

令和元年9月3日現在

機関番号：33504

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09276

研究課題名(和文) TREM2に着目した肥満・糖尿病合併認知症予防の為の新規評価系・治療戦略の開発

研究課題名(英文) Development of Novel Evaluation Systems and Treatment Strategies for Obesity/Diabetes-related Cognitive Impairment through Targeting TREM2

研究代表者

田中 将志 (Tanaka, Masashi)

健康科学大学・健康科学部・講師

研究者番号：60381167

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000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を基盤とした横断解析より、ゲノムワイド関連解析から認知症との関連が示唆される細胞表面分子・TREM2について、その血清レベルが、糖尿病に伴う認知機能低下の新たな予知指標となる可能性を見出した。また、生活習慣病薬・オメガ3系不飽和脂肪酸が、活性化ミクログリアに対し、SIRT1を介した新規抗炎症作用を発揮することを明らかにした。本研究成果は、肥満・糖尿病による認知症の新規予知指標・効果的治療戦略の開発に大きく貢献できると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで糖尿病におけるTREM2の病態意義は不明であったが、本研究にて、血清TREM2は、糖尿病に伴う認知機能低下の新規バイオマーカーとなる可能性が世界に先駆け明らかにされた。さらに、活性化ミクログリアにおいて、生活習慣病薬・オメガ3系不飽和脂肪酸はSIRT1活性化を介した新規抗炎症作用を発揮することを初めて明らかにし、ミクログリアの質的改善・脳内炎症抑制に繋がる新規分子基盤を見出した。これらの成果は、糖尿病に伴う認知機能低下の新規予知指標・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)：Genome-wide association studies previously suggested that a cell surface receptor TREM2 is implicated in the development and progression of dementia. The present study provided the first evidence that serum levels of TREM2 may be a novel marker of the diabetes-related cognitive impairment, by the cross-sectional approach using a database of the multicenter prospective observational cohort consisting of patients with obesity and/or type 2 diabetes. We further demonstrated that omega-3 polyunsaturated fatty acids, medications for metabolic diseases, exhibit the novel anti-inflammatory effects through SIRT1 pathways on the activated mouse microglia. These findings could contribute to developing novel predictive markers and effective therapeutic strategies for obesity/diabetes-related dementia.

研究分野：代謝免疫学

キーワード：TREM2 肥満 糖尿病 単球 ミクログリア 炎症 血管合併症 認知症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会が進む本邦では、糖尿病の増加とともに認知症と軽度認知障害が増加の一途にあり、久山町研究でも糖尿病による認知症発症リスク上昇が報告された (Neurology 2011)。脳血管性認知症のリスク因子として炎症や動脈硬化も注目されている。認知症は本邦の要介護人口増加の主因となっており、現在、老年医学において認知症対策は社会・医療経済的にも急務の課題である。よって、生活習慣病における認知機能低下の実態把握と予知因子の同定が重要である。しかし、肥満・糖尿病と認知症との関連や認知症発症の規定因子は不明である。

近年、末梢血単球にも、組織マクロファージ (M $\phi$ ) の炎症性 M1・抗炎症性 M2 タイプと同様に多様性があり、疫学的にも CD14highCD16-単球が心血管病 (CVD) 予知因子として報告された (Circ Cardiovasc Genet 2012)。申請者らも肥満・糖尿病において単球機能の悪化 (M2 から M1 への移行やオートファジー誘導障害) と動脈硬化との関連を報告してきている (Diabetes Care 2010, 2012, 2013; Metabolism 2013, 2015)。

アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease, AD) は、脳内 アミロイド斑形成による神経変性疾患である。アミロイドへのミクログリア集積や加齢に伴うミクログリアのアミロイド除去能低下等から、AD 発症とミクログリア機能との関連が示唆されている。一方、ゲノムワイド関連解析から、Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM2) 遺伝子の Arginine-47-Histidine (R47H) 突然変異が AD 発症の高リスク因子であることが報告された (N Engl J Med 2013)。TREM2 は主にミクログリアや M $\phi$  に発現する細胞表面タンパク質である。AD マウスの解析から、TREM2 は脳内では M1 単球由来ミクログリアに高発現することや、脳内の様々な脂質成分と結合して炎症性サイトカインを誘導し、AD 進展に関与することが報告されている (J Exp Med 2015; Cell 2015)。さらに、AD 患者では単球における TREM2 発現が亢進し、TREM2 発現レベルと認知機能が負の相関を示すことが報告された (J Alzheimers Dis 2014)。

