

令和 2 年 9 月 9 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09866

研究課題名(和文) PPAR 1エクソンC特異的ノックアウトホモマウス胎生致死の原因究明

研究課題名(英文) The cause of PPARgamma1 exonC-specific knockout homozygous fetal death in homozygous mice

研究代表者

井上 郁夫 (Inoue, Ikuo)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：60232526

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：マウス胎盤では、核内受容体であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)1が妊娠後期に豊富に発現する(E15-E16)が、PPAR<sup>-</sup>ノックアウト胚は早期に死滅する(E10)ため、機能的な役割はまだ不明である。PPAR<sup>-</sup>の2つのスプライシングバリエントの一つであるPpar 1のみのノックアウトマウスを作製した。Ppar 1ノックアウト胚は15.5dpcまでは正常に発育したが、それ以降は成長が遅れ、生き残れなかった。15.5dpcでは、野生型胎盤では、母体の血液の微小循環を調整する細胞系列である栄養膜巨大細胞に強くPPAR<sup>-</sup>免疫染色が検出されたが、ノックアウト胚では検出されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PPAR<sup>-</sup> 蛋白翻訳領域遺伝子完全KOマウスは胎生11.5週以降完全致死であることが報告されて以来(Barak Y, et al. Mol Cell.4:585-95,1999)、その機序を解明する報告はないが、我々が樹立したマウスは胎生15週までの胎仔を検討できることが学術的に独自性がある。胎生11.5週はヒト胎児21週に相当し、胎生11.5週以降15週までの胎仔のPPAR<sup>-</sup>1の機能を解析でき、また、これらを救済し、レスキューできれば、高血糖を有する妊婦が先天奇形および流産の頻度が増加することは臨床的にも明らかで、今後ヒトにも応用でき、本研究が新奇で独自のかつ生産的で創造性のある研究となる。

研究成果の概要(英文)：In the murine placentas, peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) 1, a nuclear receptor, becomes abundant at the late stage of pregnancy (E15-E16), but the functional roles are still elusive because PPAR<sup>-</sup>-knockout embryos die early (E10). We have generated mice disrupted only for Ppar 1, one of the two major mRNA splicing variants for PPAR 1. Ppar 1-knockout embryos developed normally until 15.5 dpc, but the growth retarded thereafter, and did not survive. At 15.5 dpc, in the wildtype placentas, intense PPAR<sup>-</sup>-immunostainings were detected in sinusoidal trophoblast giant cells (sTGCs), a cell lineage that coordinates the maternal blood microcirculation in the labyrinth, while were absent in the knockouts. Although Ppar 1-knockout placentas were normal in morphology, we observed severely dilated maternal blood sinuses in the labyrinth.

