

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09835

研究課題名（和文）cPLA2 制御による糖尿病腎症の進展抑制効果の解明と新規腎症治療法開発

研究課題名（英文）Downregulation of cPLA2 suppress diabetic nephropathy in diabetic mouse models

研究代表者

松村 剛（Matsumura, Takeshi）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・准教授

研究者番号：20398192

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病腎症の発症・進展阻止は、我が国の重要な課題である。糖尿病腎症の発症にはプロテインキナーゼCとその下流に位置する細胞内在型phospholipase A2（cPLA2）の関与が示唆されているが、このcPLA2抑制の治療的効果や有用性は確立していない。我々は糖尿病化したcPLA2欠損マウスにおいて腎症進展阻止効果を見出した。この結果は、腎症に対するcPLA2阻害の有用性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病性腎症は、慢性的な高血糖により引き起こされる糖尿病特有の合併症であり、透析導入の原因として、我が国では1位を占める疾患である。しかし、現時点では血糖コントロール以外での腎症治療として有効な薬物はほとんどなく、早急な対策が必要な疾患である。我々はcPLA2欠損マウスを用いた検討で糖尿病性腎症の進展阻止を引き起こせる新たなターゲット分子としてcPLA2の可能性を見出した。本研究の成果から、毒性の少ないcPLA2阻害薬開発を行うことで、慢性腎不全に悩む多くの糖尿病患者の福音となる可能性が提示された。

研究成果の概要（英文）：It is an important theme that the prevention of diabetic nephropathy in Japan. Protein kinase C and subsequent cPLA2 is involved in the progression of diabetic nephropathy. However, it is unclear that the effect of cPLA2 inhibition on the progression of diabetic nephropathy. We revealed that the lack of cPLA2 suppressed the progression of diabetic nephropathy using cPLA2-deficient diabetic mice. The result suggests that the inhibition of cPLA2 is useful for the management of diabetic nephropathy.

研究分野：糖尿病 脂質代謝

キーワード：糖尿病性腎症 炎症 マクロファージ cPLA2

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在わが国では、生活環境の欧米化などの影響による糖尿病の顕著な増加が深刻な社会問題を引き起こしている。糖尿病では、様々な慢性合併症の発症による患者 QOL の低下が問題であり、この慢性合併症の発症・進展を阻止すること、そのための新しい治療法の開発は、医療財政の改善や患者 QOL の向上に必須な社会的命題である。

糖尿病腎症は、我が国における透析療法導入の最大の原因疾患であり、医療財政の改善や患者 QOL の双方の面で重要な糖尿病慢性合併症の一つと捉えられている。糖尿病性腎症の進展阻止には、血糖降下薬による厳格な血糖管理が有効であることが大規模臨床試験でも証明されているが、一方で高齢者や 1 型糖尿病など、厳格な血糖管理の難しい治療困難症例の存在から、血糖降下作用に依存しない腎症進展阻止効果を有する新たな治療法の開発が望まれている。

糖尿病性腎症の発症機序としては、高血糖を起点とした酸化ストレスをはじめとする様々な因子により糸球体メサンギウム細胞や間質の細胞からの細胞外基質の産生増加により糸球体硬化・間質の線維化が起こると考えられている。一方、糖尿病腎症患者の腎組織には糸球体と間質にマクロファージの浸潤が認められることから、腎症の成因にマクロファージを中心とした炎症メカニズムの関与も示唆されている。しかしこれらの腎症発症・進展機序については、未だ不明な点も多い。

cytosolic phospholipase A₂ (cPLA₂)はグリセロリン脂質の 2 位の脂肪酸を加水分解する細胞内在型の酵素であり、この cPLA₂ の活性化の結果、炎症活性を有するリゾリン脂質及びその代謝物の産生増加や、同様に炎症活性を有するプロスタグランジン群、ロイコトリエン群の産生増加により、さまざまな炎症応答を引き起こしていると考えられている。

申請者はこれまでに、cPLA₂ 阻害薬を用いた検討及び cPLA₂ 欠損マウスを用いた検討で、cPLA₂ の特異的阻害がアポ E 欠損マウスの動脈硬化進展を有意に抑制すること、さらには cPLA₂ の阻害がマクロファージにおいて単球の走化因子である monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)や tumor necrosis factor- α (TNF- α)などの炎症性のケモカイン、サイトカイン産生を抑制すること、を見出した(投稿準備中)。このことから、cPLA₂ の負の制御はマクロファージの炎症活性の低下を介した抗動脈硬化作用を発揮する可能性が考えられる。申請者が見出したこれら cPLA₂ 特異的阻害による抗炎症効果、抗動脈硬化作用は、これまでに報告例のない全く新しい知見であり、cPLA₂ の負の制御が糖尿病における炎症惹起応答を基盤とする様々な合併症発症・進展に対し保護的效果を発揮する可能性を示している。

