

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K11132

研究課題名（和文）生活習慣病の発症に対する肝内脂肪蓄積の直接的影響とそのメカニズムに関する検討

研究課題名（英文）Investigation of the direct effect of intrahepatic fat accumulation on the development of lifestyle-related diseases and its mechanism

研究代表者

福本 真也（Fukumoto, Shinya）

大阪公立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：90381996

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：今回の研究課題にて、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）が2型糖尿病発症の直接的な要因であることが示された。しかも、その関連は併存する内臓脂肪蓄積とは無関係であることが、初めて正確に示された。また、その機序の一つとして、尿酸代謝や活性酸素の産生において重要な役割を担うキサンチン酸化還元酵素（XOR）が関係していることも示された。肝内に発現するXOR活性を介して、NAFLDは2型糖尿病だけでなく、高尿酸血症や、高血圧症、血管内皮機能低下等の生活習慣病の発症・進展にも関わっていることも新たに見いだされた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NAFLDが2型糖尿病だけでなく他の生活習慣病に対しても、XOR活性化を機序として、直接的な要因となること、初めて正確に示されたことに大きな意義がある。このことは、学術的な知見としてばかりではなく、その治療においても重要である。高度肥満では、NAFLDと内臓脂肪蓄積の少なくとも両方の要因によって他の生活習慣病に關与することが今回示されたが、肥満の解消は非常に困難な問題である。一方、XOR活性に対する薬剤は、抗尿酸薬として実用化されており、少なくともNAFLDによる生活習慣病の悪化に対しての治療手段の可能性を示唆している。このように、今回の研究成果は学術的かつ社会的に大きな意義がある。

研究成果の概要（英文）：In this research project, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was shown to be a direct factor in the development of type 2 diabetes. Furthermore, it was shown for the first time that this association is independent of coexisting visceral fat accumulation. As one of the mechanisms, xanthine oxidoreductase (XOR), which plays an important role in uric acid metabolism and the production of reactive oxygen species, was also shown to be involved. It was also found that NAFLD is involved in the development and progression of lifestyle-related diseases such as hyperuricemia, hypertension, and vascular endothelial dysfunction, as well as type 2 diabetes, via XOR activity in the liver.

研究分野：糖尿病・代謝内分泌学

キーワード：肝内脂肪蓄積 非アルコール性脂肪性肝疾患 NAFLD MASLD 内臓脂肪 内臓肥満 2型糖尿病 XOR

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

メタボリック症候群の肝臓での表現型である非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、日本では一般成人の 25-30%が罹患しているとされ、様々な生活習慣病と関連することが報告されている(日本消化器病学会 NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014)。NAFLD と生活習慣病は相互に作用することが広く報告されているが、その中で、NAFLD が 2 型糖尿病や冠動脈疾患、CKD のリスク因子になるとも考えられている(World J Gastroenterol 2016;22:9488)。しかし、それら生活習慣病が、メタボリック症候群の元凶である内臓脂肪蓄積と強く関連することが既に知られているにも関わらず、NAFLD と併存する内臓脂肪蓄積の交絡性を調整した報告が殆どないため、NAFLD の直接的な関与は未だ明らかでない。

現在までに大規模コホート研究を含む多くの臨床研究が行われてきたにも関わらず、NAFLD と生活習慣病との直接的な関係が明確にされていない主な原因として、1) 肝臓内脂肪蓄積量を早期から簡便に定量できる方法が無かったこと、2) 大規模な臨床研究では内臓脂肪蓄積の指標として腹囲やウエスト・ヒップ比のみが使われ、正確な指標が測定されていないことの 2 点が考えられる。しかし、近年、肝内脂肪蓄積量は FibroScan 装置に搭載された controlled attenuation parameter (CAP) を用いて (Gastroenterology 2016;150:626)、内臓脂肪蓄積量は腹部 CT による内臓脂肪面積の計測によって正確に簡便に行えるようになっている。

