

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16208

研究課題名(和文) 2型糖尿病における褐色脂肪組織の再生を促す生理活性因子の解明

研究課題名(英文) Search for the novel molecules involved in brown adipocyte activation

研究代表者

阪口 雅司 (Sakaguchi, Masaji)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教

研究者番号：90625774

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で見出した褐色脂肪細胞活性化因子BAFは肝臓由来の生理活性因子として、褐色脂肪前駆細胞に対して、*in vitro*で増殖及び分化を促進する働きをもち、ミトコンドリア活性の亢進や、熱産生誘導に機能していると考えられる。また、BAFは、白色脂肪細胞に対しても働き、その際にはベージュ化を誘導することが示された。現在、肝臓特異的BAFの過剰発現Tgマウスを用いて、褐色脂肪組織のミトコンドリア機能、熱産生能そして耐糖能に関する解析を進めている。BAFは肝臓由来の生理活性因子として、褐色脂肪前駆細胞の増殖及び成熟褐色脂肪細胞におけるミトコンドリア活性、熱産生や耐糖能改善に機能している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BAFはメタボリックシンドロームにおける肝臓 脂肪の臓器連関に深く関わっていると考えられ、糖尿病治療の新規分子標的として期待できる。BAFの作用機序の解明をすすめると同時に、*in vivo*での機能解析をすすめていくことで、今後の臨床応用への展望を開く可能性がある。本成果報告として、褐色脂肪前駆細胞の増殖及び再生を誘導する新規生理活性因子を網羅的に検索し、候補分子BAFを確定することができた。今後、褐色脂肪細胞前駆細胞の分化、増殖を誘導する因子(BAF)の作用機序を明らかにしていきたい。

研究成果の概要(英文)：In order to identify the molecules involved in the activation of brown adipose tissues, we employed the proteomics analysis using the serum from the inducible adipocyte-specific IR and IGF1R knockout mice. We selected the candidate molecules that altered significantly and confirmed their differences in comparison with those of controls by the qPCR. We tentatively designated this molecule brown adipocyte activator (BAF) that derived from the liver. The addition of BAF induced the proliferation of brown adipocyte progenitor cells *in vitro*, promoted mitochondrial activity. BAF was also shown to act on white adipocytes, inducing beige adipocyte. These results confirmed that BAF is a novel soluble factor involved in activating both white and brown adipocytes. To furthermore investigate the impact of BAF *in vivo*, we created liver-specific BAF transgenic mice (BAF-Tg).

研究分野：糖尿病・代謝内分泌学

キーワード：糖尿病 インスリン抵抗性 褐色脂肪組織 インスリンシグナル ミトコンドリア 再生 肥満

### 1. 研究開始当初の背景

近年、成人における褐色脂肪組織の働きが注目されている。褐色脂肪が残存することで肥満を防ぐ方向に働き、全身組織のインスリン抵抗性を改善する働きをすることが示唆されている。褐色脂肪機能の活性化は多くの生活習慣病に対して予防的な効果をもつのではないかと注目されている。申請者はこれまでの研究で、成熟期から壮年期になった個体においても褐色脂肪組織がメタボリック症候群の状態からでも十分に再生可能であることを見出した。そして、この研究から、成熟個体で再生するためには、インスリンの刺激に加えて、未知の再生誘導因子が働いている可能性があることを示唆する結果が得られた。すなわち、全身性のインスリン抵抗性病態および2型糖尿病に対しての新たな治療を見出すことができるのではないかと想起した。

### 2. 研究の目的

本研究ではインスリンシグナルの欠損したマウス褐色脂肪細胞の細胞内分子発現情報から、褐色脂肪細胞前駆細胞の増殖や分化を誘導する標的分子及び生理活性誘導因子の解析を行なった。

