

平成 30 年 5 月 7 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08634

研究課題名(和文) 骨髄・単球由来分子を標的にした肥満・糖尿病合併症の新規診断指標と治療戦略の確立

研究課題名(英文) Development of Novel Diagnostic Markers and Treatment Strategies for Obese/Diabetic Complications through Targeting Bone Marrow Monocytes-related Molecules

研究代表者

浅原 哲子(佐藤哲子)(SatoH-Asahara, Noriko)

独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・内分泌代謝高血圧研究部・研究部長

研究者番号：80373512

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、肥満症・糖尿病多施設前向きコホート及び動物モデルの検討から、肥満症・糖尿病において、単球の炎症性M1/抗炎症性M2極性の悪化が、動脈硬化の発症・進展と密接に関わることを明らかにした。また、当該悪化に関わる新規骨髄・単球由来分子としてTriggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2)を同定し、血中TREM2値は糖尿病に伴う認知機能低下の新規予知指標となる可能性を明らかにした。本研究成果は、肥満症・糖尿病の合併症の進展機序解明と新規予知指標・治療戦略の開発に貢献できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we demonstrated that in obese/diabetic settings, exacerbation of pro-inflammatory M1/anti-inflammatory M2 type in monocytes was closely implicated in the development/progression of atherosclerosis, based on the multicenter prospective cohort study and the animal study. Additionally, we identified the gene triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) as a potential novel molecule involving the obesity/diabetes-related aggravation of M1/M2 type, which was found in bone marrow monocytes in obese/diabetic conditions. We further showed that serum TREM2 levels might be a potential novel marker of the diabetes-related cognitive impairment in diabetic patients. Our findings should contribute to the elucidation of the mechanisms underlying the development/progression of obesity/diabetes-related complications and the development of novel predictive markers and effective treatments for these complications.

研究分野：糖尿病・代謝・内分泌

キーワード：糖尿病 肥満 単球 マクロファージ ミクログリア 炎症 脳心血管疾患 認知症

### 1. 研究開始当初の背景

近年、肥満症・糖尿病に伴う動脈硬化・心血管病 (CVD) や認知症が増加しており、その進展機序の解明と新規予知指標・包括的診断・治療法の確立は急務である。肥満症・糖尿病の基盤病態には、単球・マクロファージ (M) が関わる慢性炎症が密接に関与することが示唆されている。単球や M の活性化は、炎症の起点となることで、動脈硬化形成過程からプラークの不安定化・破綻・血栓形成に至るまで、動脈硬化進展の全段階で重要な役割を果たす。

肥満症の脂肪組織においても M の浸潤増加と質的变化 (抗炎症性・M2 M から炎症性・M1 M への転換) が認められ、M1/M2 極性悪化がインスリン抵抗性や炎症亢進に関与することが明らかになった (*J Clin Invest* 2007)。また、単球にも多様性が存在しており、Malmö Diet and Cancer study では、一般住民において全単球中に占める CD14<sup>high</sup>CD16<sup>low</sup> 単球 (組織への浸潤能亢進) の割合が高いほど CVD 発症リスクが有意に高く、CD14<sup>high</sup>CD16<sup>low</sup> 単球が CVD 発症の予知因子となることが報告され、単球の heterogeneity の重要性が示されている (*Circ Cardiovasc Genet* 2012)。

申請者もこれまで、肥満症や糖尿病において、単球中の M1 マーカー発現上昇・M2 マーカー発現低下という M1/M2 極性悪化 (炎症亢進) を認め、その動脈硬化進展との関連を明らかにしてきた (*Diabetes Care* 2010)。また、生活習慣病薬 (脂質異常症改善薬等) による酸化 LDL、炎症指標や動脈硬化指標 CAVI の改善効果や (*Hypertens Res* 2008; *Diabetes Care* 2003; *ATVB* 2007, 2008)、単球機能 (M1/M2 極性) の改善効果も証明した (*Diabetes Care* 2007)。さらに、インクレチン関連薬・DPP4 阻害薬による単球機能 (M1/M2 極性) の改善も認めている (*Metabolism*, 2013)。以上、肥満症・糖尿病に伴う動脈硬化症・CVD の病態改善には単球・M の質的改善が重要と考えられるが、肥満症・糖尿病における M1/M2 極性が悪化する分子メカニズムは不明である。

