

教育研究業績書

2017年05月29日

所属：食物栄養学科

資格：助教

氏名：横路 三有紀

研究分野	研究内容のキーワード
分子栄養学	慢性腎臓病, 腎性貧血, 血管内皮障害, 一酸化窒素 (NO), 非対称性ジメチルアルギニン (ADMA)
学位	最終学歴
博士 (栄養学)	岡山県立大学大学院 保健福祉学研究科 保健福祉科学専攻 分子栄養学領域 修了

教育上の能力に関する事項		
事項	年月日	概要
1 教育方法の実践例		
2 作成した教科書、教材		
3 実務の経験を有する者についての特記事項		
4 その他		

職務上の実績に関する事項		
事項	年月日	概要
1 資格、免許		
1. 管理栄養士	2007年5月25日～現在	
2. 調理師	2003年3月1日～現在	
2 特許等		
1. NO及びNO-pathway刺激によるエリスロポエチン受容体を標的とした腎性貧血に対する新規治療薬 (出願中)		以下の (1) から (3) をモニターするための、非対称性ジメチルアルギニン (以下、ADMAという) のバイオマーカーとしての使用: (1) 哺乳動物における腎性貧血の発症; (2) 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) の投与治療を行っている哺乳動物のESA低反応性; または (3) 哺乳動物における心疾患の発症。
2. 腎性貧血のバイオマーカーとしての赤血球ADMAの使用 (出願中)		
3 実務の経験を有する者についての特記事項		
4 その他		

研究業績等に関する事項				
著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
1 著書				
2 学位論文				
1. Study on asymmetric dimethylarginine (ADMA), a novel risk factor for cardiovascular disease	単	2012年9月	岡山県立大学大学院	
3 学術論文				
1. ADMA Contributes to the Impaired Response to Erythropoietin in CKD-Anemia	共	2017年	J Am Soc Nephrol. in press	エリスロポエチン (Epo) 抵抗性貧血は慢性腎臓病 (CKD) 患者において心血管イベントリスクを上昇させる。CKD患者において貧血の程度とEpo抵抗性指数が赤血球中の非対称性ジメチルアルギニン (ADMA) 濃度と相関すること、CKDモデルADMA分解酵素過剰発現マウスはCKD-野生型マウスに比べて貧血の程度が軽度であり、それは脾臓Epo受容体の高発現を伴うことを明らかにした。これらの結果から、ADMAの過剰蓄積はEpo抵抗性貧血の一因となることが示唆された。 (Yokoro M, Nakayama Y, Yamagishi SI, Ando R, Sugiyama M, Ito S, Yano J, Taguchi K, Kaida Y, Saigusa D, Kimoto M, Abe T, Ueda S, Fukami K)
2. Mitochondrial Acid 5 Binds Mitochondria and Ameliorates Renal Tubular and Cardiac Myocyte Damage. (査読付)	共	2016年7月	J Am Soc Nephrol. Vol. 75, No. 7, pp. 1925-1932 (2016)	新規合成インドール化合物、MA-5は、虚血再灌流モデルによる急性腎障害やシスプラチン腎症の腎機能低下を抑制した。In vitroでは、MA-5はミトコンドリア複合体発現非依存的に、ATP産生を促進し、ミト