### 3. 研究の方法

1) マウス個体における褐色脂肪前駆細胞の増殖にかかわる分子の探索とその候補因子の同定を進めた。

その方法はインスリンシグナルが全く伝達されない状態のマウス、IR/IGF1R-inducible double knockout (DKO) を用いることによって、メタボリック症候群からの回復に関わる因子や、そのシグナル伝達に影響を及ぼす因子を見出すことが可能と考え、褐色脂肪前駆細胞の増殖や分化に影響する生理活性因子を検討した。メタボリックシンドローム様の極期の症状を呈する IR/IGF1R-inducible DKO マウスから血清を採取し、その症状を改善しようとする際にマウス個体に現れてくる、あるいは増加してくる生理活性因子を解析した。タンパク質のマススペクトメリーに基づく網羅的プロテオミックス解析を行い、1,661種類の血清タンパクを対象として、候補分子の絞り込みを行なった。数多くの分子の中から、選別は症状を呈さないコントロールマウスとの比較を、統計的有意検定によって行ない、実際にそれぞれのかなりの数の分子を qPCR 解析で再検討した。その結果、まず、56種のタンパク分子が通常マウスと比較して有意に上昇がみられ、また66個のタンパク分子が有意に減少していた。本研究ではさらに分子機能を踏まえた上で、それぞれの分子において、学術的報告と分子構造上の特徴を加

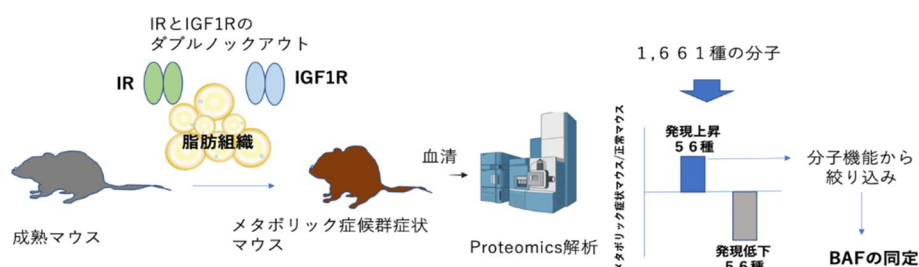


図1：脂肪細胞特異的 IR/IGF1R inducible double KOマウスの血清解析からBAFの同定

味して、臓器間関連因子の可能性のある分子について、最終的な絞り込みを行い、これを褐色脂肪細胞活性化因子 (BAF: brown adipocyte activation factor) としての機能を

有する分子として、これ以降の詳細な解析に進めることとした (図 1)。

2) 引き続き、この BAF によるマウス褐色脂肪前駆培養細胞の増殖、分化に及ぼす機能がどの程度確認できるかを調べた。

3) 更に、褐色脂肪組織の機能に及ぼす影響として、褐色脂肪細胞内のミトコンドリアの働きに及ぼす効果を調べた。ミトコンドリアの細胞代謝活性について細胞外フラックスアナライザーを用いて解析を行った。また、白色脂肪細胞のベージュ化にも着目し、成熟白色脂肪細胞での解析も行った。

4) また、BAF はマウス個体においても、実際に褐色脂肪細胞の活性化を促す効果を発揮できるのかが興味のあるところである。正常マウスにおける BAF の発現が栄養環境や温度変化などの代謝負荷によって変動する性質を有するのかを調べることにした。

5) 肝臓特異的に BAF を過剰発現するトランスジェニックマウスの作製

BAF は肝臓から最も多く産生されていた。そこで、過剰発現の臓器として肝臓特異的なアルブミンプロモーターを上流に配した Linearized transgene を microinjection し、肝臓特異的に BAF を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製した。

