

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03730

研究課題名（和文）M2マクロファージ制御による骨格筋損傷からの回復を促進する治療法の開発

研究課題名（英文）Depletion of M2-like macrophages promotes recovery from skeletal muscle injury via the disruption of interaction between M2-like macrophages and muscle mesenchymal stem cells

研究代表者

戸邊 一之（Tobe, Kazuyuki）

富山大学・学術研究部医学系・教授

研究者番号：30251242

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、任意のタイミングで、M2マクロファージを除去可能なマウスにおいて、骨格筋損傷からの回復過程にM2マクロファージを除去すると骨格筋の再生が促進されることを見出した。そのメカニズムは、M2マクロファージの除去により、間葉系幹細胞由来のFAP細胞が活性化し、骨格筋の再生を促すフォリスタチンが分泌されるからであることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会を迎えた現代において、サルコペニアの予防のために、骨格筋の質と量を保つ方法の開発は、喫緊の課題である。本研究結果は、M2マクロファージの除去が骨格筋の質と量を保つことを示し、先に報告したM2マクロファージの除去が、糖尿病を改善するという知見と合わせて考えると、サルコペニア予防と2型糖尿病という超高齢化社会における2つの健康障害を同時に解決できる画期的な治療法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we found that depletion of M2 macrophages during the recovery process from skeletal muscle injury accelerates skeletal muscle regeneration in mice that can be depleted of M2 macrophages at any time. We clarified that the mechanism is that removal of M2 macrophages activates FAP cells derived from mesenchymal stem cells and secretes follistatin, which promotes skeletal muscle regeneration.

研究分野：糖尿病代謝内分泌学

キーワード：M2マクロファージ TGF 間葉系幹細胞 フォリスタチン

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。

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎えた現代において、骨格筋の量および質を維持するための有効な手段を講じることは緊急性の高い課題である。一般的に加齢により骨格筋の「量」は減少するが、高齢者でも定期的な運動を実践することで筋量が回復することが知られている。また肥満や糖代謝障害では骨格筋細胞への脂肪滴蓄積など「質」の低下も観察される。これらの病態では全身性に炎症変化が亢進しており、骨格筋においても微細な損傷が惹起されていることが示唆される。骨格筋の微小損傷はさらなる損傷を誘発し、骨格筋の量および質の低下は加速される。

私どもが目指したのは「骨格筋に在住する M2 マクロファージ」である。私どもは、独自に開発した「M2 マクロファージを任意のタイミングで除去可能な遺伝子改変マウス CD206DTR」を用いて、骨格筋損傷後の修復期に、修復を促進すると考えられてきた M2 様マクロファージを除去すると、予想に反して、損傷からの回復が促進されることを見出した。本提案では、メカニズムを解明し骨格筋の修復を促進する方法を見出すことを目的とする。

2. 研究の目的

本提案では、骨格筋損傷からの回復過程における「M2 様マクロファージと間葉系細胞 (Fibro/adipogenic progenitors (FAP): 脂肪細胞への分化能を有する間葉系細胞) との相互作用の役割を明らかにする」という独自の視点に基づいて解析を行い、M2 様マクロファージの除去が損傷治癒を促進する分子機序を解明し、創薬標的分子を同定する(図 1)。

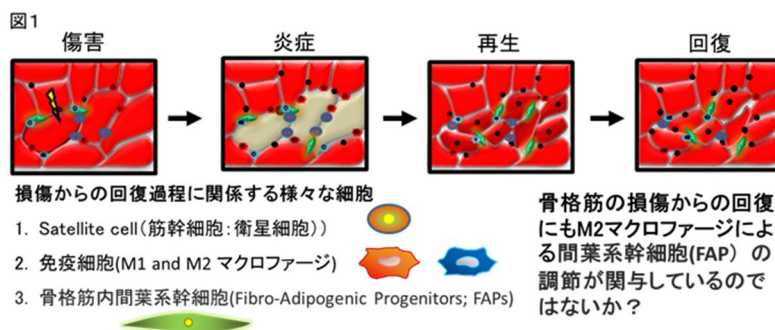


図1 骨格筋の損傷からの回復に関する様々な細胞

3. 研究の方法

M2 マクロファージの除去により骨格筋損傷からの回復が促進されるメカニズムを以下の 3 つの実験で行なって解明する。

(1) CD206-DTR マウスでの解析

任意のタイミングで M2 マクロファージの除去が可能な遺伝子改変マウス CD206-DTR を用いて Cardioxin により骨格筋を損傷後に、M2 マクロファージをジフテリア毒素投与により除去し、回復過程を、損傷後、4 日後、7 日後、14 日後に解析する。組織切片の解析(HE 染色、免疫染色)、遺伝子発現解析、フローサイトメトリーで FAP 細胞を単離後に RNA-seq などの解析を行なう。

(2) FAP 細胞特異的な Fst(フォリスタチン)欠損マウスでの解析

骨格筋損傷後に、M2 マクロファージ除去後に FAP 細胞をフローサイトメトリーで単離し、対照 FAP 細胞と遺伝子発現を RNAseq により比較したところ、Fst(フォリスタチン)遺伝子が増加していた。Fst(フォリスタチン)は、活性化した FAP 細胞から分泌される筋線維の再生を促す分泌タンパク質である。PDGFR CreERT2(P CreERT2)マウスと Fst f/f マウスを掛けあわせて得られた P Cre;Fst f/f と Fst f/f で比較する。