最近、肥満や糖尿病による骨髄機能の障害が注目されつつある。脂肪組織に由来する遊離脂肪酸は肥満に伴い骨髄内で上昇し、TLR4 依存的に破骨細胞を活性化して骨量減少に寄与することや (*J Lipid Res* 2010)、高血糖による骨髄微小血管障害による造血幹細胞機能障害や血管内皮前駆細胞の減少が報告されている (*Diabetologia* 2014)。単球産生の際は骨髄であることから、肥満症・糖尿病における単球・M の M1/M2 極性悪化は骨髄の質的变化に起因する可能性がある。

以上より、肥満症・糖尿病においては、骨髄単球 (末梢) M (組織) の機能的連関による質的变化が示唆され、「肥満症・糖尿病→骨髄機能障害→末梢血単球 M1/M2 極性悪化→組織 M M1/M2 極性悪化→炎症亢進・インスリン抵抗性→肥満症・糖尿病の再増悪・動脈硬化進展→合併症発症・進展」という悪循環の形成が考えられる。

そこで、本研究では、肥満症・糖尿病による単球 M1/M2 極性悪化と合併症発症・進展との関連を詳細に検討する。さらに、肥満症・

糖尿病による単球 M1/M2 極性悪化と密接に関わる分子を骨髄細胞 (単球) から探索し、肥満症・糖尿病による合併症発症・進展における当該分子の病態生理学的意義を検討する。以上、肥満症・糖尿病による単球 M1/M2 極性悪化と関連する骨髄細胞・単球由来分子を標的とした、肥満症・糖尿病合併症の早期予知・予防のための新規診断指標・治療戦略の確立を目指す。

### 2. 研究の目的

申請者らによる本邦初の肥満症・糖尿病コホート及びモデルマウス (肥満・糖尿病等) を基盤に、下記項目により、肥満症・糖尿病による単球 M1/M2 極性悪化と合併症との関連を明らかにする。また、肥満症・糖尿病による単球 M1/M2 極性悪化と関連する分子を骨髄細胞より新規に同定し、合併症発症・進展における病態生理学的意義を検討する。以上より、骨髄・単球由来分子に着目した、肥満症・糖尿病合併症の効果的な新規診断指標・治療戦略の確立を目指す。

- (1) 肥満症・糖尿病コホートにおける末梢血単球機能 (M1/M2 極性) の臨床的意義の検討
- (2) 肥満・糖尿病に伴う骨髄・単球細胞の質的变化と関連する新規骨髄細胞・単球由来分子の同定
- (3) 上記(2)にて同定した新規分子の肥満症・糖尿病合併症の発症・進展指標との関連解析

### 3. 研究の方法

本研究では、申請者らにより構築された肥満症・糖尿病コホートとモデルマウス (肥満・糖尿病等) を基盤に、合併症発症予知指標としての骨髄・末梢血単球機能及び骨髄・単球由来分子の病態生理学的意義を以下の検討により明らかにする。

#### A. 臨床研究：単球機能 (M1/M2 極性) の臨床的意義の検討

- (1) 単球機能の頸動脈硬化巣内 M 機能・脳卒中発症との関連
- (2) 単球 M1/M2 極性における腸内環境の臨床的意義の検討

[研究デザイン] 多施設共同前向きコホート研究 (観察研究)