#### 4. 研究成果

本研究期間中に、当所想起し、褐色脂肪細胞の新たな活性化因子が存在すると推定した BAF 分子について、*in vitro* 実験系に加えて、病態モデルマウスで実証した。BAF 分子の詳細な解析として、BAF 遺伝子のコードするタンパク質として、大腸菌で作成した精製リコンビナントタンパクを用いて、マウス褐色前駆脂肪細胞の *in vitro* 培養系で確かめた。BAF リコンビナントタンパクで刺激を行ったところ、マウス褐色前駆脂肪細胞の著しい増殖を促すことを確認した。EDU 染色によって明解に細胞増殖が評価できた。この分子が褐色脂肪細胞を単に、増殖因子として分裂を促進するのみであるのか、それとも、褐色脂肪組織特有の細胞分化誘導能を有するのかは非常に興味があるところであることから、褐色脂肪細胞への分化誘導に対する影響についても調べることにした。褐色脂肪細胞への分化の指標として *Adiponectin*、*Leptin*、*PPAR $\gamma$* 、*PGC1 $\alpha$* 、*UCP1* 等が特徴的であり、特にミトコンドリアにおける *UCP1* の発現は褐色脂肪組織の機能を担ううえで重要である。BAF で刺激して mRNA 発現をリアルタイム PCR で解析すると、マウス成熟褐色脂肪細胞は褐色脂肪細胞分化に関わ *Uncoupled protein 1 (UCP1)* の発現を上昇し、同時に細胞内のミトコンドリアの活性化を促した。さらに、興味深いことに BAF の刺激によって、白色脂肪細胞においても *UCP1* の発現を上昇させ、白色脂肪細胞からベージュ脂肪細胞への転換を誘導する作用があることを伺わせた。

またマウス個体で、寒冷刺激を加えたインスリン抵抗性改善モデル及び高脂肪食負荷した病態モデルを用いたところ、高脂肪食負荷でマウス肝臓の BAF 発現が有意に低下した。寒冷刺激ではマウス肝臓で BAF 発現を上昇させ、マウスの褐色脂肪組織の *UCP1* の発現と正の相関を認めた。生体における BAF の働きを遺伝子改変マウスで解

析する過程は必要であるので、現在過剰発現の臓器として肝臓特異的なアルブミンプロモーターを上流に配した Linearized transgene を microinjection し、肝臓特異的に BAF を過剰発現するトランスジェニックマウスの作製に成功している。今後、分子機構の解析から得られる成果をもとに、詳細な解析をすすめる。一方、遺伝子欠損マウスの作成は、遺伝子ゲノム構造の複雑性のために容易ではないが、これについても何とか克服して BAF 完全 KO マウスを作製する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Gupta MK, Vethe H, Softic S, Rao TN, Wagh V, Shirakawa J, Barsnes H, Vaudel M, Takatani T, Kahraman S, Sakaguchi M, Martinez R, Hu J, Bjorlykke Y, Raeder H, Kulkarni RN.	4. 巻 15
2. 論文標題 Stem Cell Reports	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leptin Receptor Signaling Regulates Protein Synthesis Pathways and Neuronal Differentiation in Pluripotent Stem Cells.	6. 最初と最後の頁 1067-1079
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.stemcr.2020.10.001.	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 該当する
1. 著者名 Igata M, Yagi Y, Hanatani S, Sakaguchi M, Ishii N, Yoshinaga K, Kawashima J, Motoshima H, Araki E.	4. 巻 12
2. 論文標題 Rapid and dramatic glucose-lowering effect of bromocriptine in an inadequately controlled type 2 diabetes patient with prolactinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 668-671
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13369.	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 Winnay JN, Solheim MH, Sakaguchi M, Njolstad PR, Kahn CR.	4. 巻 34
2. 論文標題 Inhibition of the PI 3-kinase pathway disrupts the unfolded protein response and reduces sensitivity to ER stress-dependent apoptosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 12521-12532
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202000892R.	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 該当する
1. 著者名 Kondo T, Kitano S, Miyakawa N, Watanabe T, Goto R, Sato M, Hanatani S, Sakaguchi M, Igata M, Kawashima J, Motoshima H, Matsumura T, Araki E.	4. 巻 60