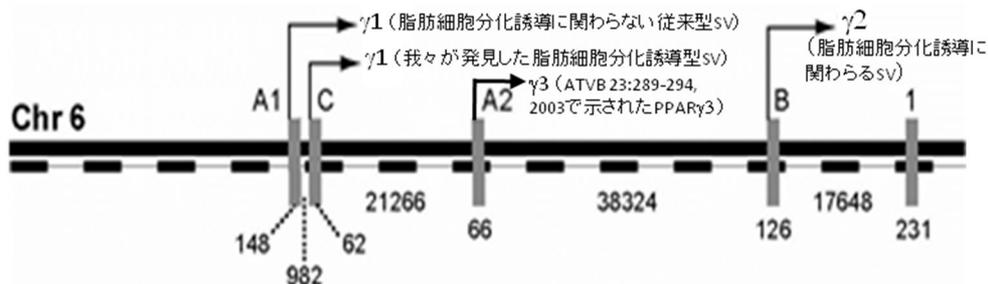
研究分野：内分泌代謝

キーワード：PPAR PPAR スプライシングバリエント 胎盤 栄養膜巨大細胞 核内倍化 血小板巨核細胞

## 1. 研究開始当初の背景

PPAR には糖代謝に関連する PPAR $\alpha$ 、脂質代謝に関連する PPAR $\beta$ 、肥満に関連する PPAR $\gamma$  /  $\delta$ 、以上 3 種類がある。さらに PPAR $\gamma$  には 2 種類存在し、脂肪誘導に関連しない PPAR $\gamma$  1 と、脂肪誘導に関連する PPAR $\gamma$  2 がある。そして、それぞれ、異なるプロモータによりその発現が調整されている。PPAR $\gamma$  1 のプロモータはエクソン A1 から、PPAR $\gamma$  2 のプロモータはエクソン B からそれぞれ開始されるといわれてきた。しかしながら、我々は以前から報告されてきた脂肪誘導に関連しないといわれている PPAR $\gamma$  1 プロモータのエクソン A1 と異なるプロモータであるエクソン C から転写される新規スプライシングバリエント(SV)を発見し(下図)、特別な機能を有していて、脂肪誘導に関連することを明らかにした(Takenaka Y, Inoue I: PLoS One 8:e65583, 2013)。加えて、この新規 SV が時計遺伝子(Inoue I, et al. J Atheroscler Thromb. 12:169-74, 2005, Takahashi S, Inoue I, et al. J Atheroscler Thromb. 17:73-83, 2010)と関わることも見出してきた。すでに、PPAR $\gamma$  の蛋白翻訳領域の遺伝子の完全 KO ホモマウスは胎生 11.5 週以降完全致死であることが Barak らにより報告(Barak Y, et al. Mol Cell. 4:585-95, 1999)され、11.5 週以降の PPAR $\gamma$  の機能が明らかされなかった。

図. PPAR $\gamma$  1 および PPAR $\gamma$  2 の選択的スプライシングバリエント(SV)



## 2. 研究の目的

そこで、我々はエクソン C から転写される新規 SV の機能を *in vitro* で解析するため、PPAR $\gamma$  1 の蛋白翻訳領域の遺伝子は完全に温存させ、PPAR $\gamma$  1 のプロモータであるエクソン C のみを含む約 1,000bp の KO ホモマウスおよびエクソン A1 のみを含む約 800bp の KO ホモマウスを樹立した。PPAR $\gamma$  1 の SV の蛋白開始コドンが同部位であるため、それらの産物である蛋白配列は全く同じなため、PPAR $\gamma$  1 のそれぞれの SV 機能解析には、KO マウス作成が必要となる。

結果は、PPAR $\gamma$  1 のプロモータであるエクソン C の KO ホモマウスは SV129 マウスおよび C57Black マウスの遺伝背景が異なると胎生致死あるいは正常に成長・成熟するという違いが生じることが判明した。さらに、エクソン A1 の KO ホモマウスは SV129 マウスおよび C57Black マウスの遺伝背景が異なっても両マウスの KO ホモマウスは胎生 15 週以降完全致死を示した。

つまり、SV129 マウスの遺伝背景でのエクソン C の KO ホモマウスを樹立したところ胎生致死であり、C57Black マウスの遺伝背景でのエクソン C の KO ホモマウスを樹立したところ胎生

致死を認めず成長・成熟・繁殖した。加えて、SV129 あるいは C57Black マウスの遺伝背景でエクソン A1 の K0 ホモマウスはどちらも胎生致死で、胎生 15 週以降完全致死であり、その原因が胎仔の胎盤の巨細胞および巨核球の核内倍化制御不全であることを見出した(Nakano T, Inoue I, et al. 13<sup>th</sup> RCGM Symposium of Academic Frontier p18,2019)。