我々は、健診受診者データの横断的解析より、NAFLD と 2 型糖尿病の併存および発症リスクとの関連が内臓脂肪蓄積を介していることを見出している(2017 年日本総合健診医学会第 45 回大会と 2017 年第 60 回日本糖尿病総会にて報告)。この我々の結果は、NAFLD が 2 型糖尿病のリスク因子であるとする従来の説に疑問を投げかけているが、最終的な証明にはコホート研究での検討が必要である。一方で、近年、2 型糖尿病発症や動脈硬化進行に関与する肝臓由来の分泌蛋白(ヘパトカイン)(Cell Metab.2010;12:483, Diabetes 2014;63:1649)の発見や、肝臓から産生・分泌されるキサンチン酸化還元酵素(XOR)が肥満者に多い尿酸代謝異常に関わるだけでなくインスリン抵抗性を惹起すること(Metabolism 2017;70:51)、NAFLD 自体がインスリン抵抗性を来すこと(World J Gastroenterol 2016;22:9674)等が報告されており、NAFLD が糖尿病やその他生活習慣病の直接的なリスク因子である可能性は未だ否定できない。

NAFLD が生活習慣病に影響を及ぼし得る機序の 1 つとして、キサンチン酸化還元酵素(XOR)に注目している。XOR はプリン代謝経路においてキサンチンから尿酸への酸化を触媒し、生体内での尿酸産生に関与する律速酵素であるとともに、活性酸素種(ROS)の消去および産生に関与することが知られている。ヒトでは、XOR は肝臓と腸にのみ発現しており、血中の XOR 活性は主に肝内活性に依存すると考えられている。従来の XOR 測定系は、感度が低く、血中の尿酸濃度に影響を受けるため、ヒトにおける正確な役割を検討することが出来なかった。我々は、近年、安定同位体標識[¹³C₂, ¹⁵N₂]キサンチンを液体クロマトグラフィー(LC)/トリプル四重極質量分析計(TQMS)を用いて、元の血清尿酸値に影響を受けない高感度測定法を開発し、ヒト血漿中でも XOR 活性を正確に測定できることを報告している。この研究課題では、我々が開発した新規の高感度 XOR 測定法を用いて、NAFLD が糖尿病をはじめとした生活習慣病の発症に影響を及ぼす機序として、XOR が介在している可能性についても検討を行う。

2. 研究の目的

本研究の目的は、NAFLD および肝内脂肪蓄積が、内臓脂肪蓄積とは独立して生活習慣病の発症に及ぼす影響を明らかにすることである。関連がある場合には、肝内脂肪蓄積によってその合成・分泌に影響を受ける可能性のあるキサンチン酸化還元酵素等の肝臓由来物質を測定し、そのメカニズムを検討する。

3. 研究の方法

対象者は、大阪公立大学附属病院附属健診センターMedCity21 における、2014 年 4 月から 2022 年 12 月の人間ドック受診者。飲酒の影響を除くため、アルコール多飲者(アルコール 30 g (1 合)/日平均以上)を除外した。

内臓肥満は、臍レベルの腹部 CT 画像より内臓脂肪面積を測定し、100m²以上と定義した。肝内脂肪蓄積量は FibroScan 502 touch (Echosens 社)に搭載されている Controlled Attenuation Parameter (CAP) を用いて計測し、既報(Gastroenterology 2016;150:626)に基づき、NAFLD を CAP 値 > 236 dB/m にて定義した。その他、2 型糖尿病の診断は日本糖尿病学会の診断基準に基づいて行われた。動脈硬化性変化は、その進行度にあわせた内皮機能検査(FMD)、動脈の硬度(CAVI)、頸動脈肥厚度(IMT)を用いて測定した。

血漿中 XOR 活性は、健診レジストリの臨床データと紐付いたバイオリポジトリに保管され

た生体サンプルから、安定同位体標識[13C2, 15N2]キサンチンを液体クロマトグラフィー(LC)/トリプル四重極質量分析計(TQMS)を用いた高感度測定法にて測定した。

縦断研究におけるCKD発症・進行についての評価は、腎予後の予測に有用な指標として知られるeGFR slopeを用いて行い(日本腎臓学会編、エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023. 2023, 東京医学社) eGFR年間変化率: $-3.0\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{year}$ 以上の腎機能低下をrapid progressionと定義した。