[対象] 1) 2 型糖尿病 (HbA1c 6.5%) かつ/または肥満 (BMI 25) 2) 20 歳以上、3) 国立病院機構関連病院の外来/入院患者

[治療] ガイドラインに準拠した食事・運動・薬物療法

[評価項目] 年齢、既往歴、治療歴、食・生活習慣、体組成、血圧、糖脂質代謝、肝腎機能、認知機能検査 [Mini-Mental State Examination (MMSE)]、単球極性 [M1 指標：炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-6 等); M2 指標：抗炎症性サイトカイン (IL-10, TGF- $\beta$  等)]、炎症 (高感度 CRP)、動脈硬化指標 (PWV・CAVI)、腸内細菌叢 (16SrRNA メタゲノム解析)、単球機能 (遊走能、オートファジー誘導能や小胞体ストレス応答等) 等  
\*頸動脈内膜剥離術施行例においては頸動脈硬化巣 (プラーク) の形質 (M1/M2 極性) も

## 単球極性と同様に検討

### [ 解析・統計項目 ]

横断解析にて、登録時の動脈硬化指標や認知機能と糖脂質代謝・肥満度を始め単球機能 (M1/M2 極性) 等の評価項目との関連を一般及び一般化線形モデル解析により検討し、肥満症・糖尿病に伴う合併症の発症・進展に影響する最大関連因子を同定する。縦断解析にて、合併症の指標の変化と単球 M1/M2 極性の変化との関連を一般及び一般化線形モデル解析により検討し、合併症発症・進展に影響する関連因子を同定することで、単球 M1/M2 極性の臨床的意義を解明する。また、同様に、腸内環境が単球 M1/M2 極性や合併症発症・進展に及ぼす影響も検討する。統計学的な有意水準は全て 5% とし、統計解析は SPSS ver23.0 (IBM Japan, Ltd., Tokyo, Japan) を用いて行った。

B. 基礎研究：単球 M1/M2 極性悪化と関連する新規骨髄細胞・単球由来分子の同定と機能解析

[ マウス ] C57B6 に通常食または高脂肪食を与え (14 週間) 食餌誘導性肥満・糖尿病モデルを作製

### [ 解析項目 ]

上記マウスの骨髄細胞を対象に DNA マイクロアレイを施行し、肥満・糖尿病感受性遺伝子の網羅的検索を行う

上記にて同定した遺伝子について、単球・M における機能解析を行う (LPS 等の炎症性刺激による発現変化、ノックダウン有無における炎症性・抗炎症性サイトカイン発現レベル、貪食等の機能解析)

上記にて同定した遺伝子のノックアウトマウスを作製し、肥満・糖尿病に伴う合併症発症・進展への影響を検討する生活習慣病薬による単球・M の M1/M2 極性への影響を検討する (上記遺伝子産物の機能への影響や炎症性・抗炎症性サイトカイン発現、関連シグナル分子活性化等)

C. トランスレーショナルリサーチ：上記 B にて同定した分子の臨床的意義について、上記 A と同様に検討

## 4. 研究成果

本研究では、肥満症・糖尿病多施設前向きコホート及びモデルマウス (肥満・糖尿病) を対象に、肥満症・糖尿病の合併症発症・進展における単球 M1/M2 極性の臨床的意義を検討した。また、肥満症・糖尿病による単球 M1/M2 極性悪化に関わる新規骨髄細胞・単球由来分子の探索とその病態生理学的意義の検討を行った。

頸動脈硬化症患者において、糖尿病を合併すると、単球・プラークいずれの M1/M2 極性も増悪化することを初めて明らかにした。また、単球の M1/M2 極性悪化はプラークの M1/M2 極性悪化と有意に関連することを認め、さらに、プラークの M1/M2 極性悪化は糖代謝能悪化と有意に関連することを見出した。よって、糖尿病による単球・プラーク

の M1/M2 極性悪化が動脈硬化進展に密接に関わり、単球 M1/M2 極性は動脈硬化進展の新規バイオマーカーとなる可能性が示唆される (*J Atheroscler Thromb* 2016)。