細胞は通常、いわゆる細胞周期に則ってゲノム DNA の複製(S 期)、ギャップ(G 期)、細胞質分裂(M 期)といった一連のサイクルを繰り返し、その数を増やしていく。しかしながら、エクソン A1 の K0 ホモマウスでみられるこの核内倍化現象はこの細胞周期の M 期が省略され、再び S 期へと突入するもので、有糸分裂のない状態での核ゲノムの複製である。そして、この核内倍化は哺乳類では特に胎盤の巨細胞、血小板の巨核球で観察されたり、ある種の癌細胞でも見られるが、分子メカニズムはまだ不明である。

### 3. 研究の方法

ターゲティングベクター構築、Ppar 1+/-および Ppar 1sv+/-のマウス株の作製、交配と胚処理、RT-qPCR、Ppar 1 発現、Western blot、RNA-sequence、Sinusoidal trophoblast giant cells 核体積測定、免疫組織化学、透過電子顕微鏡、以上の関連する方法は下記論文を参照。

<https://doi.org/10.1101/2020.05.28.120691>

### 4. 研究成果

PPAR 1 のプロモータであるエクソン C の K0 ホモマウスは SV129 マウスおよび C57Black マウスの遺伝背景が異なると胎生致死あるいは正常に成長・成熟するという違いが生じることが判明した。さらに、エクソン A1 の K0 ホモマウスは SV129 マウスおよび C57Black マウスの遺伝背景が異なっても両マウスの K0 ホモマウスは胎生 15 週以降完全致死を示した。つまり、SV129 マウスの遺伝背景でのエクソン C の K0 ホモマウスを樹立したところ胎生致死であり、C57Black マウスの遺伝背景でのエクソン C の K0 ホモマウスを樹立したところ胎生致死を認めず成長・成熟・繁殖した。加えて、SV129 あるいは C57Black マウスの遺伝背景でエクソン A1 の K0 ホモマウスはどちらも胎生致死で、胎生 15 週以降完全致死であり、その原因が胎仔の胎盤の巨細胞および巨核球の核内倍化制御不全であることを見出した。その他の詳細な結果は下記論文を参照。

<https://doi.org/10.1101/2020.05.28.120691>

PPAR 1 の蛋白翻訳領域の遺伝子は完全に温存されているのかかわらず、SV129 マウスおよび C57Black マウスの遺伝背景で、僅か約 1,000bp 程度の欠損のみのエクソン C の K0 ホモマウスおよび僅か約 800bp 程度の欠損のみのエクソン A1 の K0 ホモマウスにおいて、胎生致死、