腎症の発症機序において、高血糖による protein kinase C (PKC)の活性化の関与が数多く報告されている(Diabetes. 43:1-8, 1994. (Review))が、Haneda らは、この PKC 活性化以降の細胞内シグナルとして Mitogen-activated protein kinase (MAPK)-cPLA₂ カスケードの関与を、腎メサンギウム細胞を用いた検討で報告している(Diabetes. 46(5):847-853, 1997.)。しかし、糖尿病腎症発症における cPLA₂ の関与の詳細や、cPLA₂ を標的とした糖尿病腎症発症・進展に対する阻害実験などの検討に関しては、これまでに報告例がない。

2. 研究の目的

本研究では、cPLA₂ 阻害による糖尿病腎症発症・進展抑制効果の有無とその機序を、cPLA₂ 阻害薬や cPLA₂ 欠損マウスを用いて検討することで、糖尿病腎症発症・進展における cPLA₂ 活性化の意義を解明するとともに、その結果を応用した糖尿病腎症の新規治療法の開発に繋ぐことを主目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、STZ により糖尿病を誘発した C57BL/6 マウスおよび cPLA₂ 欠損マウスを用いて、cPLA₂ の特異的阻害薬の経口投与もしくは cPLA₂ 遺伝子欠損による糖尿病腎症の進展抑制効果が認められるのかを検討する。さらに、cPLA₂ 阻害による腎症進展抑制効果が糸球体内皮細胞やメサンギウム細胞、糸球体上皮細胞あるいは浸潤マクロファージなど、腎糸球体構成細胞のうちどの細胞が標的となりえるのか確認する。

< I : cPLA₂ 阻害薬(AACOCF₃)経口投与マウス及び cPLA₂ 欠損マウスによる糖尿病性腎症進展抑制効果の解析 >

8 週齢の C57BL/6 マウス及び東京大学医学部生化学教室から供与いただいた cPLA₂ 欠損マウスに STZ の腹腔内投与を行い、その 2 週間後(10 週齢)の血糖測定で糖尿病化したことを確認する。(以下、図 4 を参照)

糖尿病化した C57BL/6 マウスには AACOCF₃(5 mg/kg/日或いは placebo)を投与開始し、体重測定と食餌摂取量及び週 1 回の空腹時血糖測定を行い、観察期間中の代謝変化を観察する。

STZ 投与後 4 週、12 週、24 週時と段階的に腎臓を回収する。

STZ 投与前 0 週、STZ 投与後 4 週、12 週、24 週時に尿を回収する。

で回収した同組織を固定の後、凍結薄切切片及びパラフィン薄切切片を作成する。

で作成した切片に対し、PAS 染色、PAM 染色、Azan 染色を施行することで糸球体サイズ、メサンギウム領域の変化、及び線維化進展度を観察する。

で得られた組織切片に対し、抗 TGF- β 抗体、抗 IV 型コラーゲン抗体を用いて免疫染色を行うことで、TGF- β 、IV 型コラーゲンの発現量を評価する。

で得られた組織切片に対し、抗マクロファージ抗体である抗 Iba-1 抗体等を用いて、糸球体内及び腎間質へのマクロファージ浸潤度を観察する。

で得られた腎組織の一部から mRNA を回収し、炎症性サイトカインである TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TGF- β の mRNA 発現量を検討する。

で得られた腎組織の一部からタンパクを回収し、IV 型コラーゲンやフィブロネクチンの産生量を ELISA キットにて測定する。

で得られた尿検体を用いて、尿中アルブミン排泄量の測定を行う。

< II : cPLA₂ 阻害及び cPLA₂ 欠損による糸球体内皮細胞、腎メサンギウム細胞、糸球体上皮細胞、マクロファージでの腎症進展抑制効果の解析 >

購入したヒト糸球体内皮細胞、ヒト腎メサンギウム細胞、マウス若しくはラット糸球体上皮細胞 (podocyte) およびマウス腹腔から回収したマクロファージの培養を開始、培養 48 時間後に AACOCF3 (0.5 ~ 50 μ M) で前処置 (図 5A) もしくは培養 24 時間後に cPLA2

