

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02737

研究課題名（和文）TREM2・単球機能を標的とした糖尿病・肥満に伴う認知症予知指標・治療戦略の開発

研究課題名（英文）Development of predictive indicators and treatment strategies for dementia associated with diabetes and obesity focusing TREM2 and monocyte function

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） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、国立病院機構多施設共同糖尿病・肥満症コホートの糖尿病患者や久山町研究の一般住民において、血中可溶性TREM2（sTREM2）が認知機能（MMSE）低下と相関し、認知症の新規予知指標となることを示した。また、認知症マウスにおいて、抗酸化作用を有するフラボノイド・タキシフォリンによる海馬TREM2発現抑制と認知機能改善効果を認め、TREM2が薬効評価の指標となることを世界に先駆け見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、単球・ミクログリアに特異的に発現し、脳内炎症に関与するTREM2の可溶性sTREM2が日本人一般住民や糖尿病における認知症の予知指標になること、TREM2発現ミクログリアが認知症モデルの病勢を反映して、薬効評価の指標となることを見出した。本研究成果は認知症の効果的な予防戦略の開発に繋がり、超高齢社会が進む本邦において健康寿命延伸や医療費抑制に繋がり、医療と福祉への貢献が期待できる。

研究成果の概要（英文）：The triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) is a transmembrane protein mainly expressed on macrophages and microglia, and involved in inflammation. In this study, serum levels of soluble TREM2 (sTREM2) significantly correlated with the decrease of MMSE, a test of cognitive function, in the patients with diabetic enrolled in a National Hospital Organization multicenter study. In the general population of the Hisayama study, incidences of dementia elevated significantly with higher serum sTREM2 levels. These findings suggested that serum sTREM2 levels may be useful to estimate the risk of dementia in clinical practice. Furthermore, we demonstrated that using mice model of dementia, the flavonoid taxifolin, which has strong antioxidant effects, significantly suppress TREM2 expression in hippocampus and amyloid-beta production, resulting in improvement of cognitive function. Accordingly, TREM2 could be an index for predictor and indicator of drug efficacy for dementia.

研究分野：肥満、糖尿病、内分泌

キーワード：TREM2 認知症 糖尿病 肥満 早期予知バイオマーカー 治療戦略 単球・ミクログリア

1. 研究開始当初の背景

本邦は超高齢社会を迎え、認知症患者が増加し、2025年には**軽度認知障害(MCI)**を含め約**1300万人(高齢者の1/3)**に達するとされている(厚生省2015)。認知機能低下は糖尿病・肥満患者の食事・薬剤管理の遵守や予後に影響を与え、寝たきり・要介護の主因となる深刻な問題であり、生活習慣病における認知症対策は喫緊の課題である。最近、欧米や本邦の久山町研究により、**糖尿病にてアルツハイマー型認知症(AD)と脳血管性認知症(VaD)の両リスクが2倍以上上昇する**と報告され(Neurology 2011)認知症の原因としての糖尿病が注目され(Lancet Neurol 2006)、糖尿病・肥満に伴う認知症の実態把握と予知因子同定が急務である。

認知症の要因として**高血糖**以外に、インスリン抵抗性、高血圧や**炎症**など動脈硬化と共通のリスク因子が考えられるが、未だ糖尿病から認知症発症の進展機序は不明であり(Brain Behav Immun 2016)、鍵分子も同定されていない(N Engl J Med 2016)。さらに、肥満では逆に認知症リスクが低下するとの報告もあり(Lancet Diabetes Endocrinol 2015)、**肥満と認知症との関連は十分結論が得られていない**、日本人では検討されていない。