また、肥満症患者にて、M や脂肪細胞等により産生される線維化関連因子トロンボスポンジン-1 (TSP-1) の病態意義の検討により、TSP-1 は皮下脂肪組織よりも内臓脂肪組織で発現が高く、血清 TSP-1 値は肥満度と正相関し、減量治療による血清 TSP-1 変化量は糖脂質代謝指標の変化量と逆相関を示すことを見出した。よって TSP-1 は内臓肥満起因性疾患に關与することが示唆された (*Metabolism* 2015)。さらに、非肥満及び肥満症患者由来の単球において、GLP-1 受容体作動薬・Exendin-4 (Ex-4) による影響の検討から、非肥満の単球では、Ex-4 によりオートファジーが誘導されることで泡沫化が抑制され、炎症性サイトカイン産生が抑制されることを見出した。肥満症の単球では Ex-4 によるオートファジー誘導は認められず、泡沫化・炎症性は亢進した。よって、インクレチン関連薬は非肥満単球においてオートファジー誘導を介した炎症抑制作用を有する可能性を報告した (*Metabolism* 2016)。

肥満症・糖尿病による単球 M1/M2 極性悪化に関わる遺伝子の同定のため、肥満・糖尿病モデルマウスの骨髄を対象にマイクロアレイを施行し、肥満・糖尿病感受性遺伝子群を同定した (1474 遺伝子)。その中でも特に Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) 遺伝子の発現亢進を認めた。TREM2 は主に単球・M・ミクログリアの細胞表面分子であり、これまでゲノムワイド関連解析等により認知症との関連が示唆されている。また、肥満・糖尿病は認知症発症要因として注目されるが、その実態や最大規定因子は不明である。

そこで、肥満・糖尿病合併症に関わる新規候補分子として TREM2 に焦点を当て、肥満症・糖尿病多施設共同前向きコホートを基盤に、糖尿病患者の認知機能低下における TREM2 の臨床的意義を横断的に検討した。その結果、非肥満糖尿病群 107 例では、血清 TREM2 上昇が認知症のリスク因子である高血糖・炎症亢進と関連し、さらに認知機能低下とも関連することを見出した。一方、肥満糖尿病群 103 例では収縮期血圧の上昇と認知機能低下との関連を認めた。以上、非肥満糖尿病群では血清 TREM2 が、肥満糖尿病群では収縮期血圧が、認知機能低下を予防するための効果的指標となる可能性を世界に先駆け報告した (*Diabetes Metab* 2017)。また、肥満症・糖尿病に伴う認知機能低下における TREM2 の病態生理学的意義のさらなる解明のため、TREM2 ノックアウトマウスの作製を行い成功した。現在、当該マウスの表現型の検討を進めている。

また、単球・M・ミクログリアの M1/M2 極性に対する生活習慣病薬の新たな作用機序として、オメガ 3 系不飽和脂肪酸 (EPA・DHA) が、脳内炎症・認知症に関わるミクログリアに対し、長寿遺伝子 SIRT1 活性化を介して転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化を抑制し、過剰な炎症応答を抑制することを見出した。さらに、SIRT1 依存的にオートファジーを誘導し

て細胞機能維持に関わる可能性を初めて認め、オメガ3系不飽和脂肪酸によるミクログリアの炎症抑制作用とその分子機構を初めて明らかにした(*Biochim Biophys Acta*. 2017)。

認知症発症には腸内環境の悪化や筋力低下が関連する可能性も注目されつつある。研究代表者らは、日本人糖尿病患者における腸内細菌の菌叢・機能解析を行い、糖尿病により、腸内細菌叢の構成と機能が変化し、さらに宿主の糖代謝能悪化と関連することを初めて認め、糖尿病進展における腸内細菌叢の病態意義を報告した(*J Clin Biochem Nutr* 2017)。また、骨格筋は肥満にて再生不良を来すが、肥満状態では骨格筋由来液性因子CXCL1が発現亢進し、筋管形成促進に関わることを初めて明らかにし、CXCL1の新規機能として、肥満における筋量維持のための防御因子としての意義を報告した(*Acta Physiol* 2018)。これらの知見に立脚し、今後、腸内環境や筋肉由来液性因子が単球・M・ミクログリアのM1/M2極性に及ぼす影響を検討予定である。