2型糖尿病、CKD、動脈硬化症に対する、NAFLDと内臓肥満の独立した影響について、横断研究および後ろ向きコホート研究にて検討を行った。

4. 研究成果

(1) 横断研究:

横断研究へのエントリー候補者は、2014年4月から2022年12月末までに受診した延べ103,222名の内、Fibroscanにて肝内脂肪蓄積と腹部CTにて内臓脂肪面積の測定を行った受診者は延べ4,048名。重複受診症例については初回受診時のデータを解析対象とし、カルテベースで2,538名が残った。更に、多量飲酒者(887名)、肝細胞癌通院中(1名)、肝硬変(6名)、自己免疫疾患肝炎(2名)、慢性ウイルス性肝炎(36名)、主要なデータ欠損(7名)を除外した1,599名を最終的な解析対象とした。

研究対象者の臨床背景を表1に示す。非NAFLD群とNAFLD群との比較では、NAFLD群においてトランスアミナーゼやGTPの有意な高値と、脂質代謝因子や糖代謝因子の有意な悪化を認めている。糖尿病の合併率も高いことが示されている。しかし、腎機能には特に有意な差は無く、動脈硬化性変化の指標では、動脈硬化の初期に現れる血管内皮機能検査(FMD)での機能低下や血管の弾性変化であるCAVIには有意な差を認めなかったが、血管壁の器質的な変化であるIMTについてはNAFLD群で有意な高値が示されており、動脈硬化性変化が進行している可能性が示されている。

表1. 受診者背景

	非NAFLD	NAFLD (CAP \geq 236 dB/m)
N	738	861
性別(男性%)	36.7	59.2*
年齢(歳)	54.8 \pm 13.9	54.2 \pm 12.3
BMI (kg/m ²)	21.5 \pm 2.7	25.4 \pm 3.7*
喫煙者(%)	13.7	19.9*
CAP値 (dB/m)	195.2 \pm 30.6	289.9 \pm 38.4*
AST (U/L)	20.5 \pm 6.4	23.8 \pm 14.3*
ALT (U/L)	18.0 \pm 9.6	29.3 \pm 21.2*
内臓脂肪面積 (cm ²)	58.4 \pm 37.3	105.9 \pm 49.7*
TG (mg/dL)	82.0 \pm 43.1	141.2 \pm 159.1*
HDL-C (mg/dL)	61.6 \pm 16.1	49.8 \pm 14.2*
LDL-C (mg/dL)	118.5 \pm 30.8	124.2 \pm 31.3*
FPG (mg/dL)	100.6 \pm 14.3	110.3 \pm 24.3*
HbA1c (%)	5.72 \pm 0.49	5.98 \pm 0.84*
糖尿病 (%)	5.4	15.1*
eGFR(ml/min/1.73m ²)	77.6 \pm 16.1	77.2 \pm 15.9
IMT (mm)	1.02 \pm 0.60	1.09 \pm 0.57*
CAVI値	7.91 \pm 1.19	7.90 \pm 1.17
FMD (%)	6.73 \pm 2.40	6.53 \pm 2.32

mean \pm SD *, p < 0.05

表2. 2型糖尿病の併存に対するNAFLDおよび内臓脂肪蓄積の関与(多変量ロジスティック解析)

説明因子	Model 1	Model 2	Model 3
	Odds (95%信頼区間)	Odds (95%信頼区間)	Odds (95%信頼区間)
NAFLD (無=0, 有=1)	2.250* (1.434-3.530)	—	1.994* (1.262-3.151)
内臓肥満 (無=0, 有=1)	—	2.781* (1.780-4.343)	2.531* (1.616-3.964)

性別, 年齢, BMI, TG, HDL-C, LDL-C, HT, DM家族歴, 運動習慣有無, 喫煙にて調整 *, p < 0.05

2型糖尿病の合併に対するNAFLDおよび内臓脂肪蓄積の関与について多変量ロジスティック解析にて検討をおこなった(表2)。性別、年齢、BMI、TG、HDL-C、LDL-C、高血圧、糖尿病の家族歴、運動習慣有無、喫煙にて調整した。NAFLD(model 1)および内臓肥満(model 2)ともに2型糖尿病の合併に影響を及ぼす要因であることが示されている。更に、NAFLDおよび内臓肥満を同時に同じモデルに投入してもそれぞれが独立した影響因子である可能性を示した(model 3)。