一方、糖尿病・肥満症における TREM2 の病態生理学的意義は明らかでないが、申請者は、肥満・糖尿病モデルマウスの解析から、骨髄における TREM2 陽性 M1 単球の新規出現、視床下部における TREM2 発現亢進を見出した。骨髄は単球産生のあることから、末梢血単球やミクログリアの機能障害は骨髄単球の質的变化に起因する可能性がある。さらに、肥満・糖尿病では血液脳関門の障害による脳への単球浸潤増加・ミクログリア活性化が指摘されている (Front Neurosci 2015)。

以上より、肥満・糖尿病と認知症 [脳血管性 (vascular dementia, VaD) 及び AD] との関連において、骨髄 - 単球 - ミクログリアの TREM2 を介した機能的連関が強く示唆される。よって、本研究では、TREM2 陽性単球・ミクログリアに着目し、モデルマウス (肥満・糖尿病、認知症) の解析から病態生理学的意義を明らかにする。さらに、申請者らのグループにより国内で初めて構築された糖尿病・肥満症コホートを基盤に、糖尿病・肥満症と認知機能低下との関連における TREM2 の臨床的意義を明らかにする。また、生活習慣病薬等の活性化ミクログリアへの影響の検討から、ミクログリアの質的改善のための分子基盤を構築する。以上の知見に立脚し、肥満・糖尿病における TREM2 を基軸とした認知症早期評価系・治療戦略の開発を目指す。

## 2. 研究の目的

本研究では、超高齢社会の進む本邦において、単球・ミクログリア機能に密接に関わる分子・TREM2 に焦点を当て、肥満・糖尿病における TREM2 の病態生理学的・臨床的意義を解明し、ミクログリア機能制御における生活習慣病薬等の機能的意義を検討する。以上より、TREM2 を基軸とした肥満・糖尿病合併認知症の新規評価系・治療戦略の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

【肥満・糖尿病と認知機能低下との関連における TREM2 の臨床的意義の解明：臨床研究】

申請者らが構築した本邦初多施設肥満・糖尿病コホートを基盤に、TREM2 の臨床的意義を明らかにする。

(1) 肥満・糖尿病における TREM2 の病態意義の検討 (横断・縦断研究)

登録患者について以下を肥満・糖尿病有無で検討する。

[主要評価項目] 血清 TREM2 濃度

[主要アウトカム指標] 認知機能検査 (Mini-Mental State Examination [MMSE])

[副次評価・アウトカム項目] CVD リスク (血中糖脂質代謝、脂質分子 EPA/AA 比、酸化 LDL、動脈硬化指標 [PWV/CAVI])、認知機能関連項目 (脳 MRI、血漿アミロイド  $\beta$ ・タウ蛋白)

横断解析にて、登録時の単球中 TREM2 発現レベル、血中 TREM2 濃度と MMSE・認知機能低下・認知症発症との関連を検討する。さらに糖脂質代謝・肥満度をはじめ単球機能及び副次項目との関連を解析する。

(2) 肥満・糖尿病における TREM2 の病態意義の検討 (縦断研究)

登録後 0, 1, 2, 3 年後の上記評価項目・指標の変化を検討する。

縦断解析にて、認知機能の変化に最も影響する因子を同定する。サブ解析により、糖尿病薬別など治療法・治療効果と認知機能との関連性の解析が、MRI 撮影では脳血管性と AD 別の解析

が可能である。

【肥満・糖尿病における TREM2 陽性単球・ミクログリアの病態生理学的意義の解明：基礎研究】

(1) 肥満・糖尿病モデルにおける TREM2 を介した脳内炎症・認知機能低下を明らかにするため、TREM2 ノックアウトマウス (TREM2 KO) を作製し、以下を検討する。