以上、本研究成果は、肥満症・糖尿病に伴う動脈硬化・心血管病(CVD)や認知機能低下における単球・M・ミクログリアのM1/M2極性や、新規に見出した分子・TREM2の病態生理学的意義を初めて明らかにするものであり、肥満症・糖尿病の合併症の進展機序の解明と新規予知指標・包括的診断・治療戦略の確立に大きく貢献できると考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計26件)(すべて査読有)

- 1) Wada M, Satoh-Asahara N (他6名、6番目). False-positive TSH receptor antibody-a pitfall of third-generation TSH receptor antibody measurements in neonates. **Endocr J**. 2018 doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0426.
- 2) Komiyama M, Satoh-Asahara N, Hasegawa K (他8名、7番目). Association between monocyte chemoattractant protein-1 and blood pressure in smokers. **J Int Med Res**. 2018;46:965-974. doi: 10.1177/0300060517723415.
- 3) Hashimoto K, Satoh-Asahara N (他12名、8番目). Sialic Acid-Binding Immunoglobulin-Like Lectin1 as a Novel Predictive Biomarker for Relapse in Graves' Disease: A Multicenter Study. **Thyroid**. 2018;28:50-59. doi: 10.1089/thy.2017.0244.
- 4) Masuda S, Hasegawa K, Satoh-Asahara N (他7名、10番目). Chemokine (C-X-C motif) ligand 1 is a myokine induced by palmitate and is required for myogenesis in mouse satellite cells. **Acta Physiol (Oxf)**. 2018;222. doi: 10.1111/apha.12975.
- 5) Ohue-Kitano R, Satoh-Asahara N (他22名、23番目).  $\alpha$ -Linolenic acid-derived metabolites from gut lactic acid bacteria induce differentiation of anti-inflammatory M2 macrophages through G protein-coupled receptor 40. **FASEB J**. 2018;32:304-318. doi: 10.1096/fj.201700273R.
- 6) Inoue R, Hasegawa K, Satoh-Asahara N (他8名、11番目). Prediction of functional profiles of gut microbiota from 16S rRNA metagenomic data provides a more robust evaluation of gut dysbiosis occurring in Japanese type 2 diabetic patients. **J Clin Biochem Nutr**. 2017;61:217-221. doi: 10.3164/jcfn.17-44.
- 7) Tanaka M, Satoh-Asahara N (他5名、7番目). A Novel TREM2-Mediated Link between Diabetes and Cognitive Impairment: Recent Findings and Future Perspectives. **J Alzheimers Dis Parkinsonism**. 2017;7: 380. doi: 10.4172/2161-0460.1000380.
- 8) Tanaka M, Kotani K, Hasegawa K, Satoh-Asahara N (他17名、21番目). Serum soluble TREM2 is a potential novel biomarker of cognitive impairment in Japanese non-obese patients with diabetes. **Diabetes Metab**. 2017 Jul 31. pii: S1262-3636(17)30470-6. doi: 10.1016/j.diabet.2017.06.006.
- 9) Komiyama M, Satoh-Asahara N, Hasegawa K (他9名、5番目). Smoking cessation reduces the lectin-like low-density lipoprotein receptor index, an independent cardiovascular risk marker of vascular inflammation. **Heart Vessels**. 2018;33:9-16. doi: 10.1007/s00380-017-1026-z.
- 10) Inoue T, Hasegawa K, Satoh-Asahara N (他8名、11番目). Omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress the inflammatory responses of lipopolysaccharide-stimulated mouse microglia by activating SIRT1 pathways. **Biochim Biophys Acta**. 2017;1862:552-560. doi: 10.1016/j.bbali.2017.02.010.
- 11) Murata T, Kotani K, Satoh-Asahara N (他13名、15番目). Diagnostic accuracy of the anti-glutamic acid decarboxylase antibody in type 1 diabetes mellitus: Comparison between radioimmunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. **J Diabetes Investig**. 2017;8:475-479. doi: 10.1111/jdi.12594.
- 12) Komiyama M, Satoh-Asahara N, Hasegawa K (他7名、5番目). Time-dependent Changes of Atherosclerotic LDL Complexes after Smoking Cessation. **J Atheroscler Thromb**. 2016;23:1270-1275.
- 13) Miyazaki Y, Satoh-Asahara N, Hasegawa K (他10名、9番目). Effect of statins on atherogenic serum amyloid A and  $\alpha$ 1-antitrypsin low-density lipoprotein complexes. **Int J Cardiol**. 2016; 225: 332-336. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.116.
- 14) Funamoto M, Satoh-Asahara N, Hasegawa K (他9名、8番目). Highly absorptive curcumin reduces serum atherosclerotic low-density lipoprotein levels in patients with mild COPD. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**. 2016;11:2029-2034. doi: 10.2147/COPD.S104490.
- 15) Satoh-Asahara N, Kotani K (他6名、1番