CKDの合併に対するNAFLDおよび内臓脂肪蓄積の関与について多変量ロジスティック解析にて検討をおこなった。解析対象群では、CKD stage3以上(eGFR<60)の受診者は全体の12.2%、stage3b(eGFR<45)は1.4%と、進行したCKD症例が少ない群であったため、解析パワーを考慮してStageG3以上のCKDの合併に対する影響について解析した。性別、年齢、BMI、TG、HDL-C、LDL-C、高血圧、糖尿病、運動習慣有無、喫煙にて調整した。年齢のみが有意な独立した説明因子として示されたが、NAFLDおよび内臓肥満はいずれのモデルにおいても有意な説明因子として示されなかった。

動脈硬化性変化との相関について、動脈硬化の初期に現れる血管内皮機能(FMD)や血管の弾性変化であるCAVI、血管壁の器質的な変化であるIMTを用いて、NAFLDおよび内臓脂肪蓄積の関与について多変量ロジスティック解析にて検討をおこなった。FMDの低下(血管内皮機能の低下)に対しては年齢と糖尿病、CAVIの上昇(血管のしなやかさの低下)に対しては、男性、年齢、喫煙、糖尿病、高血圧、BMIが有意な説明因子であったが、NAFLDおよび内臓肥満はいずれのモデルにおいても有意な説明因子として示されなかった。IMT高値(動脈壁肥厚)についても、従来の報告通り男性、年齢、糖尿病、高血圧が有意な説明因子として示されたが、NAFLDおよび内臓肥満はいずれのモデルにおいても有意な説明因子として示されなかった。

(2) 後ろ向きコホート研究：

2型糖尿病の発症に対する NAFLD と内臓肥満の影響：

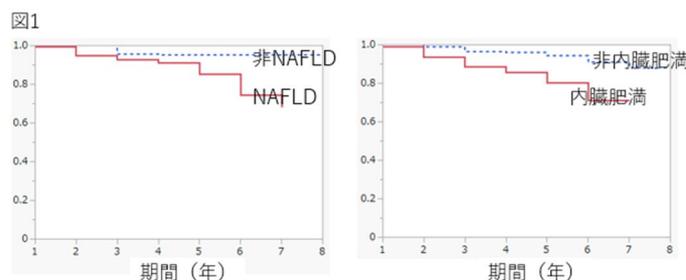
コホート研究の対象者は、2015年1月から2017年12月の人間ドック受診者の内、内臓脂肪CTとFibroScan検査を同時に測定した1207名の内、ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、肝硬変、ステロイド内服、胃切除後、膵疾患を併存する77名と、既に糖尿病を発症している185名を除外した945名から、単回受診であったり、主要な経過データが欠損している639名を更に除外した306名を解析対象者とした。

研究対象者の臨床背景を表3に示す。非NAFLD群とNAFLD群との比較では、いずれも糖尿病は発症していないものの、NAFLD群ではFPG、HOMA-IRが有意に高値であり、インスリン抵抗性が背景にあることが示されている。

表3. 観察開始時の背景

	非NAFLD	NAFLD
N	161	145
性別(男性%)	47.2	65.7*
年齢(歳)	53.9±11.5	56.2±10.5
BMI(kg/m ²)	21.6±2.7	24.4±3.1*
CAP値(dB/m)	195.4±28.8	279.8±34.4*
内臓脂肪面積(cm ²)	59.4±39.4	96.6±45.7*
観察期間(年)	4.78±1.68	4.51±1.62
糖尿病発症人数	7	24*
観察期間中のBMI変化	0.32±1.34	-0.02±1.36*
TG(mg/dL)	82.6±45.9	126.8±132.3*
HDL-C(mg/dL)	65.1±17.7	58.2±17.4*
LDL-C(mg/dL)	111.6±30.5	119.7±28.3*
FPG(mg/dL)	97.8±8.7	103.5±8.5*
HbA1c(%)	5.62±0.27	5.65±0.31
HOMA-IR	1.22±0.54	2.09±1.05*

mean±SD *, p<0.05



Kaplan-Meier法にて糖尿病の発症を比較すると、NAFLDは非NAFLDと比較して(ログランク検定:p=0.0003)、内臓肥満者は非内臓肥満者と比較して(ログランク検定:p=0.0002)、有意に高い糖尿病発症率を示している(図1)。