最近、ADモデルマウスの解析から、脳へ浸潤した炎症性単球が**細胞表面受容体・Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM2)を高発現するミクログリア**に分化し、アミロイド(A β)やApoE等の除去に関わる過程で、炎症性サイトカインを産生し、AD発症に関わると報告された(J Exp Med 2015; Cell 2015)。また、AD患者では単球中のTREM2発現亢進やTREM2発現と認知機能との逆相関が報告された(J Alzheimers Dis 2014)。**欧米のゲノムワイド関連解析ではTREM2遺伝子のR47H変異がAD発症のリスク因子と報告された**(N Engl J Med 2013)。最近、病的環境下では血中炎症性単球の脳への浸潤と炎症性ミクログリアへの分化が促進され脳内炎症に関与すると報告され、**脳内ミクログリアのM1/M2極性は単球由来である可能性**がある(Brain Pathol. 2017; J Exp Med. 2015)。申請者が糖尿病・肥満マウスの骨髄中単球にてマイクロアレイ解析(2万遺伝子)を施行した所、特にTREM2遺伝子の高発現を見出し、糖尿病・肥満マウス視床下部のTREM2発現亢進や糖尿病患者の血清TREM2の高血糖・炎症亢進・認知機能低下との関連を認めた。

TREM2はADAM10等の切断酵素により切断され、**可溶性TREM2(soluble TREM2: sTREM2)**として細胞外に放出される(Sci Transl Med 2014)。最近、sTREM2はマウスミクログリアに結合して活性化し炎症応答を誘導し、脳内炎症を惹起すると報告され、**sTREM2がAD治療の標的候補**になる可能性が示唆される(J Exp Med 2017)。しかし、ヒトにおけるsTREM2の臨床的意義は不明であり、糖尿病・肥満に伴う認知症に関連するか未知である。以上より、本研究にて、糖尿病から認知症発症・進展への機序、肥満の認知症発症リスク、日本人糖尿病・肥満に伴う認知症発症・進展における規定因子、sTREM2・単球M1/M2極性の認知症発症予知指標としての有用性を明らかにし、肥満症・糖尿病の認知症早期診断指標・治療戦略の確立を目指す。

2. 研究の目的

超高齢社会における認知症抑制を目指し、日本人糖尿病・肥満に伴う認知症の予知因子の同定を目的とする。特に、脳内炎症の鍵となる**単球・M機能(M1/M2比)**と**M・ミクログリアに発現するTREM2分子**に着目し、申請者らの本邦初の**糖尿病・肥満症コホート**と日本最大級の**久山町住民コホート**を基盤に、糖尿病・肥満に伴う認知症の実態や規定因子を大規模に検討し、単球機能やsTREM2の認知症予知因子としての臨床的意義を明らかにする。また、**TREM2欠損マウス**や**認知症モデルマウス**を作製し、単球・ミクログリア極性やTREM2とA β 沈着・脳内炎症・認知行動との関連を検討し、**TREM2の認知症進展における病態生理学的意義**を解明する。以上、**TREM2・単球極性**に焦点をあて、糖尿病・肥満に伴う認知症予防の為の新規予知因子/評価系・治療戦略の開発を目指す。

3. 研究の方法

糖尿病・肥満に伴う認知機能低下の規定因子としてTREM2・単球極性に焦点を当て、本邦初の多施設共同糖尿病・肥満症コホート、久山町研究2002年集団を基盤に、炎症・認知機能とsTREM2・単球極性との関連を解析し、糖尿病・肥満に伴う認知症に影響する最大規定因子とTREM2の臨床的意義を解明する。また、TREM2欠損マウスや認知症モデルマウスを用い、脳内炎症・脳機能解析、行動実験、投薬実験等により、TREM2・単球極性と脳内炎症・認知機能との関連を解析し、TREM2の病態生理学的意義を解明する。

1. 臨床研究：認知症予知因子の探索とTREM2の臨床的意義の検討

A. 対象集団

[1] 糖尿病・肥満症コホート(国立病機構多施設共同研究)

1. 研究デザイン: 多施設共同前向きコホート研究(観察研究)(JOMS/J-DOS2: UMIN00017929)
2. 対象: 1) 2型糖尿病または肥満、2) 20歳以上、3) 国立病院機構関連病院の通院患者。