- 目) . A Patient-Held Medical Record Integrating Depression Care into Diabetes Care. **Jpn Clin Med.** 2016;7:19-22. doi: 10.4137/JCM.S39766.
- 16) Tanaka M, Hasegawa K, Satoh-Asahara N (他 8 名、11 番目) . Hyperglycemia and Inflammatory Property of Circulating Monocytes are Associated with Inflammatory Property of Carotid Plaques in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. **J Atheroscler Thromb.** 2016;23:1212-1221.
- 17) Tanaka M, Hasegawa K, Satoh-Asahara N (他 7 名、10 番目) . Differential effects of GLP-1 receptor agonist on foam cell formation in monocytes between Non-obese and obese subjects. **Metabolism.** 2016;65:1-11. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.009.
- 18) Ido A, Satoh-Asahara N (他 8 名、9 番目) . Ultrasound-Derived Abdominal Muscle Thickness Better Detects Metabolic Syndrome Risk in Obese Patients than Skeletal Muscle Index Measured by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. **PLoS ONE.** 2015;10:e0143858. doi: 10.1371/journal.pone.0143858.
- 19) Hashimoto K, Satoh-Asahara N. (他 8 名、10 番目) . Serum free thyroxine levels is associated with the efficacy of weight reduction therapy in obese female patients. **Endcr J.** 2015;11:EJ15-0498. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0498.
- 20) Morimoto T, Satoh-Asahara N, Hasegawa K (他 12 名、12 番目) . Effects of statins on left ventricular diastolic function in patients with dyslipidemia and diastolic dysfunction (stat-LVDF study). **Biol Pharm Bull.** 2015;38:1404-1409. doi: 10.1248/bpb.b15-00126.
- 21) Ito H, Sato T, Satoh-Asahara N, Noda M. Impact of medication adherence on renal function in comorbid patients with type2 diabetes and depression: protocol for a cohort study. **BMC family Practice.** 2015;16:124. doi: 10.1186/s12875-015-0339-1.
- 22) Satoh-Asahara N, Kotani K (他名、1 番目) . Cardio-Ankle Vascular Index Predicts for the Incidence of Cardiovascular Events in Obese Patients: A multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS). **Atherosclerosis.** 2015;242:461-468. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.003.
- 23) Kotani K, Satoh-Asahara N (他 4 名、2 番目) . Association between metabolic syndrome and multiple lesions of intracranial atherothrombotic stroke: a hospital-based study. **Cardiovasc Diabetol.** 2015;14:108. doi: 10.1186/s12933-015-0272-6.
- 24) Matsuo Y, Satoh-Asahara N (他名、11 番目) . Thrombospondin 1 as a novel biological marker of obesity and metabolic syndrome. **Metabolism.** 2015;64:1490-1499. doi: 10.1016/j.metabol.2015.07.016.
- 25) Ito R, Kotani K, Satoh-Asahara N (他 18 名、21 番目) . Comparison of Cystatin C- and Creatinine-based Estimated Glomerular Filtration Rate to Predict Coronary Heart Disease Risk in Japanese Patients with Obesity and Diabetes. **Endcr J.** 2015;62:201-207. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0352.
- 26) Komiyama M, Satoh-Asahara N, Hasegawa K (他 9 名、5 番目) . The effects of weight gain after smoking cessation on atherogenic  $\alpha$ 1-antitrypsin-low-density lipoprotein. **Heart Vessels.** 2015;30:734-739. doi: 10.1007/s00380-014-0549-9.
- 〔学会発表〕(計 22 件)
- 1) Masashi Tanaka, Takayuki Inoue, Noriko Satoh-Asahara. TREM2: A Novel Link between Diabetes and Cognitive Impairment. 第 95 回日本生理学会大会 2018 年
- 2) 浅原哲子: 肥満症・糖尿病の動脈硬化予防のためのリスク評価系の構築と 3 多価不飽和脂肪酸の効果 第 21 回日本病態栄養学会年次学術集会 2018 年
- 3) 山陰一、浅原哲子: 京都地域の外来患者におけるポジティブ心理要因と生活習慣病コントロールとの関連 第 76 回日本公衆衛生学会総会 2017 年
- 4) 田中将志、山陰一、増田慎也、井上隆之、北野隆司、村中和哉、小島真司、村瀬永子、大谷良、中村道三、和田啓道、小谷和彦、日下部徹、島津章、長谷川浩二、浅原哲子: 糖尿病・肥満における新規認知症予知バイオマーカーの検討 - TREM2 の病的意義の解明— 第 38 回日本肥満学会 2017 年
- 5) 増田慎也、田中将志、井上隆之、北野隆司、村中和哉、山陰一、日下部徹、島津章、浅原哲子: パルミチン酸によって誘導されるマイオカインの同定とその筋分化における作用の解明 第 38 回日本肥満学会 2017 年
- 6) 山陰一、村中和哉、小谷和彦、山田努、荒木里香、岡嶋泰一郎、大石まり子、島津章、浅原哲子: 国立病院機構多施設共同前向き肥満症コホート研究における CVD 予測指標としての CAVI の有用性 第 38 回日本肥満学会 2017 年
- 7) 井上隆之、田中将志、増田慎也、山陰一、北野隆司、村中和哉、日下部徹、和田啓道、島津章、長谷川浩二、浅原哲子: 3 不飽和脂肪酸による SIRT1 経路を介したミクログリア活性抑制 第 38 回日本肥満学会 2017 年
- 8) 北野隆司、井上亮、塚原隆充、田中将志、増田慎也、井上隆之、山陰一、日下部徹、長谷川浩二、島津章、浅原哲子: 日本人 2 型糖尿病における PICRUST 予測メタゲノム解析を用いた腸内細菌叢の病態生理学的意義の解明 第 38 回日本肥満学会 2017 年
- 9) Masashi Tanaka, Akira Shimatsu, Noriko Satoh-Asahara. The Significance of GLP-1 Receptor Signaling Activation in Monocyte/Macrophage System: Anti-Atherogenic Effects in Patients with and without Obesity. 第 90 回日本薬理学会年会 2017 年