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
3 学術論文				
3. Maternal exposure to high-fat and high-fructose diet evokes hypoadiponectinemia and kidney injury in rat offspring	共	2016年12月	Clin Exp Nephrol. Vol. 20, No. 6, pp. 853-861 (2016)	コンドリアROS生成を減少させた。ミトコンドリア病モデルマウスにおいてもMA-5投与は寿命を延長させ、ミトコンドリア異常関連疾患の新規治療薬となる可能性を示唆した。(Suzuki T, Yamaguchi H, Kikusato M, Hashizume O, Nagatoishi S, Matsuo A, Sato T, Kudo T, Matsuhashi T, Murayama K, Ohba Y, Watanabe S, Kanno SI, Minaki D, Saigusa D, Shinbo H, Mori N, Yuri A, <u>Yokoro M</u> , Mishima E, Shi-ma H, Akiyama Y, Takeuchi Y, Kikuchi K, Toyohara T, Suzuki C, Ichimura T, Anzai JI, Kohzuki M, Mano N, Kure S, Yanagisawa T, Tomioka Y, Tohyomizu M, Tsumoto K, Nakada K, Bonventre JV, Ito S, Osaka H, Hayashi KI, Abe T.)
4. Oral L-carnitine supplementation increases trimethylamine-N-oxide, but reduces markers of vascular injury in hemodialysis patients. (査読付)	共	2015年3月	J Cardiovasc Pharmacol. vol. 65, No. 3, pp. 289-295 (2015)	経口摂取されるカルニチンは腸内細菌によって動脈硬化進展因子TMAOに代謝される。本研究は透析患者におけるTMAOレベルと血管障害及び酸化ストレスの関連について検討した。カルニチン経口補充6か月後、血中TMA及びTMAO濃度は有意に上昇したが、血管障害マーカーAGE、sICAM-1、sVCAM-1、MDAは有意に減少した。これらの結果からカルニチン経口補充療法はTMAO濃度を上昇させるが、有意な血管保護効果を有することを示唆された。(Fukami K, Yamagishi SI, Sakai K, Kaida Y, <u>Yokoro M</u> , Ueda S, Wada Y, Takeuchi M, Shimizu M, Yamazaki H, Okuda S.)
5. Cloning of a cDNA encoding the Gly m Bd 28K precursor and its vacuole transport in tobacco BY2 suspension-cultured cells. (査読付)	共	2014年7月	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). Vol. 60, No. 2, pp. 129-39 (2014)	大豆アレルゲン Gly m Bd 28K (Gm28K)はシグナルペプチドを有するプレプロタンパク質であるが、その完全な構造や性質は同定されていない。本研究は、シグナルペプチドの配列を同定し、EGFP融合Gm28K前駆体をタバコ培養細胞株BY2に発現させた。結果、シグナルペプチドは小胞体内腔に運ぶシグナルペプチドであることを同定した。(Yumioka-Ito H, Misaki R, <u>Yokoro M</u> , Suzuki M, Yamashita H, Hiemori-Kondo M, Kimoto M, Kato K, Fujiyama K, Tsuji H.)
6. Asymmetric dimethyl arginine accumulates in the kidney during ischemia/reperfusion injury. (査読付)	共	2014年3月	Kidney Int. Vol. 85, No. 3, pp. 570-578 (2014)	腎局所の虚血再還流は腎機能を増悪させる。本研究では、虚血再還流におけるADMA/DDAH系の影響を調べた。虚血再還流によって、速やかに腎臓のDDAH1発現および活性が低下し、ADMA濃度が上昇した。DDAH1過剰発現マウスにおける虚血再還流は腎機能低下を抑制した。さらにこのDDAH1への影響は、抗酸化剤やプロテアソーム阻害剤の投与により抑制された。(Nakayama Y, Ueda S, Yamagishi S, Obara N, Taguchi K, Ando R, Kaida Y, Iwatani R, Kaifu K, <u>Yokoro M</u> , Toyonaga M, Kusumoto T, Fukami K, Okuda S.)
7. Protective role of JAK/STAT signaling against renal fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction. (査読付)	共	2014年1月	Clin Immunol. Vol. 150, No. 1, pp. 78-87 (2014).	腎線維化にJAK/STAT/SOCS系がどのように関与について検討した。BALB/c及びSOCS3(+/-)マウスにJAK阻害剤結合分子(pyridine6-PGLA)存在下、非存在下で尿管結紮(UUO)を行った。UUOは腎臓のpSTATレベルを上昇させSOCS3レベルを上げた。SOCS3(+/-)マウスにおいては、UUOによるpSTAT3がさらに上昇したが、UUOによる腎線維化は有意に抑制された。一方、pyridine6-PGLA前処理で悪化した。SOCS3(+/-)UUOマウスにおいてMMP-2活性が低下した。JAK/STAT3系はMMP-2活性化を介して腎線維化の回復に役割を担っていることが示唆された。(Koike K, Ueda S, Yamagishi S, Yasukawa H, Kaida Y, <u>Yokoro M</u> , Fukami K, Yoshimura A, Okuda S.)
8. Involvement of advanced glycation end product-induced asymmetric dimethylarginine generation in endothelial dysfunction. (査読付)	共	2013年9月	Diab. Vas. c Dis. Res. Vol. 10 No. 5, pp. 436-441 (2013)	ADMAは動脈硬化発症因子であり、AGEsは動脈硬化進展因子として知られているが、その関係性については明らかとなっていない。本研究では、糖尿病性腎症患者における血中ADMAとAGEsの相関、及び血管内皮培養細胞を用いてAGEsがADMA代謝系に与える影響について検討した。結果、患者血中においてADMAとAGEsは正相関すること、また血管内皮細胞をAGEsに暴露するとADMA代謝酵素のmRNA発現及び活性が低下することを明らかとした。(Ando R, Ueda S, Yamagishi S, Yasukawa H, Kaida Y, <u>Yokoro M</u> , Fukami K, Yoshimura A, Okuda S.)