2. 論文標題 The Amount of Residual Incretin Regulates the Pancreatic $\beta$ -cell Function and Glucose Homeostasis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 1433-1442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.6026-20.	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 Leiria LO, Wang CH, Lynes MD, Yang K, Shamsi F, Sato M, Sugimoto S, Chen EY, Bussberg V, Narain NR, Sansbury BE, Darcy J, Huang TL, Kodani SD, Sakaguchi M, Rocha AL, Schulz TJ, Bartelt A, Hotamisligil GS, Hirshman MF, van Leyen K, Goodyear LJ, Bluher M, Cypess AM, Kiebish MA, Spite M, Tseng YH.	4. 巻 30
2. 論文標題 12-Lipoxygenase Regulates Cold Adaptation and Glucose Metabolism by Producing the Omega-3 Lipid 12-HEPE from Brown Fat.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 768-783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2019.07.001.	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 Li ME, Lauritzen HPMM, O'Neill BT, Wang CH, Cai W, Brandao BB, Sakaguchi M, Tao R, Hirshman MF, Softic S, Kahn CR.	4. 巻 10
2. 論文標題 Role of p110a subunit of PI3-kinase in skeletal muscle mitochondrial homeostasis and metabolism.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11265-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 Shimoda S, Sakamoto W, Hokamura A, Matsuo Y, Sekigami T, Ichimori S, Iwashita S, Ishii N, Otsu K, Yoshimura R, Nishiyama T, Sakaguchi M, Nishida K, Araki E.	4. 巻 66
2. 論文標題 Comparison of the efficacy and safety of once-daily insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) and long-acting second-generation basal insulin (insulin degludec and insulin glargine 300 units/mL) in insulin-naive Japanese adults with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 745-752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0179.	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. Mineralocorticoid Receptor May Regulate Glucose Homeostasis through the Induction of Interleukin-6 and Glucagon-Like peptide-1 in Pancreatic Islets.	4. 巻 8
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 J Clin Med	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 Sakaguchi M, Cai W, Wang CH, Cederquist CT, Damasio M, Homan EP, Batista T, Ramirez AK, Gupta MK, Steger M, Wewer Albrechtsen NJ, Singh SK, Araki E, Mann M, Enerback S, Kahn CR.	4. 巻 10
2. 論文標題 FoxK1 and FoxK2 in insulin regulation of cellular and mitochondrial metabolism.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 1582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09418-0.	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 該当する