- 10) 浅原哲子、田中将志、山陰一、島津章：肥満症の心血管疾患発症における単球 M1/M2 形質の病態生理学的意義-肥満症コホート研究- 第 37 回日本肥満学会 2016 年
- 11) 浅原哲子、田中将志、増田慎也、村中和哉、山陰一、小島真司、河野茂夫、和田啓道、長谷川浩二、島津章：GLP-1 受容体作動薬による単球・マクロファージのオートファジー誘導を介した硬動脈硬化作用 59 回日本糖尿病学会年次学術集会 2016 年
- 12) 山陰一、村中和哉、小谷和彦、山田努、荒木里香、岡嶋泰一郎、大石まり子、島津章、浅原哲子：国立病院機構多施設共同肥満症コホートにおける心血管イベント発症予知因子としての新規動脈硬化指標・CAVI の有用性 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会(2016 年 5 月 19-21 日、京都)
- 13) 山陰一、小谷和彦、山田努、荒木里香、岡嶋泰一郎、大石まり子、島津章、浅原哲子：CAVI は肥満症患者の心血管疾患発症予測マーカーとなる-多施設共同肥満症コホートにおける心血管イベント発症追跡- 第 89 回日本内分泌学会学術総会 2016 年
- 14) 田中将志、増田慎也、村中和哉、山陰一、島津章、浅原哲子：肥満症では単球の GLP-1 受容体を介したオートファジー誘導と泡沫化抑制が障害される 第 36 回日本肥満学会 2015 年
- 15) Satoh-Asahara N, Tanaka M, Matsuo Y, Muranaka K, Yamakage H, Shimatsu A. Attenuates the Oxidized-LDL-Induced FormCell Formation through Autophagy in Macrophages and Monocytes. ADA 75<sup>th</sup> scientific sessions 2015
- 16) 浅原哲子、田中将志、松尾禎之、村中和哉、山陰一、小島真司、河野茂夫、島津章：GLP-1 受容体作動薬によるマクロファージの泡沫化・炎症抑制効果-オートファジー誘導の関与- 第 15 回抗加齢医学会総会 2015 年
- 17) 浅原哲子、田中将志、松尾禎之、村中和哉、山陰一、小島真司、河野茂夫、島津章：GLP-1 受容体作動薬によるオートファジー誘導を介したマクロファージの泡沫化抑制作用 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会 2015 年
- 18) 松尾禎之、田中将志、佐々木洋介、山陰一、村中和哉、猪飼伊和夫、畑啓昭、島津章、井上真由美、全泰和、浅原哲子：肥満における内臓・皮下脂肪蓄積と線維化関連因子 TSP-1 との関連解析 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会 2015 年
- 19) 山陰一、村中和哉、小谷和彦、山田努、荒木里香、大石まり子、岡嶋泰一郎、島津章、浅原哲子：国立病院機構多施設共同肥満症コホートにおける 5 年間の心血管アウトカムと心腎関連進展予知指標の検討 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会 2015 年
- 20) 松尾禎之、田中将志、佐々木洋介、山陰一、村中和哉、猪飼伊和夫、畑啓昭、島津章、井上真由美、全泰和、浅原哲子：