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
3 学術論文				
9. Asymmetric Dimethyl arginine, an Endogenous NOS Inhibitor, Is Actively Metabolized in Rat Erythrocytes. (査読付)	共	2012年7月	Biosci. Biotechnol. Biochem. Vol. 76, No. 7, pp. 1334-1342 (2012)	i S, Miyazaki H, Kaida Y, Kaifu K, Yokoro M, Nakayama Y, Obara N, Fukami K, Takeuchi M, Okuda S.) 血中ADMA濃度の制御点の一つとして、血球細胞のADMA産生・代謝系について詳細な検討を行った。ラット赤血球、白血球、血小板画分にADMA産生・代謝酵素系のmRNA・タンパク質発現を確認した。ADMA分解活性測定より、赤血球が最も高い代謝活性を示した。続いて、赤血球に存在する非対称性ジメチル化タンパク質の網羅的探索の結果、catalaseが同定された。GST-pull down assayの結果、catalaseとPRMT1の特異的な結合性が明示された。これらの結果は、赤血球においてADMA代謝が活発に働いていることを示しており、赤血球が血中ADMA濃度の調節系として関与していることを示唆した。(Yokoro M, Suzuki M, Murota K, Otsuka C, Yamashita H, Takahashi Y, Tsuji H, Kimoto M.)
10. Antiatherogenic effect of guava leaf extracts inhibiting leukocyte-type 12-lipoxygenase activity. (査読付)	共	2012年4月	Food Chemistry Vol. 131, Issue 4, pp. 1069-1075 (2012)	グアバ葉抽出物中12-リポキシゲナーゼ活性阻害効果について検討した。グアバ葉抽出物は12-リポキシゲナーゼ、LDL酸化を阻害した。ApoEKOマウスへのグアバ葉抽出物経口投与によって有意に動脈硬化病変が減少した。これら効果を与える主要成分として、エチルガラートとケルセチンを同定した。(Kawakami Y, Hosokawa T, Morinaka T, Irino S, Hirano S, Kobayashi K, Yoshioka A, Yamamoto T, Yokoro M, Kimoto M, Tsuji H, Yamashita H, Doi S, Yutani C, Kato R, Itabe H, Kanada T, Takahashi Y)
11. Development of an enzyme-linked immune-sorbent assay system for the determination of asymmetric dimethyl-arginine using a specific monoclonal antibody. (査読付)	共	2012年2月	Biosci. Biotechnol. Biochem. Vol. 6, No. 2, pp. 400-403 (2012)	内因性NOS阻害剤であるADMAに特異的なマウスモノクローナル抗体を作製するとともに、それを利用した高感度ADMA測定法を開発した。本抗体を用いた競合ELISAでは、5 nM-100 nMのADMAが測定可能であり、ヒト血漿並びに尿を検体とした場合、それぞれ0.78 uM, 51.3 umol/g creatinineであった。本測定法は、これまで主要なADMA測定法として用いられてきたHPLC法やGS-MS法と比較して、測定に二日間かかることが短所となるが、安価で簡便な測定法であり、特殊な機器が不要であるという点が長所として挙げられる。(Yokoro M, Suzuki M, Yatani M, Yamashita H, Takahashi Y, Tsuji H, Kimoto M.)
12. Gastrointestinal digestion and absorption of Pen j 1, a major allergen from kuruma prawn, Penaeus japonicus. (査読付)	共	2011年7月	Biosci. Biotechnol. Biochem. Vol. 75, No. 7, pp. 1249-1258 (2011)	クルマエビの主要なアレルゲンであるトロポミオシン (Pen j 1) の消化・吸収性についてin vitro, ex vivo, in vivo実験を行った。これらの結果から、Pen j 1は、小腸における消化酵素によって速やかに低分子にまで分解されるが、その作用を受ける前、すなわち胃の上皮細胞から高分子のまま吸収されることが明らかとなった。このことは、このようなPen j 1の消化管における消化・吸収性がアレルゲン性惹起に関与している可能性を示した。(Kunimoto A, Yokoro M, Murota K, Yamanishi R, Suzuki-Yamamoto T, Suzuki M, Yutani C, Doi S, Hiemori M, Yamashita H, Takahashi Y, Tsuji H, Kimoto M.)
その他				
1. 学会ゲストスピーカー				
1. 赤血球における非対称性ジメチルアルギニン (ADMA) の臨床的意義	共	2015年8月8日	第36回グアニジノ化合物研究会 東北シンポジウム	「最新分析技術と疾患バイオマーカー」のセッションにおいて、赤血球中ADMA測定の臨床的意義として、保存期慢性腎臓病における腎性貧血及びESA抵抗性の発症に赤血球ADMA蓄積が関与する可能性を示すデータを提示し、腎性貧血の新規治療標的及びESA抵抗の予測バイオマーカーとしての有用性について発表した。(横路三有紀, 中山陽介, 上田誠二, 三枝大輔, 阿部高明, 木本真順美, 福尾恵介, 奥田誠也, 深水圭)
2. 学会発表				
1. 内因性NOS阻害物質である非対称性ジメチルアルギニンは腎性貧血及びエリスロポエチン抵抗性に関与する	共	2016年5月	第70回日本栄養・食糧学会大会 (神戸・西宮)	CKDにおける赤血球ADMA濃度上昇は、Epo受容体発現抑制によるEpoシグナル伝達障害を介して腎性貧血の増悪及びESA低反応性に関与する可能性を示唆した。(横路三有紀, 中山陽介, 三枝大輔, 上田誠二, 深水圭, 阿部高明, 木本真順美, 福尾恵介)
2. 地域在住女性高齢者において腎機能と環境因子の関係に与えるeNOS遺伝子一塩基多型の影響	共	2016年10月	第38回日本臨床栄養学会総会 (大阪)	eNOS遺伝子G894T多型のGG保有者はTT保有者に比しeGFRが有意に低く、重回帰分析の結果、Tアリルは年齢、BMIと共に独立した腎機能の規定因子として挙げられた。また、Tアリル保有者において、eGFRとHDL-Cとの間に有意な正相関を認め、HDL-Cは清涼飲料水を飲む習慣と関連した。(岡田薫, 横路三有紀, 福尾恵介)
3. 2型糖尿病患者における血中EPA/AA比と食事習慣との関係	共	2016年10月	第38回日本臨床栄養学会総会 (大阪)	2型糖尿病患者において血中EPA/AA比はBDHQより求めた摂取EPA/AA比と弱い正相関を示した。さらに年齢