胎生 15 週以降完全致死、正常に成長・成熟・繁殖すること、以上の違いがなぜ生じるのか?メンデルの法則に例外があることはよく知られているが、以上を明らかにすることで、これらの機序が解明される可能性がある。また、加えて、糖代謝、脂質代謝に関わる PPAR と核内倍化と、どのように関わるのか?加えて、マウス胎生 11.5 週はヒト胎児 21 週齢に相当し、上記解明が今後ヒトにも応用できる研究となる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Nakano Takanari, Inoue Ikuo, Takenaka Yasuhiro, Ito Rina, Kotani Norihiro, Sato Sawako, Nakano Yuka, Hirasaki Masataka, Shimada Akira, Murakoshi Takayuki	4. 巻 1
2. 論文標題 Ezetimibe impairs transcellular lipid trafficking and induces large lipid droplet formation in intestinal absorptive epithelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 158808 ~ 158808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158808">https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158808</a>	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 Nakano Takanari, Aochi Hidekazu, Hirasaki Masataka, Takenaka Yasuhiro, Fujita Koji, Soma Hiroaki, Kamezawa Hajime, Koizumi Takahiro, Okuda Akihiko, Murakoshi Takayuki, Shimada Akira, Inoue Ikuo	4. 巻 1
2. 論文標題 Targeted disruption of Ppar 1 promotes trophoblast endoreplication in the murine placenta	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 1 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1101/2020.05.28.120691">https://doi.org/10.1101/2020.05.28.120691</a>	査読の有無 無
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 Ikegami Yuichi, Inoue Ikuo, Takenaka Yasuhiro, Saito Daigo, Noda Mitsuhiko, Shimada Akira	4. 巻 1
2. 論文標題 Anagliptin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus and high low-density lipoprotein cholesterol reduces fasting plasma lathosterol level: a single-arm intervention trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 medRxiv	6. 最初と最後の頁 1 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1101/2020.05.16.20095307">https://doi.org/10.1101/2020.05.16.20095307</a>	査読の有無 無
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 Toshiaki Teratani, Kengo Tomita, Sachiko Toma-Fukai, Yutaro Nakamura, Toshimasa Itoh, Hikaru Shimizu, Yasunaga Shiraishi, Nao Sugihara, Masaaki Higashiyama, Takahiko Shimizu, Ikuo Inoue, Yasuhiro Takenaka, Ryota Hokari, Takeshi Adachi, Toshiyuki Shimizu, Soichiro Miura, Takanori Kanai	4. 巻 in press
2. 論文標題 Redox-dependent PPAR /Tnpo1 complex formation enhances PPAR signalling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine (in press)	6. 最初と最後の頁 in press
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 Inoue Ikuo, Takenaka Yasuhiro, Kin Yoshitora, Yamazaki Satoshi, Ikegami Yuichi, Saito Daigo, Shimada Akira	4. 巻 2020
2. 論文標題 A Sudden Onset of Severe Thrombocytopenia While Using Evolocumab	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Hematology	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/3281626	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 Yasuda Shigemitsu, Hikima Yusuke, Kabeya Yusuke, Iida Shinichiro, Oikawa Yoichi, Isshiki Masashi, Inoue Ikuo, Shimada Akira, Noda Mitsuhiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Clinical characterization of patients with primary aldosteronism plus subclinical Cushing's syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-020-0490-0	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 Fuchigami Ayako, Shigiyama Fumika, Kitazawa Toru, Okada Yosuke, Ichijo Takamasa, Higa Mariko, Hiyoshi Toru, Inoue Ikuo, Iso Kaoru, Yoshii Hidenori, Hirose Takahisa, Kumashiro Naoki	4. 巻 19
2. 論文標題 Efficacy of dapagliflozin versus sitagliptin on cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective, randomized study (DIVERSITY-CVR)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-019-0977-z	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 Kajinami Kouji, Tsukamoto Kazuhisa, Koba Shinji, Inoue Ikuo, Yamakawa Masashi, Suzuki Shigeaki, Hamano Tadanori, Saito Hidetsugu, Saito Yoshiro, Masuda Satohiro, Nakayama Takeo, Okamura Tomonori, Yamashita Shizuya, Kagawa Tatehiro, Kaneyama Junji, Kuriyama Akira, Tanaka Rumi, Hirata Aya	4. 巻 27