3. 治療：ガイドラインに準拠した食事・運動・薬物療法
4. 評価項目[主要評価項目] 認知機能：Mini-Mental State Examination (MMSE)(1年毎に評価)
[副次評価項目] 脳MRI (MMSE 26点・主治医の判断により必要な症例)
5. 観察項目：単球極性 (M1 指標 [炎症性サイトカイン TNF- α , IL-6]・M2 指標 [抗炎症性サイトカイン IL-10, CD263]・TREM2 発現) 血清 sTREM2 濃度、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、血漿 A β ・タウ蛋白、炎症 (高感度 CRP) / 動脈硬化指標 (CAVI) 単球中 M1/M2・SIRT1 発現、糖尿病・認知症関連の遺伝子変異 (SNPs)

[2]一般住民コホート(久山町研究：追跡期間10年)

1. 研究デザイン：前向きコホート研究
 2. 対象：一般住民(久山町2002年集団)2912例、追跡期間10年
 3. 評価項目：a) 認知症発症、b) 認知機能低下、4. 観察項目：上記と同様(単球機能以外)
- B. 解析・統計項目**：上記コホートを対象に 認知機能と血中 sTREM2 との関連を横断解析する。sTREM2 と糖脂質代謝・CVD リスク・認知機能との関連の縦断解析により、認知機能低下への寄与因子を同定し、TREM2 の臨床的意義を解明する。肥満症・糖尿病の有無別のサブグループ解析、脳心腎合併症、サルコペニア等の合併症との関連解析。生活習慣・減量・糖尿病薬治療別のサブグループ解析より、効果的治療方法の探索を行う。

II. 基礎研究：糖尿病・肥満・認知症モデルマウス/TREM2欠損マウスによる検討

- A. TREM2 欠損・認知症モデルマウス(脳血管アミロイド症マウス)を用い、12週間の高脂肪食負荷後、体組成、糖脂質代謝、血中・脳・脂肪組織(単球・M ϕ ・ミクログリア)等の炎症状態・TREM2 発現、血中 sTREM2、脳内 A β 蓄積量の変化を検討する。また行動実験より学習・記憶能を評価し、sTREM2、脳内 M1/M2 比・TREM2 値と脳内炎症・認知機能との関連を解明する。
- B. 認知症マウス等にて A 凝集抑制作用を有するフラボノイド・タキシフォリンの投与後に上記項目を検討し、TREM2 発現変化や認知機能改善作用を検討する。
- C. 細胞株(マウスミクログリア MG6、ヒト単球 THP-1)・マウス初代細胞に、高グルコース、脂肪酸や炎症性刺激、TREM2 抗体等の添加を行い、M1/M2 比・TREM2、A β クリアランス能、シグナル機構やストレス応答能(オートファジー・小胞体ストレス)を検討し、糖尿病・肥満による単球・ミクログリア極性悪化の機序と TREM2 関連の分子機構を解明する。

4. 研究成果

申請者は糖尿病・肥満患者の単球機能異常、特に炎症 M1/抗炎症 M2 比の異常による炎症亢進について報告し、末梢血単球の活性化状態が心血管イベントのリスク因子となることを明らかにした(Diabetes Care 2010, 2012)。肥満マウス骨髄のマイクロアレイより、糖尿病・肥満マウスにおいて TREM2 遺伝子の発現亢進を見出し、着目した。単球・マクロファージ(M ϕ)・ミクログリアに特異的に発現する TREM2 は脳内アミロイド(A β)のクリアランスに関与し、メタロプロテアーゼ・ADAM10 より切断され可溶性 TREM2 (sTREM2)として血中に放出され、脳内炎症を惹起する。欧米の GWAS では TREM2 遺伝子変異が AD 発症のリスク因子と報告され(N Engl J Med 2013)、TREM2 が AD 治療の標的候補になる可能性が示唆される。申請者はこれまで構築してきた国立病院機構(NHO)多施設共同糖尿病・肥満症コホートの横断解析にて、非肥満型の糖尿病患者において血中 sTREM2 と認知機能低下の関連を認めた(Diabetes Metab 2019)。さらに、九州大学・久山町研究との共同研究より久山町一般住民における血中 sTREM2 と全認知症、アルツハイマー型、脳血管型いずれの認知症においても10年後の発症率との有意な関連を認め、血中 sTREM2 が認知症予知指標となることを世界に先駆けて報告した(図)(Annals of Neurology 2019)。さらに、申請者らは認知症モデルマウスである脳アミロイド血管症(cerebral amyloid angiopathy: CAA)モデルマウスを用い、強い抗酸化作用を有するタキシフォリンの投与によって、脳血流増加や認知機能改善作用を世界初で報告した(Acta Neuropathol Commun 2017)。そして、その認知症改善作用がタキシフォリンによる海馬の TREM2 発現抑制を介していることを証明した(Proc Natl Acad Sci USA 2019)。