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
2. 学会発表				
4. 保存期慢性腎臓病における赤血球中非対称性ジメチルアルギニン蓄積と腎性貧血の関連	共	2016年10月	第38回日本臨床栄養学会 (大阪)	により血中EPA/AA比に影響する食事習慣が異なることを示唆した。(南美樹、横路三有紀、倭英司、池田弘毅、福尾恵介)
5. 腎性貧血に対する非対称性ジメチルアルギニン (ADMA) の関与	共	2015年6月	第58回日本腎臓学会学術総会 (名古屋)	赤血球中非対称性ジメチルアルギニンは保存期腎臓病患者において、ヘモグロビン値と負の相関、造血刺激因子製剤に対する抵抗性指数と正相関を示した。(横路三有紀、岡田堯、福尾恵介)
6. 敗血症性AKIモデルマウスにおける尿細管リソソーム/オートファジー系の動態とRAGEの関与	共	2015年6月	第58回日本腎臓学会学術総会 (名古屋)	腎性貧血におけるADMAの関与について保存期CKD患者における横断研究及びCKDモデルマウスを用いた動物実験により検討し、CKDにおける赤血球ADMA蓄積は腎性貧血の増悪に関与しESA低反応性の評価に有用なバイオマーカーとなる可能性を示唆した。(横路三有紀、上田誠二、中山陽介、三枝大輔、深水圭、阿部高明、奥田誠也)
7. 保存期腎不全におけるリンとADMAの関連	共	2015年6月	第58回日本腎臓学会学術総会 (名古屋)	虫垂結紮穿孔 (CLP) 敗血症性AKIモデルマウスを用いてAKIにおけるRAGEの関与を検討し、敗血症に伴うリソソーム形成へのRAGEの関与が示唆された。(横路三有紀、深水圭、山岸昌一、都合亜記暢、那須誠、田中将博、山本靖彦、上田誠二、中村桂一郎、奥田誠也)
8. Fabry病患者由来iPS細胞を用いた新規疾患モデルの作製	共	2015年6月	第58回日本腎臓学会学術総会 (名古屋)	12週令雄C57BL6Jマウスに普通食、高リン食を8週間摂取させた。結果、高リン食群は普通食群と比較し、ADMAが上昇傾向を示し、血中Cre値はADMAと強い相関を認めた。(中山陽介、上田誠二、横路三有紀、田口顕正、小原奈々、安藤亮太郎、深水圭、奥田誠也)
9. 加齢と高脂肪食はマウス大脳皮質におけるSam68複合体構成たんぱく質のアルギニンメチル化率を上昇させる	共	2015年12月	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	古典型、遅発型Fabry病患者からiPS細胞を樹立し血管構成細胞への分化誘導計を用いて病態再現を行い、それぞれの病態を一部再現した新規疾患モデルを作製することに成功した。(那須誠、天久朝廷、横路三有紀、月村考宏、沖田圭介、赤井靖宏、櫻庭均、深水圭、奥田誠也、長船健二)
10. RAGE- DNA-aptamerはAGEs-RAGE系を抑制し抗線維化作用を発揮する	共	2014年7月	第57回日本腎臓学会学術総会 (横浜)	脳におけるADMA代謝系の役割と神経変性疾患との関係を明らかにする研究の一環として、ADMA代謝系に加齢と高脂肪食が及ぼす影響を検討した。(鈴木麻希子、篠岡 沙季、中川 あずさ、清澤 秀孔、山本沙也加、横路 三有紀)
11. 高脂肪・高フルクトース負荷によるラット母体環境変化はアディポネクチン低下を伴い仔の腎障害を惹起する	共	2014年7月	第57回日本腎臓学会学術総会 (横浜)	1型糖尿病モデルラット及びヒト腎近位尿細管上皮細胞 (RPTEC) を用いてRAGEに対して作製したDNAアプタマーの効果を評価した。(田口顕正、深水圭、横路三有紀、山岸昌一、松井孝憲、東元裕一、竹内正義、上田誠二、奥田誠也)
12. DNA-aptamer raised against RAGE blocks the progression of experimental diabetic nephropathy	共	2014年5月	14th Asian Pacific Congress of Nephrology (Tokyo, Japan)	母体への高脂肪・高フルクトース負荷による仔の腎疾患発症への関与を検討した。(小原奈々、深水圭、安藤亮太郎、中山陽介、横路三有紀、上田誠二、山岸昌一、奥田誠也)
13. Involvement of DDAH-ADMA AXIS in AKI	共	2014年5月	14th Asian Pacific Congress of Nephrology (Tokyo, Japan)	1型糖尿病モデルラットにRAGEアプタマーを投与すると、有意なアルブミン尿改善、尿中8-OHdG減少、腎臓組織でのRAGE及びMCP-1の遺伝子発現低下が観察された。RPTECにおいてAGEs-BSA添加による上昇するRAGE、TGF- β 、CTGFの遺伝子及びタンパク発現はRAGEアプタマー添加により抑制された。(田口顕正、深水圭、山岸昌一、東元裕一、横路三有紀、小原奈々、安藤亮太郎、中山陽介、松井孝則、竹内正義、上田誠二、奥田誠也)
14. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous NOS inhibitor, is actively metabolized in erythrocyte	共	2014年5月	14th Asian Pacific Congress of Nephrology (Tokyo, Japan)	IR後、マウス腎においてDDAH1発現及び活性が减弱し、血漿及び腎組織中ADMA濃度の上昇が認められた。さらにADMA投与により腎障害が増悪した。IRによる腎障害はDDAH1Tgマウスでは抑制された。また、造影を行った患者においてAKIは起こらなかったが、血漿ADMA、高感度CRP、NAG、L-FABPの上昇がみられた。(小原奈々、上田誠二、中山陽介、山岸昌一、田口顕正、安藤亮太郎、横路三有紀、深水圭、奥田誠也)
15. Potential Role of Asymmetric Dimethylarginine in AKI	共	2014年11月	ASN Kidney week 2014 (Philadelphia, U.S.A)	動脈硬化性疾患及び透析患者の血漿及び赤血球ADMA濃度、赤血球DDAH1発現、活性の比較を行った。結果、患者群では、赤血球ADMA濃度が約2倍有意に上昇し、血漿ADMA濃度が3割程度の上昇だったことから、赤血球ADMAのバイオマーカーとしての有用性が示唆された。また患者赤血球DDAH1発現の有意な低下、DDAH1活性の低下傾向を認めた。(横路三有紀、上田誠二、小原奈々、中山陽介、安藤亮太郎、鈴木麻希子、木本眞順美、奥田誠也)
				虚血再灌流 (IR) 後、マウス腎においてDDAH1発現及び活性が减弱し、血漿及び腎組織中ADMA濃度の上昇が認められた。さらにADMA投与により腎障害が増悪した。IRによる腎組織障害はDDAH1Tgマウスでは抑制さ