年齢と観察期間のBMIの変化量にて調整を行ったCox比例ハザードモデルでは、2型糖尿病の発症に対して、NAFLDと内臓肥満は独立した寄与因子であることが示された(表4)。

表4. 2型糖尿病の発症に対するNAFLDおよび内臓脂肪蓄積の関与

説明因子	Model 1	Model 2	Model 3
	HR (95%信頼区間)	HR (95%信頼区間)	HR (95%信頼区間)
NAFLD (無=0, 有=1)	4.29* (1.84-10.02)	—	3.34* (1.38-8.09)
内臓肥満 (無=0, 有=1)	—	3.48* (1.65-7.34)	2.41* (1.12-5.20)

年齢、観察期間中のBMI変化量にて調整

CKDの発症・進行に対するNAFLDと内臓肥満の影響：

MedCity21において、内臓脂肪CTとFibroScanを同時に測定したの人間ドック受診者の内、その後2年以上のフォローアップデータを有し、かつベースライン時点で腎機能がeGFR < 90 ml/min/1.73m²の受診者を対象者とした。研究対象者は、人間ドック受診者であるため、腎機能正常～軽度低下者が殆どであり、base lineではCKD stage分類別で見るとG2 85.7%, G3a 14.1%, G3b 4.2%, G4/G5は0%であった。

研究対象者の背景を表9に示す。非NAFLD群と比べ、NAFLD群では代謝因子は不良であり、糖尿病患者も高血圧症患者もNAFLD群で有意に多かった。しかし、base lineのeGFRや年間eGFR低下率はNAFLD群で有意に高値であり、むしろNAFLD群では腎機能低下が遅い可能性があった。また非NAFLD群とNAFLD群では、急速に腎機能が低下する者の比率は同等であった(表9)。

CKD rapid progressionのイベントに対して、その寄与因子を多変量ロジスティクス解析にて検討したところ、有意な因子として、既報の通り、base line eGFRと糖尿病、BMIが有意な寄与因子として示されたが、NAFLDや内臓肥満(あるいは、CAP値や内臓脂肪面積)は有意な寄与因子でなかった。

横断研究の結果と合わせ、縦断研究でも、NAFLDと内臓肥満のいずれも肥満によるCKD発症・進行の要因では無い可能性が高いと考えられた。肥満(BMI)がCKDの進行に影響を及ぼす機序については、今回の検討では明らかにされなかった。

(3) NAFLDが生活習慣病の発症に影響を及ぼすメカニズムの検討：

健診レジストリの臨床データと紐付いたバイオリポジトリに保管された生体サンプルを用いて、血漿中XOR活性を測定し、NAFLDが生活習慣病の発症に影響を及ぼす機序について検討を行った。

NAFLDのインスリン抵抗性におけるキサンチン酸化還元酵素活性の関与についてまず検討を行った。習慣的アルコール多飲、血糖降下薬や尿酸降下薬で治療中の51名を除いた142名を

対照に、インスリン抵抗性 (HOMA-IR 2.5) に対する NAFLD の関連性を多変量ロジスティック解析にて検討したところ、インスリン抵抗性に対して CAP 値は内臓脂肪面積と独立した説明因子であったが、XOR 活性を解析モデルに追加投入すると CAP 値の関連性が消失し、XOR 活性が有意な説明因子として示された。このことからインスリン抵抗性と NAFLD との関連には XOR の活性化が介在することが示唆された (第 62 回日本糖尿病学会年次集会, 2019/5/23, 仙台・および American Diabetes Association 79th Scientific Sessions, 2019/6/9, San Francisco, CA, USA にて報告)