- 肥満における内臓・皮下脂肪蓄積と線維化関連因子 TSP-1 との関連解析 第 88 回日本内分泌学会学術総会 2015 年
- 21) 浅原哲子、田中将志、松尾禎之、村中和哉、山陰一、島津章：インクレチン関連薬によるオートファジー誘導による抗動脈硬化作用-マクロファージの泡沫化抑制- 第 88 回日本内分泌学会学術総会 2015 年
- 22) 田中将志、松尾禎之、佐々木洋介、山陰一、村中和哉、塚原徹也、島津章、浅原哲子：糖尿病・肥満における頸動脈プラーク浸潤マクロファージと末梢血単球の M1/M2 形質の連関 第 88 回日本内分泌学会学術総会 2015 年

【その他】

ホームページ

京都医療センター臨床研究センター内分泌代謝高血圧研究部

URL:

<http://www.hosp.go.jp/~kyotolan/html/guide/medicalinfo/clinicalresearch/endocrinology/endocrinology.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

浅原 哲子 (SATO-ASA-HARA, Noriko)  
国立病院機構京都医療センター・臨床研究センター・内分泌代謝高血圧研究部・研究部長  
研究者番号：80373512

### (2) 研究分担者

長谷川 浩二 (Hasegawa, Koji)  
国立病院機構京都医療センター・臨床研究センター・展開医療研究部・研究部長  
研究者番号：50283594

小谷 和彦 (Kotani, Kazuhiko)

自治医科大学・医学部・教授  
研究者番号：60335510

### (3) 連携研究者

菅波 孝祥 (Suganami, Takayoshi)  
名古屋大学・環境医学研究所・教授  
研究者番号：50343752