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
2. 学会発表				
16. 腎虚血再還流障害におけるDDAH-1 蛋白の検討	共	2014年10月	第37回日本高血圧学会 総会（横浜）	虚血再灌流（IR）障害マウス及び待機的に心血管造 影を行った患者におけるADMAの役割や変化について 検討を行った。（中山陽介，小原奈々，上田誠二， 横路三有紀，奥田誠也）
17. CKDにおける赤血球ADMA代謝系の 病態生理学的役割の解明	共	2014年10月	第37回日本高血圧学会 総会（横浜）	心疾患に対し高リスク患者，保存期CKD患者，透析患 者の血漿及び赤血球ADMA濃度，赤血球DDAH1発現，活 性の比較を行った。（横路三有紀，上田誠二，山岸昌 一，小原奈々，田口顕生，中山陽介，安藤亮太郎， 深水圭，奥田誠也）
18. 近位尿細管細胞において，Advanc ed Glycation Endo products（AG Es）は酸化ストレスを増強し，DP P-4発現を増加させる	共	2013年5月	第56回日本腎臓学会学 術総会（東京）	培養ヒト近位尿細管細胞を用いて，AGEsがDPP-4に与 える影響について検討した。（海部久美子，上田誠二 ，横路三有紀，小原奈々，中山陽介，安藤亮太郎， 甲斐田裕介，豊永まき，深水圭，竹内正義，奥田誠 也）
19. ADMAの産生代謝機構としての血球 細胞の役割の解明	共	2013年5月	第56回日本腎臓学会学 術総会（東京）	心疾患高リスク患者，透析患者の血漿及び赤血球ADM A濃度，赤血球DDAH1発現，活性の比較を行った。（横 路三有紀，上田誠二，木本真順美，奥田誠也）
20. Lanthanum suppress AGEs-induce d osteoblastic differentiation via inhibition of RAGE-ROS- N F-kB pathway in rat vascular s mooth muscle cells.	共	2013年5月	50th ERA-EDTA Congres s （Istanbul, Turkey）	培養ラットVSMCにAGEsを添加すると顕著にROS産生， ALP発現が上昇し，それらはLaCl3添加によって減弱 した。また，LaCl3はAGEs添加で誘導されてNF-κB活 性化を阻害した。（中山陽介，深水圭，山岸昌一， 小原奈々，横路三有紀，安藤亮太郎，甲斐田裕介， 豊永まき，海部久美子，竹内正義，上田誠二，奥田 誠也）
21. ADMAの産生代謝機構としての血球 細胞の役割の解明	共	2012年6月	第12回NO学会学術集会 （神戸）	ヒト赤血球を用いたex vivoインキュベート実験から ，赤血球がADMA取り込み能を有することを確認した。 （横路三有紀，鈴木麻希子，室田佳恵子，大塚智恵 ，上田誠二，高橋吉孝，山下広美，辻英明，奥田誠 也，木本真順美）
22. 海馬におけるproteasome subunit alpha type-2のADMA化に及ぼす 加齢の影響	共	2012年5月	第66回日本栄養・食糧 学会大会（仙台）	加齢に伴うADMA化タンパク質の変化を検討し， prot easome subunit alpha type-2が同定された。（鈴木 麻希子，横路三有紀，山本登志子，山下広美，高橋 吉孝，辻英明，木本真順美）
23. ラット脊髄におけるPRMT1とDDAH1 の免疫組織化学的解析	共	2012年12月	第85回日本生化学会大 会（福岡）	中枢神経系におけるPRMT1とDDAH1発現細胞の同定を 免疫組織化学的に行った。（山本登志子，伊藤有沙， 上之浦鈴子，横路三有紀，鈴木麻希子，木本真順美 ）
