究フォーラム (京都), 2017.11.
- (17) 宮 菜美華、和田奈穂子、内藤榛香、浦谷あすか、糸井亜弥、吉川 豊、安井裕之：運動の高果糖食負荷インスリン抵抗性モデルラットに対する影響—耐糖能改善効果と生体内微量元素の変動—。第 5 回メタロミクス研究フォーラム (京都), 2017.11.



- (18) 内藤行喜、吉川 豊、義澤克彦、竹之内明子、安井裕之：高脂肪食摂取マウスの肝臓及び腎臓における脂肪蓄積に対する亜鉛ヒノキチオール錯体の改善効果. 第 5 回メタロミクス研究フォーラム (京都), 2017.11.
- (19) 安井裕之：生体中の鉄同位体を計測する分析法の確立とそこから見えてくるモノー病態診断と薬物治療効果への適用— 第 5 回メタロミクス研究フォーラム (京都), 2017.11.
- (20) 宮 菜美華、和田奈穂子、内藤榛香、浦谷あすか、糸井亜弥、吉川 豊、安井裕之、インスリン抵抗性モデルラットにおける生体内微量元素と同位体比に及ぼす運動の影響. 日本薬学会第 138 年会 (金沢), 2018.3.
- (21) 新垣あやね、新谷路子、鴨志田伸吾、安井裕之、吉川 豊、マグネシウム、銅亜鉛摂取による骨粗鬆症モデルマウスの骨代謝や骨強度への影響. 日本薬学会第 138 年会 (金沢), 2018.3.
- (22) 西尾菜奈美、宮崎真未、寺尾啓二、安井裕之、吉川 豊、無糖質食による 2 型糖尿病予防効果への影響. 日本薬学会第 138 年会 (金沢), 2018.3.
- (23) 安井裕之、吉川 豊：亜鉛イオンの体内動態と薬理活性を制御する配位化学による錯体設計, 日本薬学会第 138 年会 (金沢), 2018.3.
- (24) 安井裕之、西口貴之、内藤行喜、吉川 豊、亜鉛のインスリン様活性と体内動態を制御する配位化学による錯体設計. 第 28 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (仙台) 2018.6.
- (25) 井奥 孟、内藤行喜、吉川 豊、安井裕之、HFD 及び NASH モデルマウスにおけるメタロミクス解析と亜鉛医薬品投与によるバイオメタル分布の変動. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (姫路), 2018.10.
- (26) 浦谷あすか、宮 菜美華、安井裕之、吉川 豊、病態モデル動物に及ぼす運動への影響 —通常食群と高フルクトース食群の比較から— 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (姫路), 2018.10.
- (27) 久本真琴、内藤行喜、吉川 豊、安井裕之、抗糖尿病作用を示す  $ZnO_4$  型配位形式を有する亜鉛錯体の *in vivo* におけるメカニズム解明. 日本薬学会第 139 年会 (千葉), 2019.3.
- (28) 宮 菜美華、浦谷あすか、近本啓太、内藤行喜、吉川 豊、安井裕之、インスリン抵抗性モデルラットにおける生体金属及びセレノプロテイン P の運動負荷による変動. 日本薬学会第 139 年会 (千葉), 2019.3.

- (29) 安井裕之：亜鉛と健康・疾患「亜鉛錯体医薬品による糖尿病治療へのチャレンジ」, 第 19 回日本抗加齢医学会総会 (横浜), 2019.6.
- (30) 山田航大, 新川紘生, 加藤亮太, 安井裕之, ヒトに用いられる亜鉛化合物のラットにおける消化管吸収動態及び組織分布と加齢による吸収性への影響. 第 30 回日本微量元素学会学術集会 (松本), 2019.7.
- (31) 安井裕之：生体微量金属が関与する疾患メカニズムと治療戦略の新機軸「生体金属の組織分布相関及び元素間相互作用のメタローム解析」, 第 30 回日本微量元素学会学術集会 (松本), 2019.7.
- (32) 加藤亮太, 山田航大, 奥田結衣, 安井裕之, 抗糖尿病薬メトホルミン併用時における亜鉛イオンの消化管吸収動態. 第 19 回日本亜鉛栄養治療研究会学術集会 (大阪), 2019.8.
- (33) 山田航大, 加藤亮太, 新川紘生, 安井裕之, 臨床で用いられる亜鉛製剤の消化管吸収動態及び組織分布と加齢による吸収性への影響. 第 19 回日本亜鉛栄養治療研究会学術集会 (大阪), 2019.8.
- (34) 安井裕之：疾病予防に関わる生体金属研究の最前線「メタローム解析による組織分布相関から読み解くバイオメタルリポジショニング」, フォーラム 2019：衛生薬学・環境トキシコロジー (京都), 2019.8.
- (35) Hiroyuki Yasui, Takayuki Nishiguchi, Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa : Diabetes 「Zinc complex to treat type 2 diabetes with improving insulin resistance」, 第 6 回国際亜鉛生物学会学術集会 (京都), 2019.9.
- (36) 安井裕之：生体金属が関与する疾患メカニズムと治療戦略の新機軸, 日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3.