[マウス] C57BL/6J、trem2/trem2

[群] 通常食群、高脂肪食群

[解析項目] 身体組成 (体重・内臓脂肪量)、糖脂質代謝、インスリン感受性、脳組織を中心とする組織学的解析 (大脳皮質ニューロンや単球・M 浸潤)、脳組織における炎症性サイトカイン発現 (qPCR・免疫組織染色による発現レベル・部位解析)、脳組織における小胞体ストレス (CHOP, GADD34 等の qPCR と p-eIF2 $\alpha$ 等のウエスタン解析)、脳内  $\beta$  アミロイド動態解析 (免疫組織染色による  $\beta$  アミロイド沈着領域・量の定量解析)、学習・記憶能 (空間認知能) テストのための行動試験 (モリス水迷路試験等)

(2) 生活習慣病薬等が活性化ミクログリアに及ぼす影響について、炎症性・抗炎症性サイトカイン産生 (qPCR, ELISA)、関連シグナル経路の活性化レベル (NF- $\kappa$ B や MAPK 等) や細胞内小器官の機能 (オートファジー誘導や小胞体ストレス等) を検討し、ミクログリアの質的改善効果の可能性と機序を明らかにする。

#### 4. 研究成果

本研究にて、肥満・糖尿病性認知症に関わる新規候補分子として TREM2 に焦点を当て、申請者らによる肥満症・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、糖尿病患者 210 例のうち、非肥満群 107 例では肥満群 103 例に比し、認知機能指標・MMSE は低値を示した。さらに、多変量解析の結果、非肥満群にて血清 TREM2 は糖代謝悪化・炎症亢進を介した認知機能低下と関連することを見出した。一方、肥満群では収縮期血圧上昇が認知機能低下と関連した。よって、非肥満糖尿病患者にて、血清 TREM2 は認知機能低下の新規バイオマーカーとなる可能性、肥満糖尿病患者では収縮期血圧上昇が認知機能低下の予知因子となる可能性が示唆された (Diabetes Metab 2019)。

また、2002 年の久山町における高齢住民 1349 名を対象に、血清 TREM2 と認知機能低下との関連について、10 年間前向きに追跡し、縦断解析を施行した。その結果、血清 TREM2 上昇に伴い、全認知症、AD 及び VaD いずれについても、発症リスクが有意に上昇することを認め、ミクログリアを主体とする脳内炎症亢進が認知症発症に寄与すること、血清 TREM2 は認知症発症の新規バイオマーカーである可能性を明らかにした (Ann Neurol 2019)。

さらに、久山町における 2002 年の 40 歳以上の一般住民 2742 名を対象に、肥満やインスリン抵抗性における血清 TREM2 の病態意義を検討した。その結果、血清 TREM2 の上昇に伴い腹囲・体脂肪量指数が上昇する一方、BMI・除脂肪量指数との間には有意な関連はないことを認めた。また、血清 TREM2 は腹囲・体脂肪量指数・炎症指標と独立に、インスリン抵抗性と正に関連した。よって、血清 TREM2 上昇は肥満やインスリン抵抗性のリスク因子であり、TREM2 が関わるインスリン抵抗性の新規機序が示唆された (Diabetes Res Clin Pract 2018)。

最近、認知機能低下には、筋力低下や腸内環境悪化が関連する可能性が注目されつつあるが、その関連における TREM2 の関与は不明である。そこで、まず初めに、申請者らによる糖尿病・肥満症コホートを対象に、糖尿病における腸内細菌叢の病態意義の検討を行った。その結果、日本人糖尿病では菌叢の構成・機能が変化し、さらに宿主の糖代謝悪化と関連することを認めた (J Clin Biochem Nutr 2017)。また、肥満では骨格筋の再生不良が生じるが、本研究にて、肥満に伴い骨格筋由来液性因子・CXC chemokine-ligand-1 (CXCL1) の発現が亢進され、筋管形成が促進されることを認め、肥満における骨格筋量維持のための新規機構を明らかにした (Acta Physiol 2018)。今後、今回認めた関連における TREM2 の病態意義を検討予定である。

申請者はまた、肥満・糖尿病モデルマウスの活性化腹腔 M において、特に炎症性 M1 タイプにて TREM2 発現亢進を認めるとともに、TREM2 KO マウスの作製を行い成功した。当該マウスについて、高脂肪食有無における表現型の検討の準備を進めている。さらに、活性化ミクログリアについて、生活習慣病薬による炎症抑制作用とその分子機構を検討した。生化学的・分子遺伝学的解析から、オメガ 3 系不飽和脂肪酸は、ミクログリアにて長寿遺伝子 SIRT1 を活性化することにより転写因子 NF- $\kappa$ B を抑制し、炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$  や IL-6) 産生を抑制するとともに、SIRT1 依存的にオートファジーを誘導することで細胞小器官の品質管理・細胞機能維持については炎症抑制に寄与する可能性を初めて明らかにした (Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids 2017)。