24. 赤血球タンパク質アルギニンメ チル基転移酵素1の複合体形成と 酵素活性相関	共	2011年9月	第84回日本生化学会大 会（京都）	PRMT1の複合体形成と酵素活性相関について検討した 。赤血球PRMT1は40 kDaの単量体で8~10量体を形成し ，組換え型PRMT1より有意に高いメチル基転移活性を 保持した。（横路三有紀，鈴木麻希子，新垣友加里， 大塚智恵，高橋吉孝，山下広美，辻英明，木本真順 美）
25. Proteomic analysis of arginine methylated proteins in rat br ain		2011年8月	The 7th Woosong Unive rsity- Okayama Prefec tural University- Sic huan University Joint Conference on Nutrit ion（Daejeon, Korea）	ラット脳においてPRMT1，PRMT5，DDAH1はいずれも各 脳領域に広く分布し，多重蛍光免疫染色により脊髄 においてPRMT1とDDAH1が共局在していた。ADMA化タ ンパク質としてFructose biphosphate aldolase C， SDMA化タンパク質としてRibose phosphate pyropho sphokinase 1を同定した。（横路三有紀，鈴木麻希 子，山本（鈴木）登志子，高橋吉孝，山下広美，辻 英明，木本真順美）
26. グァバ葉抽出物に含まれる没食子 酸エチルによる白血球型12-リボ キシゲナーゼ阻害	共	2011年5月	第65回日本栄養・食糧 学会大会（東京）	グァバ葉抽出物中の12-LOX阻害物質の構造決定し，没 食子酸エチルであることを示唆した。（川上祐生，入 野汐香，平野詩織，森中朋子，細川朋子，小林和弘， 吉岡晶子，山本登志子，横路三有紀，木本真順美， 辻英明，山下広美，土居忍，由谷親夫，加藤里奈， 板部洋之，金田輝之，高橋吉孝）
27. ラット脳におけるメチル化アルギ ニン代謝系の生理的役割に関する 研究	共	2011年5月	第65回日本栄養・食糧 学会大会（東京）	脳におけるADMA代謝関連酵素の局在性，アルギニン メチル化タンパク質の網羅的解析を行った。（池田丈 太，畠中瞳，山本登志子，○横路三有紀，鈴木麻希 子，山下広美，辻英明，木本真順美）
28. タンパク質アルギニンメチル基転 移酵素 PRMT1 の高次構造と酵素 機能の解析	共	2011年3月	日本農芸化学会2011年 度大会（京都）	ラット赤血球よりPRMT1部分精製物を精製し，組み換 え型PRMT1との分子質量および酵素活性の比較を行っ た。（横路三有紀，鈴木麻希子，新垣友加里，大塚智 恵，高橋吉孝，山下広美，辻英明，木本真順美）
29. Catalase is a major protein t arget of methylation with PRMT 1 in erythrocytes	共	2010年8月	Bioactive Okayama 201 0, International Conf erence on Biologica lly Active Substances / The Sixth Symposium on Food and Nutrition	赤血球中ADMA化タンパク質として同定したCatalase 及びタンパク質メチル化酵素PRMR1を無細胞発現系並 びに大腸菌発現系にて発現させ GST-pull down assa yを行った結果，PRMT1とcatalaseの結合性が認めら れた。（横路三有紀，鈴木麻希子，室田佳恵子，大塚 智恵，高橋吉孝，山下広美，辻英明，木本真順美）