2. 論文標題 Statin Intolerance Clinical Guide 2018	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 375~396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.50948	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 Saito Daigo, Oikawa Yoichi, Yano Yuya, Ikegami Yuichi, Satomura Atsushi, Isshiki Masashi, Kurihara Susumu, Inoue Ikuo, Noda Mitsuhiko, Shimada Akira	4. 巻 42
2. 論文標題 Detailed Time Course of Decline in Serum C-Peptide Levels in Anti-Programmed Cell Death-1 Therapy-Induced Fulminant Type 1 Diabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 e40 ~ e41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc18-1673	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 Saito Daigo, Oikawa Yoichi, Mizutani Gen, Inoue Kazuyuki, Hatano Masako, Inoue Ikuo, Noda Mitsuhiko, Shimada Akira	4. 巻 66
2. 論文標題 Clinical characteristics of anti-glutamic acid decarboxylase antibody-positive fulminant type 1 diabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 329 ~ 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ18-0417	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 Oikawa Yoichi, Sakamoto Kumiko, Satomura Atsushi, Haisa Akifumi, Katsuki Takeshi, Hattori Yutaka, Inoue Ikuo, Noda Mitsuhiko, Shimada Akira	4. 巻 208
2. 論文標題 Significance of peripheral mononuclear cells producing interferon- $\gamma$ in response to insulin B:923-related peptides in subtypes of type 1 diabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 108260 ~ 108260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2019.108260	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 Satomura Atsushi, Oikawa Yoichi, Haisa Akifumi, Inoue Ikuo, Noda Mitsuhiko, Shimada Akira	4. 巻 11
2. 論文標題 Bodyweight threshold for sudden onset of ketosis might exist in ketosis prone type 2 diabetes patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 499 ~ 501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13120	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 Nakano Takanari, Inoue Ikuo, Murakoshi Takayuki	4. 巻 11
2. 論文標題 A Newly Integrated Model for Intestinal Cholesterol Absorption and Efflux Reappraises How Plant Sterol Intake Reduces Circulating Cholesterol Levels	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 310 ~ 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11020310	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 井上郁夫	4. 巻 13
2. 論文標題 もっともっとくわしく知りたい!!イラストでわかる脂質・脂肪酸・コレステロールのふしぎ】アポリポ蛋白 (アポ蛋白)(図説/特集)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrition Care	6. 最初と最後の頁 343 ~ 349
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 井上 郁夫	4. 巻 37
2. 論文標題 【脂質異常症治療の最新動向-スタチンを軸とした展開】脂質異常症のトクホ(解説/特集)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 カレントセラピー	6. 最初と最後の頁 996 ~ 1001
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 久保田 亮, 井上 郁夫, 小倉 正恒, 小泉 智三, 藤井 隆, 野田 光彦	4. 巻 81
2. 論文標題 心筋梗塞発症体質と膵炎発症体質患者における脂質異常症例に対しポリアクリルアミドゲルディスク電気泳動法を用いた新病態分類法(改変WHO分類法)による試み(原著論文)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本体質医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 25 ~ 33
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 茅島 紫帆, 長島 聡子, 奥野 もえ, 鈴木 栄子, 菊地 せつ子, 丸山 義明, 井上 郁夫, 富谷 智明	4. 巻 56
2. 論文標題 大学教官の健康管理 事務職員との比較から見た医学部教官のアドバンテージ(原著論文)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 CAMPUS HEALTH	6. 最初と最後の頁 145 ~ 147
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 飯田 慎一郎, 波多野 雅子, 水谷 元, 井内 卓次郎, 山本 啓二, 中元 秀友, 井上 郁夫, 野田 光彦, 島田 朗	4. 巻 19
2. 論文標題 当院における妊娠糖尿病・妊娠中の明らかな糖尿病・糖尿病合併妊娠の細小血管症の有無についての検討(原著論文)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 糖尿病と妊娠	6. 最初と最後の頁 S-88 ~ S-90
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 Nakano Takanari, Inoue Ikuo, Takenaka Yasuhiro, Ikegami Yuichi, Kotani Norihiro, Shimada Akira, Noda Mitsuhiro, Murakoshi Takayuki	4. 巻 63
2. 論文標題 Luminal plant sterol promotes brush border membrane-to-lumen cholesterol efflux in the small intestine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 102 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbr.17-116	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 Ikegami Yuichi, Inoue Ikuo, Inoue Kaiji, Shinoda Yuichi, Iida Shinichiro, Goto Seiichi, Nakano Takanari, Shimada Akira, Noda Mitsuhiro	4. 巻 4