の shRNA を遺伝子導入しその 24 時間後 (図 5B) に、正常グルコース濃度 (5.5 mM) もしくは高グルコース濃度 (30mM) でさらに 72 時間培養後、培養液と各種細胞を回収する。

で得られた糸球体内皮細胞培養液を用いて TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TGF- β 産生量をコマーシャルベースの ELISA 法で測定する。また、同細胞から mRNA を抽出し、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TGF- β 、ICAM-1、VCAM-1 mRNA 発現量を Real-time PCR 法で検討する。さらに、同細胞から蛋白を回収し caspase-3 発現量を Western blot 法で確認する。また同細胞に対し Annexin V を用いたフローサイトメトリー法でアポトーシス細胞の検出を行う

で得られたメサンギウム細胞培養液試料を用いて TGF- β 、IV 型コラーゲン、フィブロネクチン、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TGF- β 産生量をコマーシャルベースの ELISA 法で測定する。さらに、同細胞から mRNA を抽出し、TGF- β 、IV 型コラーゲン、フィブロネクチン、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TGF- β の mRNA 発現量を Real-time PCR 法で検討する。さらに cell counting assay kit を用いた細胞増殖能の評価を行う。

で得られた糸球体上皮細胞 (podocyte) から蛋白を回収し caspase-3 の発現量を Western blot 法で確認する。また、同細胞に対し Annexin V を用いたフローサイトメトリー法でアポトーシス細胞の検出を行う。

で得られたマクロファージの細胞培養液試料を用いて TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TGF- β 産生量をコマーシャルベースの ELISA 法で測定する。さらに同細胞から mRNA を抽出し、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TGF- β の mRNA 発現量を Real-time PCR 法で検討する。さらに cell counting assay kit を用いた細胞増殖能の評価を行う。

4 . 研究成果

< 平成 29 年度 >

8 週齢の C57BL/6 マウスに STZ の腹腔内投与を行い、その 2 週間後 (10 週齢) の血糖測定で糖尿病化したことを確認した。

糖尿病化した C57BL/6 マウスに AACOCF3 (5 mg/kg/日 或いは placebo) を経口投与開始したところ、体重や食餌摂取量、空腹時血糖値、血清脂質値には有意な差を認めなかった。STZ 投与後 4 週、12 週、24 週時に回収した腎の組織切片において、AACOCF3 投与群では placebo 投与群に比し、メサンギウム領域の減少を認めた。

Iba-1 抗体を用いた免疫組織学的検討の結果、糸球体内及び腎間質へのマクロファージ浸潤度の低下を認めた。

同組織における TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1 の mRNA 発現は AACOCF3 投与群で有意に減少していた。

AACOCF3 投与群では、尿中アルブミン排泄量の有意な低下を認めた。

以上の結果より、STZ 誘導糖尿病モデルマウスにおける腎症発症進展に対する cPLA2 阻害薬の有効性が確認された。

< 平成 30 年度 >

8 週齢の cPLA2 欠損マウスに STZ の腹腔内投与を行い糖尿病化した。

糖尿病 (DM-) cPLA2 欠損マウスでは、STZ 投与後 4 週、12 週、24 週時に回収した腎の組織切片において、メサンギウム領域の減少を認めた。

また免疫組織学検討では、DM-cPLA2 の糸球体内及び腎間質へのマクロファージ浸潤度の低下を認めた。

糸球体内皮細胞、腎メサンギウム細胞、糸球体上皮細胞、マクロファージ共培養時のメディアム中での TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TGF- β 産生量は、AACOCF3 前処置により有意に減少していた。

以上の結果より、STZ 誘導糖尿病モデルマウスにおける腎症発症進展及び腎構成細胞における炎症惹起応答に対する cPLA2 阻害の有効性が確認された。

< 令和元年度 >

ヒト腎系球体内皮細胞に対し AACOCF3 存在下、非存在下で 30mM グルコース刺激を行ったところ、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TGF- β 1、ICAM-1、VCAM-1 mRNA 産生は AACOCF3 で有意に抑制された。さらに caspase-3 発現量の誘導も AACOCF3 で有意に抑制された。ヒト腎メサンギウム細胞に対しても同様の刺激による TGF- β 1、IV 型コラーゲン、フィブロネクチン、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TGF- β 1 の mRNA 発現量が AACOCF3 で有意に抑制された。

マウス腹腔マクロファージに対しても同様の刺激による TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TGF- β 1 の mRNA 発現は、AACOCF3 で有意に抑制された。