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
2. 学会発表				
30. グアバ葉抽出物に含まれる白血球型12-リポキシゲナーゼ阻害物質の探索	共	2010年6月	Research in East Asia and the Surrounds (Okayama, Japan) 第52回脂質生化学会 (群馬)	グアバ葉抽出物中の12-LOX阻害物質の精製、各種アラキドン酸代謝酵素の阻害効果の検討を行った。(川上祐生, 森中朋子, 細川朋子, 小林和弘, 吉岡晶子, 山本登志子, 横路三有紀, 木本真順美, 辻英明, 山下広美, 土居忍, 由谷親夫, 加藤里奈, 板部洋之, 金田輝之, 高橋吉孝)
31. 赤血球における非対称性アルギニンメチル化タンパク質の産生と分解	共	2010年5月	第64回日本栄養・食糧学会大会 (徳島)	ADMA化タンパク質が代謝される検出系を構築した。赤血球抽出液によりATP依存性に[methyl-3H]-ADMA化タンパク質は代謝された。(横路三有紀, 鈴木麻希子, 室田佳恵子, 山下広美, 比江森美樹, 辻英明, 木本真順美)
32. 赤血球カタラーゼはPRMT1によるメチル化の主要な標的タンパク質である	共	2010年12月	第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会 (神戸)	ヒト赤血球catalaseのアルギニンメチル化サイトを決定した。GST pull-down assayを行った結果, PRMT1とcatalaseの結合性が認められた。(横路三有紀, 鈴木麻希子, 室田佳恵子, 大塚智恵, 高橋吉孝, 山下広美, 辻英明, 木本真順美)
33. 脳組織におけるアルギニンメチル化タンパク質の網羅的検索と解析	共	2010年11月	第43回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会 (高知)	ラット脳ADMA化タンパク質の検索を行い, Fructose bisphosphate aldolase Cを同定した。(畠中瞳, 池田丈太, 山本登志子, 横路三有紀, 鈴木麻希子, 山下広美, 辻英明, 木本真順美)
34. ADMA, an endogenous NOS inhibitor is metabolized actively in rat erythrocytes	共	2009年9月	The 5th Joint Conference on Nutrition of Okayama Prefectural, Woosong University and Sichuan University (Sichuan, China)	血液細胞には, ADMA産生系酵素PRMT1と分解系酵素DDAH1が存在した。ADMA分解活性の比較で赤血球が有意に高値を示し, 赤血球が血中ADMA濃度を制御する可能性を示唆した。さらに, ウェスタンブロットにより数種のADMA化タンパク質が検出されcarbonic anhydrase, catalaseが同定された。(横路三有紀, 鈴木麻希子, 室田佳恵子, 山下広美, 比江森美樹, 辻英明, 木本真順美)
35. ADMA, an endogenous NOS inhibitor is metabolized actively in rat erythrocytes	共	2009年6月	10th International Symposium on MOVD (Sendai, Japan)	循環系が血中ADMA濃度制御に寄与するかどうか検証を行った。ラット血液細胞には, 各ADMA代謝酵素がmRNA, タンパク質レベルで発現しており, ADMA分解活性は赤血球において有意に高い値を示した。また, 赤血球中に存在するADMA化タンパク質として, catalaseが同定された。(横路三有紀, 鈴木麻希子, 室田佳恵子, 山下広美, 比江森美樹, 辻英明, 木本真順美)
36. Tropomyosin, a major allergen in shrimp is predominantly transported through stomach epithelial cells	共	2008年9月	The 4th Joint Conference on Nutrition between Okayama prefectural, Sichuan and Woosong Universities (Daejeon, Korea)	エビの主要アレルゲン, トロポミオシン (Pen j 1) の消化・吸収性について検討した。Pen j 1は, 小腸消化酵素によって分解を受ける前に胃に残留しやすく, 巨大分子として上皮細胞から吸収されることが明らかとなった。(國本あゆみ, 鈴木麻希子, 横路三有紀, 土居忍, 由谷親夫, 比江森美樹, 山下広美, 辻英明, 木本真順美)
37. 内因性NOS阻害剤ADMAの赤血球における代謝機構	共	2008年12月	第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会 (神戸)	ラット赤血球抽出液中に数種のADMA化タンパク質が検出され, その中でcarbonic anhydrase, Catalaseが同定された。(横路三有紀, 鈴木麻希子, 室田佳恵子, 山下広美, 比江森美樹, 辻英明, 木本真順美)
38. ADMA代謝系におけるDDAHsアイソフォームに特異的な触媒活性	共	2008年12月	第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会 (神戸)	DDAH1及びDDAH2トランスジェニック細胞(TrDDAH1, TrDDAH2)を作製し, TrDDAH1のみがADMA分解活性を示した。(木本真順美, 矢谷真知子, 横路三有紀, 高橋吉孝, 鈴木麻希子, 飯田真惟, 宮崎純一, 山下広美, 比江森美樹, 辻英明)
39. 血液細胞による血中ADMAレベルの調節機構に関する研究	共	2007年5月	第61回日本栄養・食糧学会大会 (京都)	ラット赤血球DDAHタンパク質を精製、酵素学的性質を検討した。(横路三有紀, 國本あゆみ, 比江森美樹, 山下広美, 辻英明, 木本真順美)
40. 内因性NOS阻害剤であるADMAは主に赤血球において代謝される	共	2007年12月	第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (横浜)	ラット血液細胞におけるADMA代謝関連酵素はmRNA, タンパク質発現を検討した(横路三有紀, 國本あゆみ, 比江森美樹, 山下広美, 辻英明, 木本真順美)
3. 総説				
1. ADMA	共	2015年3月	「腎臓内科・泌尿器科」(科学評論社) Vol. 1, No. 3, pp. 1-6.	血管内皮障害因子ADMAについて、その生物活性及び心血管疾患、慢性腎臓病における役割、心腎連関のバイオマーカーとしての可能性について概説した。(上田誠二、横路三有紀、奥田誠也)
2. 総説「酸化ストレスと腎臓病」	共	2014年5月	「医学のあゆみ」(中外医学社) Vol. 249, No. 9, pp. 991-996.	生体内で酸素を利用する過程において種々の活性酸素種(ROS)が産生される。しかし防御機構を凌駕するROS産生が起こる場合は「酸化ストレス」となり腎臓害進展に大きく関与する。本説では生体内において、この酸化ストレスと関連し、臓器障害を惹起する物質として非対称性ジメチルアルギニン(ADMA)と終末糖化産物(AGEs)についてまとめ、酸化ストレス応答システムKeap1-Nrf2系の治療応用の可能性についてまとめた。(中山陽介, 横路三有紀, 上田誠二) *A