更に以下についても報告を行った。

NAFLD における血漿中 XOR 活性は、尿酸値に影響を及ぼす他の既知の交絡因子(性差、eGFR、アディポネクチン値、内臓脂肪面積、HOMA-IR など)とは独立して、血清尿酸値と正の相関を示すことを明らかにした。このことから、血漿中 XOR 活性は肝内の XOR 活性を反映していることや、肥満における高尿酸血症の発症機序の一つであることが示唆された。(Clin Chem Lab Med. 2020 Apr 28;58(5):780-786 にて報告)

内臓脂肪蓄積の増加および/または血清アディポネクチンの減少に起因するインスリン抵抗性の発現が、XOR 活性を刺激することによって肝臓からの尿酸産生の増加に寄与している可能性 (Int J Endocrinol. 2019 Dec 30;2019:1762161 にて報告)

XOR は、特に酸化ストレスの低い患者において、尿酸産生ではなく活性酸素を介して高血圧の病態生理に寄与している可能性 (Sci Rep. 2020 Mar 10;10(1):4437 にて報告)

血漿中 XOR 活性の 12 ヶ月間の変化と血清尿酸値の変化は、他の尿酸値に影響を及ぼす他の既知の交絡因子と独立した関連性を示すことを後ろ向きコホート研究でも明らかにした。(Clin Chem Lab Med. 2020 Aug 1;59(4):e137-e140 にて報告)

肥満によって増産された尿酸は、特に女性において、活性酸素除去に影響を与えることなく活性酸素産生を増加させることにより、XOR 活性とは無関係に酸化ストレスの増加に寄与している可能性も本研究で新たに見いだされた。(Sci Rep. 2021 Apr 1;11(1):7378 にて報告)

我々は既に、横断研究において、インスリン抵抗性 (IR) と血漿中 XOR 活性との関連を見出しているが、後ろ向きコホート研究においても IR が内臓脂肪蓄積とは独立した方法で血漿 XOR 活性の上昇を誘導することを示した。(Sci Rep. 2022 Jun 18;12(1):10281 にて報告)

XOR が、尿酸産生ではなく、活性酸素産生を介して血管内皮機能障害の病態生理に寄与している可能性を初めて見いだした。(IJCV Heart & Vasculature 2023;48:101264 にて報告)