以上の結果より、STZ 誘導糖尿病モデルマウスにおける腎症発症進展抑制効果において、腎系球体内皮細胞、腎メサンギウム細胞、マクロファージへの抗炎症効果が関与する可能性が示唆された。

< 総括 >

本研究において、cPLA2 阻害薬投与マウス、cPLA2 欠損マウスにおいて高血糖による腎症進展抑制効果が確認された。また、腎系球体内皮細胞、腎メサンギウム細胞及び腹腔マクロファージにおいて、cPLA2 阻害薬は高血糖刺激下での炎症応答の抑制を誘導した。これらの結果から、cPLA2 が糖尿病性腎症の進展阻止を引き起こす新たなターゲット分子となり得る可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 松村 剛, 荒木栄一	4. 巻 82(1)
2. 論文標題 マクロファージと糖尿病大血管症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本体質医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 7-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nishida S, Matsumura T, Senokuchi T, Murakami-Nishida S, Ishii N, Morita Y, Yagi Y, Motoshima H, Kondo T, Araki E	4. 巻 524(1)
2. 論文標題 Inhibition of inflammation-mediated DPP-4 expression by linagliptin increases M2 macrophages in atherosclerotic lesions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 8-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.01.027.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sueta D, Tabata N, Ikeda S, Saito Y, Ozaki K, Sakata K, Matsumura T, Yamamoto-Ibusuki M, Murakami Y, Jodai T, Fukushima S, Yoshida N, Kamba T, Araki E, Iwase H, Fujii K, Ihn H, Kobayashi Y, Minamino T, Yamagishi M, Maemura K, Baba H, Matsui K, Tsujita K.	4. 巻 98(44)
2. 論文標題 Differential Predictive Factors for Cardiovascular Events in Patients with or without Cancer History.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e17602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000017602.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kondo T, Miyakawa N, Motoshima H, Hanatani S, Ishii N, Igata M, Yoshinaga K, Kukidome D, Senokuchi T, Kawashima J, Furukawa N, Matsumura T, Araki E	4. 巻 10(2)
2. 論文標題 Impacts of the 2016 Kumamoto Earthquake on glycemic control in patients with diabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 521-530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12891	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murakami-Nishida S, Matsumura T, Senokuchi T, Ishii N, Kinoshita H, Yamada S, Morita Y, Nishida S, Motoshima H, Kondo T, Komohara Y, Araki E	4. 巻 286
2. 論文標題 Pioglitazone suppresses macrophage proliferation in apolipoprotein-E deficient mice by activating PPAR	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 30-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.229.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Goto R, Kondo T, Ono K, Kitano S, Miyakawa N, Watanabe T, Sakaguchi M, Sato M, Igata M, Kawashima J, Motoshima H, Matsumura T, Shimoda S, Araki E	4. 巻 8(5)
2. 論文標題 Mineralocorticoid Receptor May Regulate Glucose Homeostasis through the Induction of Interleukin-6 and Glucagon-Like peptide-1 in Pancreatic Islets.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8050674.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kondo T, Nakamura M, Kawashima J, Matsumura T, Ohba T, Yamaguchi M, Katabuchi H, Araki E	4. 巻 66(3)
2. 論文標題 Hyperemesis gravidarum followed by refeeding syndrome causes electrolyte abnormalities induced rhabdomyolysis and diabetes insipidus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 253-258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ18-0496.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kitano S, Kondo T, Matsuyama R, Ono K, Goto R, Takaki Y, Hanatani S, Sakaguchi M, Igata M, Kawashima J, Motoshima H, Matsumura T, Kai H, Araki E	4. 巻 316
2. 論文標題 Impact of hepatic HSP72 on insulin signaling.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E305-E318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00215.2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kondo T, Miyakawa N, Motoshima H, Hanatani S, Ishii N, Igata M, Yoshinaga K, Kukidome D, Senokuchi T, Kawashima J, Furukawa N, Matsumura T, Araki E	4. 巻 10
2. 論文標題 Impacts of the 2016 Kumamoto Earthquake on glyceic control in patients with diabetes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 521~530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/jdi.12891	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kondo T, Nakamura M, Kitano S, Kawashima J, Matsumura T, Ohba T, Yamaguchi M, Katabuchi H, Araki E	4. 巻 18