2. 論文標題 The annual rate of coronary artery calcification with combination therapy with a PCSK9 inhibitor and a statin is lower than that with statin monotherapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 npj Aging and Mechanisms of Disease	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41514-018-0026-2	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 久保田 亮、井上 郁夫、小倉 正恒、小泉 智三、藤井 隆、野田 光彦	4. 巻 81
2. 論文標題 心筋梗塞発症体質と膵炎発症体質患者における脂質異常症例に対しポリアクリルアミドゲルディスク電気泳動法を用いた新病態分類法(改変WHO分類法)による試み	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本体質医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 25-33
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 井上郁夫	4. 巻 35
2. 論文標題 糖尿病患者の脂質代謝異常の特徴と治療戦略	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 プラクティス	6. 最初と最後の頁 263 - 274
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 井上郁夫	4. 巻 1
2. 論文標題 高LDL血症	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 今日の医療サポート	6. 最初と最後の頁 1-16
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 Inoue I, Kubota R, Yanagi S, Akita M, Nakano T, Katayama S, Shimada A, Noda M.	4. 巻 7
2. 論文標題 The new molecular entity evolocumab, one kind of PCSK9 inhibitor, reduce plasma small size LDL-cholesterol levels by using a new standardized method of measuring LDL size.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Molecular and Integrative Physiology	6. 最初と最後の頁 1-23
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakai G, Inoue I, Suzuki T, Sumita T, Inukai K, Katayama S, Awata T, Yamada T, Asano T, Katagiri H, Noda M, Shimada A, Ono H.	4. 巻 158
2. 論文標題 Effects of the activations of three major hepatic Akt substrates on glucose metabolism in male mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 2659-2671
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakai G, Shimada A, Saito D, Nakazima R, Hatano M, Noguchi Y, Kurihara S, Katayama S, Inoue I, Noda M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Intrinsic insulin secretion capacity may be preserved by discontinuing anti-PD-1 antibody treatment in "anti-PD-1 antibody-induced" fulminant type 1 diabetes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation.	6. 最初と最後の頁 448-449
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Satoh H, Ohira T, Moriya C, Inoue I, Kuribayashi S, Seino H, Hirai H, Hiyoshi T, Watada H.	4. 巻 43
2. 論文標題 Linagliptin versus Voglibose on Glucose Excursion in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Effect of Linagliptin on Daily Glucose Excursion in Continuous Glucose Monitoring of Japanese Type 2 Diabetic Patients (L-CGM study): Randomized, Open-Label, 2-Arm Parallel Comparative Trial.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetes & Metabolism	6. 最初と最後の頁 550-553
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakano T, Inoue I, Takenaka Y, Shimada A, Noda M, Murakoshi T	4. 巻 (in press)
2. 論文標題 Plant sterol promotes brush border membrane-to-lumen cholesterol efflux in the small intestine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 (in press)
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takenaka Y, Inoue I, Nakano T, Ikeda M, Kakinuma Y, Shimada A, Noda M.	4. 巻 (in press)
2. 論文標題 Evaluation of the effect of Teneeligliptin on the transcriptional activity of PPAR in cell-based assay.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Nippon Med Sch	6. 最初と最後の頁 (in press)
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurozumi A, Okada Y, Satoh H, Inoue I, Chimori H, Akita E, Shiraiwa T, Fujitani Y, Mita T, Goshio M, Watada H	4. 巻 (in press)
2. 論文標題 Effects of linagliptin monotherapy compared with voglibose on postprandial lipid profiles in Japanese patients with type 2 diabetes: Linagliptin Study of Effects on Postprandial blood glucose (L-STEP) sub-study 1.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 (in press)
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 -