1. 著者名 Batista TM, Garcia-Martin R, Cai W, Konishi M, O'Neill BT, Sakaguchi M, Kim JH, Jung DY, Kim JK, Kahn CR.	4. 巻 12
2. 論文標題 Multi-dimensional Transcriptional Remodeling by Physiological Insulin In Vivo.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 3429-3443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.02.081.	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 該当する

1. 著者名 Ramirez AK, Dankel S, Cai W, Sakaguchi M, Kasif S, Kahn CR.	4. 巻 22
2. 論文標題 Membrane metallo-endopeptidase (Nepriylisin) regulates inflammatory response and insulin signaling in white preadipocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Metab.	6. 最初と最後の頁 21-36.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2019.01.006.	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 該当する

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 Am J Physiol Endocrinol Metab.	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 Takahashi H, Alves C, Stanford K, Middelbeek R, Nigro P, Ryan R, Xue R, Sakaguchi M, Lynes M, So K, Mul J, Lee M. Y, Balan E, Pan H, Dreyfuss J, Hirshman M, Azhar M, Hannukainen J, Kalliokoski K, Nielsen S, Pedersen B, Kahn C.R, Tseng YH, Nuutila P, Goodyear L.	4. 巻 1
2. 論文標題 TGF- 2 is an exercise-induced adipokine that regulates glucose and fatty acid metabolism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Metab.	6. 最初と最後の頁 291-293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-018-0030-7	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 該当する
1. 著者名 Cai W, Xue C, Sakaguchi M, Konishi M, Shirazian A, Ferris HA, Li ME, Yu R, Kleinridders A, Pothos EN, Kahn CR.	4. 巻 128
2. 論文標題 Insulin regulates astrocyte gliotransmission and modulates behavior.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Invest.	6. 最初と最後の頁 2914-2926.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI99366.	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 該当する
1. 著者名 Altindis E, Cai W, Sakaguchi M, Zhang F, GuoXiao W, Liu F, De Meyts P, Gelfanov V, Pan H, DiMarchi R, Kahn CR.	4. 巻 115
2. 論文標題 Viral insulin-like peptides activate human insulin and IGF-1 receptor signaling: A paradigm shift for host-microbe interactions.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 2461-2466.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1721117115.	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 該当する
1. 著者名 Ono K, Igata M, Kondo T, Kitano S, Takaki Y, Hanatani S, Sakaguchi M, Goto R, Senokuchi T, Kawashima J, Furukawa N, Motoshima H, Araki E.	4. 巻 13
2. 論文標題 Identification of microRNA that represses IRS-1 expression in liver.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0191553.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0191553.	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 4件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Sakaguchi M, Okagawa S, Okubo Y, Kitano S, Igata M, Kondo T, Araki E.
2. 発表標題 Regulation of Phosphorylation Status in Insulin Signaling via 4 Is Necessary for Adipocyte Maintenance and Lipid Dynamics.
3. 学会等名 The 80th ADA scientific meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Sakaguchi M, Okagawa S, Okubo Y, Igata M, Kondo T, Araki E.
2. 発表標題 The essential role of the 4 for insulin signalling in metabolic regulation and maintenance of brown adipocyte.
3. 学会等名 56th Annual Meetng of the European Association of the Study of Diabetes. (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 阪口雅司, 岡川章太, 大久保侑馬, 北野さやか, 井形元維, 河島淳司, 近藤龍也, 荒木栄一
2. 発表標題 白色および褐色脂肪組織のインスリン抵抗性に関わる新規経路 4 の全身代謝制御の解析.
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～2021年

1. 発表者名 Sakaguchi M, Araki E, Mann M, Enerback S, Kahn CR
2. 発表標題 FoxK1 and FoxK2 are positive regulators for IR and IGF1R signalling in cell proliferation and metabolism.
3. 学会等名 55th Annual Meetng of the European Association of the Study of Diabetes. (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Sakaguchi M, Okagawa S, Kondo T, Kitano S, Araki E.
2. 発表標題 Unique role of the 4 component for S6-kinase activity in Metabolic Regulation and anti- Apoptotic effect in Brown Adipose Tissue
3. 学会等名 The 79th ADA scientific meeting, ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阪口雅司
2. 発表標題 Molecular mechanism for adipose tissue dynamics
3. 学会等名 AASD-MDIA 2019 ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阪口雅司, C Ronald Kahn, 荒木栄一
2. 発表標題 脂肪細胞の機能を制御するインスリンシグナル伝達経路
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会 ( 招待講演 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阪口雅司, C Ronald Kahn, 荒木栄一
2. 発表標題 インスリン抵抗性下における白色及び褐色脂肪組織の維持及び再生
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会 ( 招待講演 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阪口雅司, 荒木栄一
2. 発表標題 脂肪組織のダイナミクス.
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 Sakaguchi M, Cai W, Wang C, Homan P. E, Batista T, Araki E, Kahn C. R.
2. 発表標題 FoxK1/K2 are new important components of IR and IGF1R signaling and control of cell proliferation and metabolism.
3. 学会等名 The 78th ADA scientific meeting, (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 阪口雅司, 大久保侑馬, 岡川章太, 荒木栄一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 4
3. 書名 医学の歩み	

1. 著者名 1. 阪口雅司, 大久保侑馬, 岡川章太, 荒木栄一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ニュー・サイエンス社	5. 総ページ数 3
3. 書名 Medical Science Digest	

1. 著者名 阪口雅司	4. 発行年 2019年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 Diabetes Strategy	

1. 著者名 阪口雅司, 荒木栄一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 7
3. 書名 インスリン受容体異常症(A型, B型)	

1. 著者名 阪口雅司	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 2
3. 書名 Islet Equality	

1. 著者名 阪口雅司, 荒木栄一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 協和企画	5. 総ページ数 3
3. 書名 Diabetes Journal (糖尿病と代謝)	

1. 著者名 阪口雅司, 荒木栄一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 8
3. 書名 糖尿病学2018	

1. 著者名 阪口雅司, 荒木栄一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 大道学館	5. 総ページ数 8
3. 書名 臨床と研究	

〔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
---------	---------