以上、肥満・糖尿病に伴う認知機能低下における血清 TREM2 の臨床的意義を始め、地域一般住民の認知症発症における血清 TREM2 の臨床的意義やインスリン抵抗性における血清 TREM2 の病態意義について新規知見を得た。ミクログリアの質的改善に繋がる生活習慣病薬の新規機能的意義についても明らかにした。本成果は、肥満・糖尿病に伴う認知症発症・進展の機序の解明や新規治療法開発に大きく貢献できると期待される。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)(すべて査読有)

- (1) Ohara T, Hata J, Tanaka M, Honda T, Yamakage H, Yoshida D, Inoue T, Hirakawa Y, Kusakabe T, Shibata M, Teraoka T, Kitazono T, Kanba S, Satoh-Asahara N, Ninomiya T. Serum Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 as a Biomarker for Incident Dementia: The Hisayama Study. *Ann Neurol* 2019;85:47-58. doi: 10.1002/ana.25385.
- (2) Tanaka M†, Honda T† (†equal contribution), Yamakage H, Hata J, Yoshida D, Hirakawa Y, Shibata M, Inoue T, Kusakabe T, Satoh-Asahara N, Ninomiya T. A potential novel pathological implication of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 2 in insulin resistance in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;146:225-232. doi: 10.1016/j.diabres.2018.10.007.
- (3) Tanaka M†, Masuda S† (†equal contribution), Yamakage H, Inoue T, Ohue-Kitano R, Yokota S, Kusakabe T, Wada H, Sanada K, Ishii K, Hasegawa K, Shimatsu A, Satoh-Asahara N. Role of serum myostatin in the association between hyperinsulinemia and muscle atrophy in Japanese obese patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;142:195-202. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.041.
- (4) Masuda S, Tanaka M, Inoue T, Ohue-Kitano R, Yamakage H, Muranaka K, Kusakabe T, Shimatsu A, Hasegawa K, Satoh-Asahara N. 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, Yasuoka Y, Goto T, Kitamura N, Park SB, Kishino S, Kimura I, Kasubuchi M, Takahashi H, Li Y, Yeh YS, Jheng HF, Iwase M, Tanaka M, Masuda S, Inoue T, Yamakage H, Kusakabe T, Tani F, Shimatsu A, Takahashi N, Ogawa J, Satoh-Asahara N, Kawada T.  $\alpha$ -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, Ohue-Kitano R, Tsukahara T, Tanaka M, Masuda S, Inoue T, Yamakage H, Kusakabe T, Hasegawa K, Shimatsu A, Satoh-Asahara N. 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/jcbrn.17-44.
- (7) Tanaka M, Yamakage H, Inoue T, Masuda S, Ohue-Kitano R, Kusakabe T, Satoh-Asahara N. 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†, Yamakage H† (†equal contribution), Masuda S, Inoue T, Ohue-Kitano R, Araki R, Matoba Y, Saito M, Nagaoka T, Yonezawa K, Tanaka T, Suzuki M, Sawamura M, Nishimura M, Odori S, Wada H, Kotani K, Kusakabe T, Shimatsu A, Hasegawa K, Satoh-Asahara N. Serum soluble TREM2 is a potential novel biomarker of cognitive impairment in Japanese non-obese patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2019;45:86-89. doi: 10.1016/j.diabet.2017.06.006. Epub 2017 Jul 31.
- (9) Inoue T, Tanaka M\* (\*corresponding author), Masuda S, Ohue-Kitano R, Yamakage H, Muranaka K, Wada H, Kusakabe T, Shimatsu A, Hasegawa K, Satoh-Asahara N. Omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress the inflammatory responses of lipopolysaccharide-stimulated mouse microglia by activating SIRT1 pathways. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2017;1862:552-560. doi: 10.1016/j.bbalip.2017.02.010.
- (10) Tanaka M, Masuda S, Matsuo Y, Sasaki Y, Yamakage H, Muranaka K, Wada H, Hasegawa K, Tsukahara T, Shimatsu A, Satoh-Asahara N. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27001002>