〔学会発表〕 計23件(うち招待講演 3件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 井上郁夫
2. 発表標題 ハイリスク患者に対する脂質管理のあり方 スタチン服用困難患者に対する治療(会議録)
3. 学会等名 51回日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上 郁夫, 船橋 徹, 井上 茂, 木庭 新治, 澤田 享, 曾根 博仁, 枇榔 貞利, 藤岡 由夫, 丸山 千寿子, 武城 英明
2. 発表標題 生活習慣・肥満部会 昭和・平成から令和につなげる生活習慣改善の道-2022年ガイドライン改訂に向けて- 肥満、特にメタボリックシンドローム(MetS)の概念の歴史的な流れ 日本独自の動脈硬化疾患予防施策へのあゆみ(会議録)
3. 学会等名 51回日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 曾根 博仁, 枇榔 貞利, 井上 郁夫, 井上 茂, 澤田 享, 木庭 新治, 船橋 徹, 藤岡 由夫, 丸山 千寿子, 武城 英明
2. 発表標題 生活習慣・肥満部会 昭和・平成から令和につなげる生活習慣改善の道-2022年ガイドライン改訂に向けて- 肥満、特にメタボリックシンドローム(MetS)の概念の歴史的な流れ 日本独自の動脈硬化疾患予防施策へのあゆみ(会議録)
3. 学会等名 51回日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木庭 新治, 井上 茂, 澤田 享, 井上 郁夫, 曾根 博仁, 船橋 徹, 枇榔 貞利, 藤岡 由夫, 丸山 千寿子, 武城 英明
2. 発表標題 生活習慣・肥満部会 昭和・平成から令和につなげる生活習慣改善の道-2022年ガイドライン改訂に向けて- 動脈硬化性心血管疾患予防における心肺身体能力・運動・身体活動のエビデンス(会議録)
3. 学会等名 51回日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤岡 由夫, 丸山 千寿子, 井上 郁夫, 井上 茂, 木庭 新治, 澤田 享, 曾根 博仁, 船橋 徹, 枇榔 貞利, 武城 英明
2. 発表標題 生活習慣・肥満部会 昭和・平成から令和につなげる生活習慣改善の道-2022年ガイドライン改訂に向けて- 食事療法の理解と実践(会議録)
3. 学会等名 51回日本動脈硬化学会総会プログラム・抄録集
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 波田 祐生子, 木内 恵子, 飯田 慎一郎, 井上 郁夫, 須田 幸子, 平野 孝則, 栗原 進, 島田 朗
2. 発表標題 短期集中的にフォーミュラ食を使用し減量に成功した1例(会議録)
3. 学会等名 肥満研究
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 晴彦, 安田 重光, 柳澤 慎之介, 堀越 雄太, 矢野 裕也, 中島 理津子, 及川 洋一, 井上 郁夫, 島田 朗
2. 発表標題 産後に無痛性甲状腺炎と下垂体機能低下症を合併した一例(会議録/症例報告)
3. 学会等名 日本内分泌学会雑誌
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 羽井佐 彬文, 里村 敦, 及川 洋一, 井上 郁夫, 野田 光彦, 島田 朗
2. 発表標題 緩徐進行1型糖尿病患者におけるGAD抗体測定法と病勢についての検討(会議録)
3. 学会等名 日本先進糖尿病治療研究会雑誌
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥野 もえ, 茅島 紫帆, 長島 聡子, 鈴木 栄子, 菊地 せつ子, 丸山 義明, 井上 郁夫, 富谷 智明
2. 発表標題 継続的深夜勤務担当者の健康管理 女性大学職員における深夜勤務の肥満に対する影響の検討(会議録)
3. 学会等名 57回 全国大学保健管理研究集会プログラム・抄録集
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀越 雄太, 佐藤 晴彦, 里村 敦, 井上 和之, 安田 重光, 井上 郁夫, 野田 光彦, 島田 朗
2. 発表標題 糖尿病症状出現後からケトーシス発症まで短期間であった急性発症1型糖尿病の1例(会議録/症例報告)
3. 学会等名 糖尿病
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水谷 元, 羽井佐 彬文, 里村 敦, 及川 洋一, 井上 郁夫, 野田 光彦, 島田 朗
2. 発表標題 膵全摘後も抗GAD抗体強陽性が持続した1例(会議録/症例報告)
3. 学会等名 糖尿病
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 晴彦, 都築 義和, 今枝 博之, 持田 智, 山田 健人, 井上 郁夫, 野田 光彦, 島田 朗
2. 発表標題 DPP-4阻害薬による炎症性腸疾患の発症リスクについての検討(会議録)
3. 学会等名 糖尿病
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水谷 元, 引間 雄介, 里村 敦, 中島 理津子, 安田 重光, 及川 洋一, 一色 政志, 井上 郁夫, 野田 光彦, 島田 朗