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
3. 総説				
3. Role of asymmetric dimethylarginine in cardiorenal syndrome.	共	2014年	Curr. Pharm. Des. Vol. 20, No. 14, pp. 2448-2455 (2014).	DMAの項を分担 CKD患者では高確率で心血管疾患を合併する。このことを心腎連関と呼び、その発症因子の一つとして血管内皮障害因子、ADMAが着目されている。本総説では、心腎連関と血管内皮障害、それとADMAの関与について概説している。(上田誠二, 山岸昌一, 横路三有紀, 奥田誠也)
4. 総説「血管内皮障害因子ADMAと高血圧」	共	2013年8月	学術雑誌「臨床高血圧」(メディカルレビュー社発行) Vol. 19, No. 2, pp. 16(92)-25(101) (2013).	血管内皮障害因子ADMAは、血管機能の調節に重要な因子である。ADMAが血管緊張や血圧の制御に及ぼす影響、高血圧や心血管疾患、CKDの発症や進展に関与する機序について概説するとともに、最近報告されたADMAやDDAH1のNO非依存的な生理作用について言及した。(横路三有紀, 上田誠二, 奥田誠也)
5. 総説「尿毒症物質と心疾患」	共	2013年11月	「循環器内科」(科学評論社) Vol. 74 No. 5, pp. 489-494 (2013).	心腎連関をつなぐ重要な因子として様々な尿毒症物質が研究されている。本稿では、循環器内科入門者にもわかりやすいよう尿毒症物質について簡単に整理し、数種の尿毒症物質と心血管障害の関連、さらにADMAについて詳述した。(横路三有紀, 上田誠二, 中山陽介, 奥田誠也)
4. 芸術(建築模型等含む)・スポーツ分野の業績				
5. 報告発表・翻訳・編集・座談会・討論・発表等				
1. <公募研究助成報告書>維持血液透析患者の栄養調査で用いる推定式は食事摂取実量と一致するか—隠膳法による食事調査の実態から—	共	2016年	日本透析医学会雑誌, Vol. 31, No. 1, pp. 181-187 (2016)	維持血液透析患者において推定塩分摂取量や標準化蛋白異化率(nPCR)と摂取実量の相関を検討した。維持透析患者においてカロリーアンサーを用いた隠膳法により食事調査を行い、推定塩分摂取量と摂取実量、nPCRと蛋白摂取実量との相関を解析した。推定塩分摂取量と摂取実量は有意な相関は認めなかった。nPCRと蛋白摂取実量は相関傾向を認めた。本結果より新たに塩分摂取量推定式及びnPCRより求める蛋白摂取量の推定式を算出した。(小池清美, 横路三有紀, 永松あゆ, 奥田誠也, 深水圭)
6. 研究費の取得状況				
1. 平成29年度 学術研究助成基金助成金(若手研究B)	単	2017年	平成29年度 科学研究費助成事業	「新たな非対称性ジメチルアルギニン分解活性測定法の開発と機能性食品成分探索への展開」
2. 平成28年度 学術研究助成基金助成金(基盤研究C) 分担	共	2016年	平成28年度 科学研究費助成事業	「新規ミトコンドリア蛋白質Apopと加齢による腎機能障害に関する基礎的・疫学的研究」研究分担者(研究代表者: 福尾恵介)
3. 平成28年度 科学研究費補助金学内奨励金	単	2016年	武庫川女子大学	「NO-ADMA系の破綻によるエリスロポエチン抵抗性貧血発症機序の解明と治療戦略」
4. 平成25年度科学研究費補助金(奨励研究)	単	2013年	平成25年度 科学研究費助成事業	「慢性腎不全患者における腎性貧血に対する赤血球ADMA代謝系の影響の解明」
学会及び社会における活動等				
年月日	事項			
1. 2015年4月～現在	日本臨床栄養学会会員			
2. 2006年12月～現在	日本栄養・食糧学会会員			