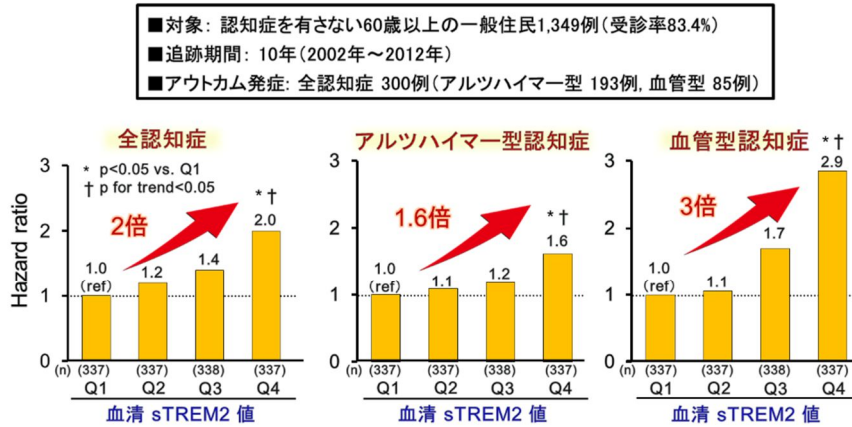
肥満・糖尿病モデルマウス(遺伝性・*db/db*マウスおよび後天性・高脂肪食負荷マウス)にて、脳および脂肪組織(皮下及び内臓)において、対照群より、炎症マーカー(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等)の増加、免疫細胞活性化指標(Iba-1, F4/80)、誘導型一酸化窒素酵素(iNOS)の発現と共に、TREM2 発現の有意な増加が認められた。また、TREM2 欠損マウスの検討では、12週間の高脂肪食負荷にて、TREM2 欠損マウスでは対照群に比べて、体重抑制の傾向が認められている。

NHO 多施設共同糖尿病・肥満症コホートの2年間の縦断解析では、肥満症集団では、特に血圧、動脈硬化指標・CAVI と血中 sTREM2 が認知症テスト(MMSE)の低下と有意な相関を有し、糖尿病集団では、血中 sTREM2 のみが MMSE の低下と有意な相関を有していた(第5回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会 シンポジウム発表)。

また、既に分担研究者や研究協力者の京都府認知症総合センター・神経内科専門医と認知症・

MCI コホート(約 1000 例)を構築している。アルツハイマー病に関連する A β やタウは従来脳脊髄液中でしか測定できなかったが、共同研究者らは A β やタウ (p-tau/t-tau) を血液中で定量できる世界初のアッセイ系を開発し、アルツハイマー病診断での有用性を報告している (Mol Neurodegener 2017)。現在、上記コホートにて、血中 sTREM2 と血中 A β ・タウの測定を行い、各々の早期診断マーカーとしての意義や肥満症・糖尿病の有無による比較などを検討中である。

図. 一般住民における血中sTREM2濃度と認知症発症リスクとの関連



Model 1: 年齢, 性別, 学歴, 収縮期血圧, 降圧薬使用, 糖尿病, 総コレステロール, BMI, 心電図異常, 脳卒中歴, 喫煙, 飲酒, 運動習慣, HS-CRPを調整.