2. 発表標題 チアマゾールが発症誘因と考えられる1型糖尿病症例とパセドウ病同時期発症1型糖尿病との比較(会議録)
3. 学会等名 糖尿病
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 里村 敦, 羽井佐 彬文, 及川 洋一, 井上 郁夫, 野田 光彦, 島田 朗
2. 発表標題 Ketosis prone Type 2 diabetesにおける体重・内因性インスリン分泌能の長期経過の検討(会議録/症例報告)
3. 学会等名 糖尿病
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 羽井佐 彬文, 里村 敦, 宮下 由美, 及川 洋一, 井上 郁夫, 野田 光彦, 島田 朗
2. 発表標題 緩徐進行1型糖尿病における1型糖尿病疾患感受性アリルとその疾患特性についての検討(会議録)
3. 学会等名 糖尿病
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 波多野 雅子, 高木 荘太郎, 引間 雄介, 中島 理津子, 安田 重光, 一色 政志, 井上 郁夫, 片山 茂裕, 野田 光彦, 島田 朗
2. 発表標題 産後13年の経過を経て下垂体機能が変動した下垂体機能低下症の一例(会議録/症例報告)
3. 学会等名 日本内分泌学会雑誌
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 羽井佐彬文, 里村 敦, 中島理津子, 安田 重光, 及川 洋一, 一色 政志, 井上 郁夫, 野田 光彦, 島田
2. 発表標題 橋本病から粘液水腫性昏睡となり、意識障害を呈した
3. 学会等名 第34回甲状腺病態生理研究会(東京)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上 郁夫
2. 発表標題 フォーミュラ食療法の具体的使用例
3. 学会等名 第91回日本産業衛生学会 自由集会(熊本) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Marcoli Cyrille, Ikuo Inoue, Chen Lu, Hyoe Inomata, Junichiro Shimauchi, Kouji Kajinami
2. 発表標題 A Double blind, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Evolocumab Versus Ezetimibe in Statin intolerant Japanese Patients.
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 茅島 紫帆, 長島 聡子, 奥野 もえ, 鈴木 栄子, 菊地 せつ子, 丸山 義明, 井上 郁夫, 富谷 智明
2. 発表標題 職員との比較から見た医学部教官のアドバンテージ
3. 学会等名 第56回全国大学保健管理研究集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中野 貴成, 井上 郁夫, 竹中 康浩, 小谷 典弘, 島田 朗, 野田 光彦, 村越 隆之
2. 発表標題 腸上皮微絨毛におけるコレステロール両極性フラックスとトランスポーター
3. 学会等名 第3回トランスポーター研究会関東部会(千葉)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池上裕一、後藤誠一、井上郁夫、島田 朗、野田光彦、久保田 亮、穂田真澄、中野貴成、柳 捷凡
2. 発表標題 PCSK9阻害薬の小型LDL、超小型LDL低下作用.
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上郁夫、井上快児、飯田慎一郎、後藤誠一、池上裕一、島田 朗、野田光彦、富谷智明、丸山義明、山崎哲資。
2. 発表標題 冠動脈CTにおけるPCSK9阻害薬の評価。
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 井上郁夫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 272
3. 書名 伊藤 浩編集「そうだったんだ！脂質異常症 第2版」	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 粥状動脈硬化による心筋梗塞や脳梗塞のリスクが高いと判定する易酸化性VLDL (VLDL)	発明者 斯波真理子, 小倉正恒, 井上 郁夫, 松田武英, 千葉泰世	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、第6454950号	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔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	中野 貴成 (Nakano Takanari) (20406474)	埼玉医科大学・医学部・講師  (32409)	