2. 論文標題 The clinical course and pathophysiological investigation of adolescent gestational diabetes insipidus: a case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-018-0234-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada S, Senokuchi T, Matsumura T, Morita Y, Ishii N, Fukuda K, Murakami S, Nishida S, Kawasaki S, Motoshima H, Furukawa N, Komohara Y, Fujiwara Y, Koga T, Yamagata K, Takeya M, Araki E	4. 巻 38(5)
2. 論文標題 Inhibition of local macrophage growth ameliorates focal inflammation and suppresses atherosclerosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 994~1006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.117.310320	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kajihara N, Kukidome D, Sada K, Motoshima H, Furukawa N, Matsumura T, Nishikawa T, Araki E.	4. 巻 8
2. 論文標題 Low glucose induces mitochondrial reactive oxygen species via fatty acid oxidation in bovine aortic endothelial cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 750-761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12678.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumura T, Yamamoto E, Tsujita K, Araki E	4. 巻 6
2. 論文標題 Potential of Monocyte Count for the Assessment of Cardiovascular Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cardiovascular Pharmacology: Open Access	6. 最初と最後の頁 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2329-6607.1000217	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 松村剛, 荒木栄一	4. 巻 37(9)
2. 論文標題 ペマフィブラートに適した病態: どのような患者が適しているのか	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Progress in Medicine	6. 最初と最後の頁 1047-1050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松村剛, 荒木栄一	4. 巻 60(7)
2. 論文標題 成因と治療 3) マクロファージ	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 糖尿病	6. 最初と最後の頁 481-484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松村 剛, 松嶋和美, 杉内博幸, 荒木栄一	4. 巻 28(1)
2. 論文標題 2型糖尿病におけるHDL亜分画とインスリン抵抗性との関連	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Lipid	6. 最初と最後の頁 92-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 松村剛, 西田彩子, 瀬ノ口隆文, 石井規夫, 山田沙梨恵, 守田雄太郎, 西田周平, 和田敏明, 佐藤美希, 本島寛之, 近藤龍也, 荒木栄一
2. 発表標題 ピオグリタゾンによるマクロファージ増殖抑制効果を介した糖尿病大血管合併症進展抑制効果
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松村剛, 瀬ノ口隆文, 建石良介, 窪田直人, 小池和彦, 荒木栄一
2. 発表標題 糖尿病患者における肝細胞癌発生の実態調査
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumura T, Murakami-Nishida S, Nishida S, Senokuchi T, Ishii N, Morita Y, Wada T, Motoshima H, Kondo T, Arak E
2. 発表標題 Pioglitazone suppresses macrophage proliferation in apolipoprotein-E deficient mice by activating PPAR
3. 学会等名 55th Annual Meeting of the European Association of the Study of Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumura T
2. 発表標題 Empagliflozin suppresses atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E deficient mice by inhibiting macrophage activation.
3. 学会等名 54th Annual Meeting of the European Association of the Study of Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松村 剛
2. 発表標題 基礎研究から読み取る糖尿病大血管合併症発症機序とその臨床的意義
3. 学会等名 第56回日本糖尿病学会 九州地方会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松村 剛, 瀬ノ口隆文, 建石良介, 小池和彦, 荒木栄一
2. 発表標題 糖尿病患者における肝細胞癌発生の実態調査
3. 学会等名 第68回日本体質医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松村 剛, 瀬ノ口隆文, 荒木栄一
2. 発表標題 動脈硬化と体質
3. 学会等名 第67回日本体質医学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsumura T, Murakami S, Senokuchi T, Ishii N, Fukuda K, Nishida S, Araki E
2. 発表標題 Empagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, suppresses the progression of atherosclerosis in diabetic apoE-deficient mice.
3. 学会等名 第81回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松村 剛, 上田聖子, 藤本有紀, 深田和子, 吉富咲子, 坂口春花, 早田有希, 山田沙梨恵, 荒木栄一
2. 発表標題 熊本地震後における治療中断に関する実態調査 - 治療中断の背景と糖尿病患者に与える影響 -
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松村 剛, 本島寛之, 近藤龍也, 瀬ノ口隆文, 河島淳司, 久木留大介, 井形元維, 吉永佳代, 荒木栄一
2. 発表標題 2型糖尿病患者における網膜症進展の予測因子に関する解析
3. 学会等名 第55回日本糖尿病学会九州地方会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 松村 剛, 荒木栄一	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 554
3. 書名 日本臨床75巻 増刊号4 動脈・静脈の疾患(上) 最新の診断・治療動向.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	瀬ノ口 隆文 (Senokuchi Takafumi) (00530320)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教 (17401)	

6. 研究組織 (つづき)

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	石井 規夫 (Ishi Norio) (10599111)	熊本大学・病院・特任助教 (17401)	