〔学会発表〕(計 16 件)

- (1) 田中将志、本田貴紀、山陰一、秦淳、吉田大悟、平川洋一郎、井上隆之、日下部徹、浅原哲子、二宮利治. 地域住民における血清可溶性 TREM2 値と肥満、インスリン抵抗性の検討：久山町研究. 第 39 回日本肥満学会 2018.
- (2) Tomoyuki Ohara, Shigenobu Kanba, Noriko Satoh-Asahara, Masashi Tanaka, Hajime Yamakage, Toru Kusakabe, Takayuki Inoue, and Toshiharu Ninomiya. Serum soluble TREM2 and risk of dementia: the Hisayama Study. 第 40 回日本生物学的精神医学会 2018.
- (3) Masashi Tanaka, Hajime Yamakage, Takayuki Inoue, Kazuya Muranaka, Shinji Odori, Hiromichi Wada, Kazuhiko Kotani, Toru Kusakabe, Akira Shimatsu, Koji Hasegawa, and Noriko Satoh-Asahara. A Potential Marker of Cognitive Impairment in Diabetic Patients: Pathological Significance of TREM2. 23th annual scientific meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy 2018.
- (4) 田中将志、増田慎也、山陰一、井上隆之、北野隆司、横田繁史、村中和哉、日下部徹、和田哲道、真田樹義、石井好二郎、長谷川浩二、島津章、浅原哲子. 肥満患者における骨格

筋由来性因子・マイオスタチンを介した対糖能悪化と骨格筋萎縮. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会 2018.

- (5) 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.
- (6) 田中将志, 山陰一, 増田慎也, 井上隆之, 北野隆司, 村中和哉, 小鳥真司, 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.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) 田中将志, 山陰一, 増田慎也, 井上隆之, 北野隆司, 村中和哉, 小鳥真司, 和田啓道, 小谷和彦, 日下部徹, 島津章, 長谷川浩二, 浅原哲子. 糖尿病における認知機能低下・認知症の発症予知バイオマーカーの探索-TREM2 の病態生理学的意義の解明-. 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会 2017.
- (10) 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. マウス活性化ミクログリアにおける 3 不飽和脂肪酸による SIRT1 を介した炎症抑制作用機序の解明. 第 90 回日本内分泌学会 2017.
- (11) 田中将志, 山陰一, 増田慎也, 井上隆之, 北野隆司, 村中和哉, 小鳥真司, 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-血清 TREM2 の病態意義の解明-. 第 90 回日本内分泌学会 2017.
- (12) 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.
- (13) 田中将志, 山陰一, 増田慎也, 井上隆之, 北野隆司, 村中和哉, 和田啓道, 長谷川浩二, 荒木里香, 的場ゆか, 齋藤美穂, 長岡匡, 米澤一也, 田中剛史, 大谷すみれ, 澤村守夫, 西村元伸, 島津章, 浅原哲子. 肥満・糖尿病における認知症予知バイオマーカーの探索-血清 TREM2 の病態意義-. 第 37 回日本肥満学会 2016.
- (14) 田中将志, 増田慎也, 井上隆之, 村中和哉, 山陰一, 和田啓道, 長谷川浩二, 島津章, 浅原哲子. 肥満症では末梢血単球における GLP-1 受容体を介したオートファジー誘導と泡沫化抑制作用が障害される. 第 34 回日本肥満症治療学会学術集会 2016.
- (15) 田中将志, 増田慎也, 山陰一, 佐々木洋介, 村中和哉, 和田啓道, 長谷川浩二, 塚原徹也, 島津章, 浅原哲子. 糖尿病における末梢血単球と頸動脈プラーク浸潤マクロファージの M1/M2 形質連関. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会 2016.
- (16) 田中将志, 増田慎也, 村中和哉, 山陰一, 和田啓道, 長谷川浩二, 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作用が障害される. 第 89 回日本内分泌学会学術総会 2016.

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：小谷 和彦

ローマ字氏名：Kotani Kazuhiko

所属研究機関名：自治医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：60335510

研究分担者氏名：長谷川 浩二

ローマ字氏名：Hasegawa Koji

所属研究機関名：京都医療センター臨床研究センター

部局名：展開医療研究部

職名：部長

研究者番号(8桁)：50283594