10年後の全認知症、アルツハイマー型、血管型認知症の発症リスクが sTREM2高値群において2倍、1.6倍、3倍と上昇する
 『日本人においてsTREM2が認知症発症予知指標となる』ことが示唆される。

(Annals of Neurology 2019)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Inoue Takayuki, Yamakage Hajime, Tanaka Masashi, Kusakabe Toru, Shimatsu Akira, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 8
2. 論文標題 Oxytocin Suppresses Inflammatory Responses Induced by Lipopolysaccharide through Inhibition of the eIF-2 / ATF4 Pathway in Mouse Microglia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 527 ~ 527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8060527	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 Satoshi, Tanaka Masashi, Satoh-Asahara Noriko, Carare Roxana Octavia, Ihara Masafumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Taxifolin: A Potential Therapeutic Agent for Cerebral Amyloid Angiopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 643357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.643357	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 Tanaka Masashi, Saito Satoshi, Inoue Takayuki, Satoh-Asahara Noriko, Ihara Masafumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Potential Therapeutic Approaches for Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer 's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1992 ~ 1992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21061992	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 Tanaka Masashi, Saito Satoshi, Inoue Takayuki, Satoh-Asahara Noriko, Ihara Masafumi	4. 巻 20
2. 論文標題 Novel Therapeutic Potentials of Taxifolin for Amyloid- / -associated Neurodegenerative Diseases and Other Diseases: Recent Advances and Future Perspectives	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2139 ~ 2139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20092139	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 Inoue Takayuki, Saito Satoshi, Tanaka Masashi, Yamakage Hajime, Kusakabe Toru, Shimatsu Akira, Ihara Masafumi, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 116
2. 論文標題 Pleiotropic neuroprotective effects of taxifolin in cerebral amyloid angiopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 10031 ~ 10038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1901659116	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 Tanaka Masashi, Saito Satoshi, Inoue Takayuki, Satoh-Asahara Noriko, Ihara Masafumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Potential Therapeutic Approaches for Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer ' s Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1992 ~ 1992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21061992	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 Tanaka Masashi, Yamakage Hajime, Inoue Takayuki, Odori Shinji, Kusakabe Toru, Shimatsu Akira, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 59
2. 論文標題 Beneficial Effects of Ipragliflozin on the Renal Function and Serum Uric Acid Levels in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, 12-week, Open-label, Active-controlled Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 601 ~ 609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3473-19	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 Yamakage Hajime, Tanaka Masashi, Inoue Takayuki, Odori Shinji, Kusakabe Toru, Satoh Asahara Noriko	4. 巻 none
2. 論文標題 Effects of dapagliflozin on the serum levels of fibroblast growth factor?21 and myokines and muscle mass in Japanese patients with type?2 diabetes: A randomized, controlled trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 none
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13179	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 Ohara Tomoyuki, Hata Jun, Tanaka Masashi, Honda Takanori, Yamakage Hajime, Yoshida Daigo, Inoue Takayuki, Hirakawa Yoichiro, Kusakabe Toru, Shibata Mao, Teraoka Tadashi, Kitazono Takanari, Kanba Shigenobu, Satoh-Asahara Noriko, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 85