結論：

- 1) 今回の研究課題にて、NAFLD が 2 型糖尿病の発症の寄与因子であることが、健診コホートにおける一般住民での横断研究と後ろ向きコホート研究にて示された。更に、その関与は併存する内臓脂肪蓄積とは独立していることが初めて正確に示された。
- 2) NAFLD は、CKD の発症・進行に対する寄与因子では無いことが、横断研究と後ろ向きコホート研究にて初めて示された。
- 3) 横断研究では、NAFLD と動脈硬化性変化に有意な関連は示されなかった。しかし、NAFLD では肝内の XOR が活性化されており、XOR による活性酸素産生を介して、高血圧や血管内皮機能低下に関与している可能性が示唆された。
- 4) NAFLD では、主に肝内で発現している XOR が活性化されており、このことが、肥満者における高尿酸血症やインスリン抵抗性と関連していることが示された。
- 5) NAFLD では、肝内の XOR 活性化によって、インスリン抵抗性の増大や、活性酸素の産生による酸化ストレスの増加、高尿酸血症が生じていることが示され、これらが、2 型糖尿病や、高尿酸血症、高血圧、血管内皮機能低下等の生活習慣病の発症・進展に寄与するメカニズムである可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kurajoh Masafumi, Fukumoto Shinya, Akari Seigo, Murase Takayo, Nakamura Takashi, Takahashi Kanae, Yoshida Hisako, Nakatani Shinya, Tsuda Akihiro, Morioka Tomoaki, Mori Katsuhito, Imanishi Yasuo, Hirata Kazuto, Emoto Masanori	4. 巻 12
2. 論文標題 Possible role of insulin resistance in activation of plasma xanthine oxidoreductase in health check-up examinees	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10281
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-11094-y	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 Kurajoh Masafumi, Fukumoto Shinya, Emoto Masanori, Murase Takayo, Nakamura Takashi, Ishihara Takuma, Go Hirofumi, Yamamoto Kouji, Nakatani Shinya, Tsuda Akihiro, Yamada Shinsuke, Morioka Tomoaki, Mori Katsuhito, Imanishi Yasuo, Inaba Masaaki	4. 巻 58
2. 論文標題 Independent association of plasma xanthine oxidoreductase activity with serum uric acid level based on stable isotope-labeled xanthine and liquid chromatography/triple quadrupole mass spectrometry: MedCity21 health examination registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)	6. 最初と最後の頁 780 ~ 786
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1515/ccIm-2019-0199	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 Kurajoh Masafumi, Fukumoto Shinya, Murase Takayo, Nakamura Takashi, Nagata Yuki, Nakatani Shinya, Tsuda Akihiro, Yamada Shinsuke, Morioka Tomoaki, Mori Katsuhito, Imanishi Yasuo, Kawada Norifumi, Hirata Kazuto, Emoto Masanori	4. 巻 59
2. 論文標題 Plasma xanthine oxidoreductase activity change over 12 months independently associated with change in serum uric acid level: MedCity21 health examination registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)	6. 最初と最後の頁 e137 ~ e140
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1515/ccIm-2020-0563	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 Yoshida Shio, Kurajoh Masafumi, Fukumoto Shinya, Murase Takayo, Nakamura Takashi, Yoshida Hisako, Hirata Kazuto, Inaba Masaaki, Emoto Masanori	4. 巻 10
2. 論文標題 Association of plasma xanthine oxidoreductase activity with blood pressure affected by oxidative stress level: MedCity21 health examination registry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61463-8	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 Kurajoh Masafumi, Fukumoto Shinya, Murase Takayo, Nakamura Takashi, Ishihara Takuma, Go Hirofumi, Yamamoto Kouji, Nakatani Shinya, Tsuda Akihiro, Morioka Tomoaki, Mori Katsuhito, Imanishi Yasuo, Inaba Masaaki, Emoto Masanori	4. 巻 2019
2. 論文標題 Insulin Resistance Associated with Plasma Xanthine Oxidoreductase Activity Independent of Visceral Adiposity and Adiponectin Level: MedCity21 Health Examination Registry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/1762161	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 Kurajoh Masafumi, Fukumoto Shinya, Yoshida Shio, Akari Seigo, Murase Takayo, Nakamura Takashi, Ishii Haruka, Yoshida Hisako, Nagata Yuki, Morioka Tomoaki, Mori Katsuhito, Imanishi Yasuo, Hirata Kazuto, Emoto Masanori	4. 巻 11