2. 論文標題 Serum Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 as a Biomarker for Incident Dementia: The Hisayama Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 47 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25385	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 Tanaka Masashi, Honda Takanori, Yamakage Hajime, Hata Jun, Yoshida Daigo, Hirakawa Yoichiro, Shibata Mao, Inoue Takayuki, Kusakabe Toru, Satoh-Asahara Noriko, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 146
2. 論文標題 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	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 225 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2018.10.007	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 Tanaka M., Yamakage H., 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.	4. 巻 45
2. 論文標題 Serum soluble TREM2 is a potential novel biomarker of cognitive impairment in Japanese non-obese patients with diabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes & Metabolism	6. 最初と最後の頁 86 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabet.2017.06.006	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22件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 単球・ミクログリアを介した認知症とサルコペニアの連関
3. 学会等名 第7回サルコペニア・フレイル学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 糖尿病・肥満と認知症 - 進展機序と予防戦略 -
3. 学会等名 第57回日本糖尿病学会近畿地方会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 TREM2の認知症発症における意義
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上隆之、田中将志、山陰一、村中和哉、日下部徹、浅原哲子
2. 発表標題 認知症発症予知マーカー・TREM2の肥満・脂肪組織における病態生理学的意義の検討
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山陰一、田中将志、井上隆之、村中和哉、和田啓道、長谷川浩二、日下部徹、浅原哲子
2. 発表標題 認知症・心血管病の早期評価系構築のための多施設共同大規模肥満症コホート研究
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山陰一、浅原哲子、JOMS/J-DOS2 Study Group
2. 発表標題 認知症・心血管病の早期評価系構築のための多施設共同大規模肥満症コホート研究
3. 学会等名 第5回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 大規模コホートを基盤とした糖尿病・肥満症における心腎脳合併症の早期評価系と治療戦略の構築に関する研究
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 浅原哲子
2. 発表標題 単球-マクロファージ-ミクログリアを介した脳-腸-筋連関による認知症・サルコペニア進展機序の解明
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 肥満・糖尿病における効果的な動脈硬化予防
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会市民公開講座（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 糖尿病と認知症
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 広げよう！メタボ撲滅の輪 健康長寿を目指してー
3. 学会等名 第15回 名古屋大学ホームカミングデイ（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 広げよう！メタボ撲滅の輪～健康長寿を目指した食事・運動療法～
3. 学会等名 令和元年度近畿地域診療放射線技師学術大会 府民公開講座（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 心血管病と認知症の発症予防を目指した糖尿病の治療戦略 up to date
3. 学会等名 久留米内科医会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上隆之、田中将志、山陰一、村中和哉、池上健太郎、日下部徹、浅原哲子
2. 発表標題 認知症発症予知因子・TREM2の脂肪組織における病態生理学的意義の解明
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山陰一、田中将志、井上隆之、村中和哉、和田啓道、長谷川浩二、日下部徹、浅原哲子
2. 発表標題 生活習慣病における新規認知症予知バイオマーカー候補・sTREM2 の臨床的意義の検討
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上隆之、田中将志、山陰一、村中和哉、日下部徹、浅原哲子
2. 発表標題 脂肪組織における認知症発症予知因子・TREM2 の病態生理学的意義の解明
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原 哲子、山陰 一、田中 将志、井上 隆之、村中 和哉、和田 啓道、日下部 徹、長谷川 浩二、笠原 正登
2. 発表標題 生活習慣病における新規認知症予知バイオマーカー候補・sTREM2の臨床的意義の検討
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山陰 一、田中 将志、井上 隆之、村中 和哉、和田 啓道、長谷川 浩二、日下部 徹、浅原 哲子
2. 発表標題 生活習慣病における新規認知機能低下予知バイオマーカー・sTREM2の臨床的意義の検討
3. 学会等名 第4回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上隆之、田中将志、山陰一、村中和哉、島津章、日下部徹、浅原哲子
2. 発表標題 認知症予知因子・TREM2の脂肪細胞における病態意義の検討
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小原知之、神庭重信、浅原哲子、田中将志、山陰一、日下部徹、井上隆之、二宮利治
2. 発表標題 老年期の血清TREM2が認知症発症におよぼす影響：久山町研究
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅原哲子, 田中将志, 山陰一, 井上隆之, 北野隆司, 村中和哉, 荒木里香, 的場ゆか, 齋藤美穂, 栗田征一郎, 米澤一也, 田中剛史, 鈴木雅裕, 澤村守夫, 西村元伸, 小鳥真司, 日下部徹, 島津章
2. 発表標題 肥満・糖尿病における新規認知症予知指標・TREM2の病態意義 国立病院機構多施設共同研究
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 タキシフォリンを含有する肝線維化抑制剤及び褐色脂肪細胞活性化剤	発明者 浅原哲子、井上隆之、田中将志、猪原匡史、齋藤聡	権利者 独立行政法人国立病院機構、他3者
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-11729	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	猪原 匡史 (Ihara Masafumi) (00372590)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長 (84404)	
研究分担者	二宮 利治 (Ninomiya Toshiharu) (30571765)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	小谷 和彦 (Kotani Kazuhiko) (60335510)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------