2. 論文標題 Uric acid shown to contribute to increased oxidative stress level independent of xanthine oxidoreductase activity in MedCity21 health examination registry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86962-0	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 Kurajoh Masafumi, Fukumoto Shinya, Akari Seigo, Murase Takayo, Nakamura Takashi, Ihara Yasutaka, Imai Takumi, Nagata Yuki, Morioka Tomoaki, Mori Katsuhito, Imanishi Yasuo, Watanabe Toshio, Emoto Masanori	4. 巻 48
2. 論文標題 Association of plasma xanthine oxidoreductase activity with vascular endothelial function independent of serum uric acid level: MedCity21 health examination registry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 IJC Heart & Vasculature	6. 最初と最後の頁 101264 ~ 101264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2023.101264	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 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 福本真也、藏城雅文、元山宏華、森岡与明、中村敬志、村瀬貴代、庄司哲雄、絵本正憲、河田則文、稲葉雅章
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患のインスリン抵抗性におけるキサンチン酸化還元酵素活性の関与
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 藏城雅文、福本真也、村瀬貴代、中村敬志、森岡与明、森克仁、今西康雄、絵本正憲、稲葉雅章
2. 発表標題 キサンチン酸化還元酵素活性と肝脂肪化・肝硬度の関連～人間ドック受診者における検討～
3. 学会等名 第6回肝臓と糖尿病・代謝研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田潮、藏城雅文、福本真也、村瀬貴代、中村敬志、仲谷慎也、津田昌宏、森岡与明、森克仁、今西康雄、絵本正憲、稲葉雅章
2. 発表標題 人間ドック受診者におけるキサンチン酸化還元酵素活性と血圧の関連
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 Fukumoto S, Kurajoh M, Nakamura T, Murase T, Kakutani Y, Yamazaki Y, Ochi A, Motoyama K, Morioka T, Shoji T, Emoto M, Inaba M
2. 発表標題 Non-alcoholic fatty liver disease and Insulin Resistance are associated via Xanthine Oxidoreductase Activity
3. 学会等名 American Diabetes Association 79th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukumoto S, Emoto M, Motoyama K, Morioka T, Shoji T, Kawada N, Hirata K, Inaba M.
2. 発表標題 Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Type 2 Diabetes Mellitus Only in Individuals with Visceral Obesity.
3. 学会等名 American Diabetes Association 78th Scientific Sessions. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福本真也、絵本正憲、元山宏華、森岡与明、森克仁、庄司哲雄、河田則文、平田一人、稲葉雅章
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患は内臓肥満者でのみ2型糖尿病と関連する
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藏城雅文、福本真也、永田友貴、仲谷慎也、津田昌宏、森岡与明、山田真介、森克仁、今西康雄、絵本正憲、平田一人、村瀬貴代、中村敬志、稲葉雅章
2. 発表標題 男性人間ドック受診者において糖代謝はキサンチン酸化還元酵素活性と関連する
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藏城雅文、福本真也、永田友貴、仲谷慎也、津田昌宏、元山宏華、森岡与明、山田真介、森克仁、今西康雄、絵本正憲、平田一人、村瀬貴代、中村敬志、稲葉雅章
2. 発表標題 人間ドック受診者におけるキサンチン酸化還元酵素活性と糖代謝との関連
3. 学会等名 第51回日本痛風・核酸代謝学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藏城雅文、福本真也、永田友貴、仲谷慎也、津田昌宏、元山宏華、森岡与明、山田真介、森克仁、今西康雄、絵本正憲、平田一人、村瀬貴代、中村敬志、稲葉雅章
2. 発表標題 キサンチン酸化還元酵素活性と糖代謝との関連：人間ドック受診者における検討
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藏城雅文、福本真也、村瀬貴代、中村敬志、石原拓磨、郷洋文、山本紘司、森岡与明、森克仁、今西康雄、絵本正憲、平田一人、稲葉雅章
2. 発表標題 インスリン抵抗性は、内臓脂肪面積と独立して、キサンチン酸化還元酵素活性と関連する
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 福本真也、絵本正憲、森岡与明、森川浩安、木村達郎、中野朱美、大谷恒史、田内幸枝、上村理沙、河田則文、稲葉 雅章
2. 発表標題 肝内脂肪蓄積は内臓肥満者でのみ2型糖尿病と関連する
3. 学会等名 日本総合健診医学会第47回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藏城 雅文、福本 真也、村瀬 貴代、中村 敬志、石原 拓磨、郷 洋文、山本 紘司、仲谷 慎也、津田 昌宏、森岡 与明、森 克仁、今西 康雄、絵本 正憲、稲葉 雅章
2. 発表標題 血漿中キサンチン酸化還元酵素活性は血清尿酸値と独立して関連する
3. 学会等名 第52回日本痛風・核酸代謝学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田 潮, 藏城 雅文, 福本 真也, 村瀬 貴代, 中村 敬志, 仲谷 慎也, 津田 昌宏, 森岡 与明, 森 克仁, 今西 康雄, 絵本 正憲, 稲葉 雅章
2. 発表標題 キサンチン酸化還元酵素活性と血圧の関連
3. 学会等名 第52回日本痛風・核酸代謝学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田潮, 藏城雅文, 福本真也, 村瀬貴代, 中村敬志, 吉田寿子, 仲谷慎也, 津田昌宏, 森岡与明, 森克仁, 今西康雄, 稲葉雅章, 絵本正憲
2. 発表標題 人間ドック受診者における血漿キサンチン酸化還元酵素活性と平均血圧との関連 酸化ストレスによる 修飾
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藏城雅文、福本真也、赤利精悟、村瀬貴代、中村敬志、井原康貴、今井匠、永田友貴、森岡与明、森克仁、今西康雄、繪本正憲
2. 発表標題 血漿中キサンチン酸化還元酵素活性は血清尿酸値と独立して血管内皮機能と関連する
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------