(3) M2 マクロファージ特異的な TGF- β 1 欠損マウスでの解析

FAP 細胞の活性化には、M2 マクロファージの TGF- β 1 の抑制が解除されることが重要である。CD206CreERT2 と TGF- β 1 f/f マウスとの掛け合わせで得られた CD206CreERT2 ; TGF- β 1 f/f と TGF- β 1 f/f で比較する。

4. 研究成果

私どもは骨格筋に損傷を誘導し、治癒過程で CD206+ M2 マクロファージの除去を行ったところ、損傷からの回復が促進されることを見出した。マウスの前脛骨筋あるいは腓腹筋を損傷すると、直後には多数の炎症細胞(好中球や炎症性 M1 マクロファージ)が浸潤する。徐々に M2 マクロ

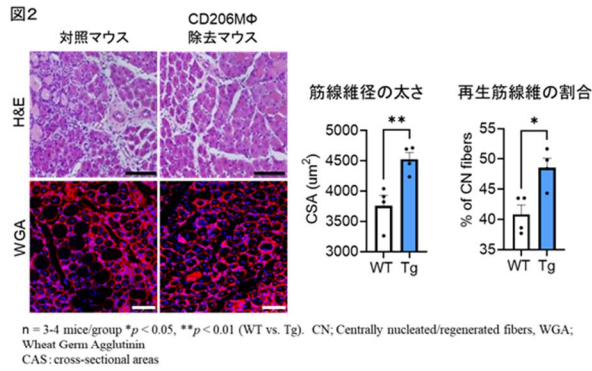


図2 M2マクロファージの除去により骨格筋損傷からの回復が促進する

ファージが優位となり、損傷部において死滅した細胞由来の細胞破片が処理され再生筋線維に置きかわる。私どもは任意のタイミングで M2 マクロファージを除去可能な遺伝子改変マウス CD206DTR を

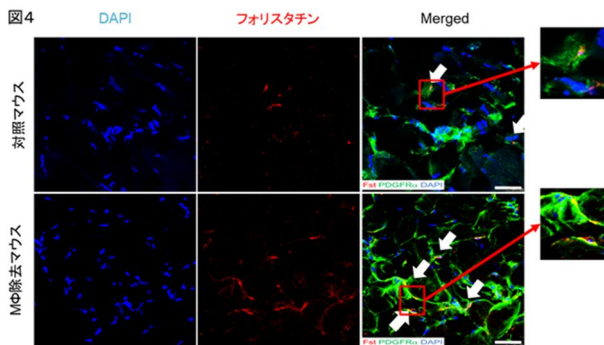


図4 M2マクロファージを除去すると、FAPでのフォリスタチンの発現が上昇する

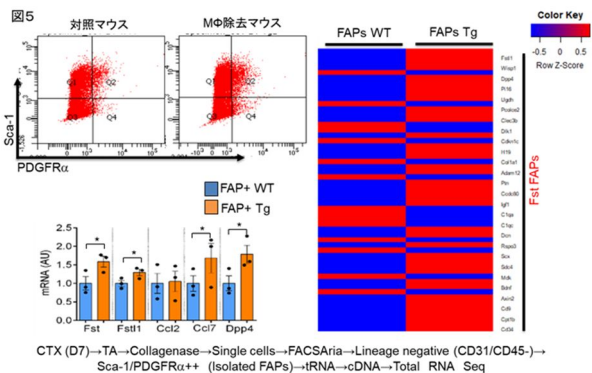


図5 M2マクロファージを除去するとFAPが活性化し、フォリスタチンが高発現する

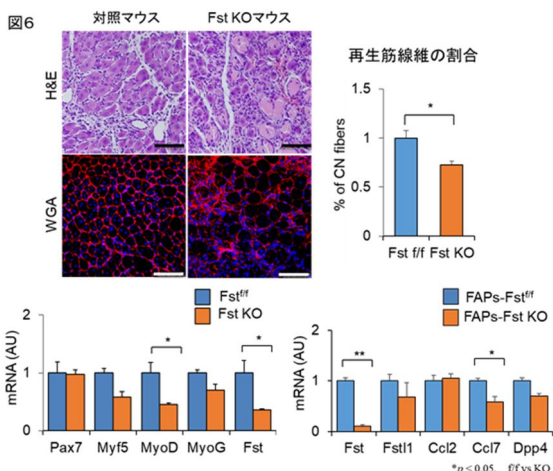


図6 FAP特異的なフォリスタチン欠損マウスでは、骨格筋損傷からの回復が遅れ、分化関連遺伝子の発現が低下する

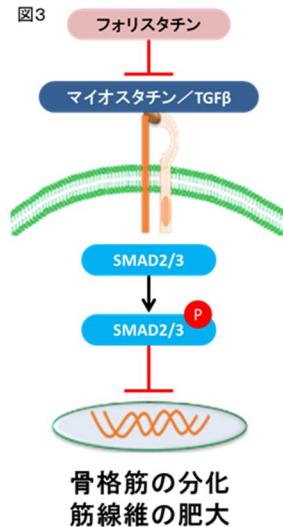


図3 FAP細胞から分泌されるフォリスタチンは、マイオスタチンやTGFβのシグナルを受容体レベルで阻害し筋芽細胞の増殖や分化、筋線維の肥大を誘導する

用いて、損傷誘導後に M2 マクロファージを除去すると回復が促進することを見出した。M2 マクロファージを除去したマウスでは再生筋線維(中心に核が存在)の数が多くより太く、再生が速やかに起こった(図2)。また MyoD や MyoG などの筋線維の分化・再生に関わる転写因子の発現が促進された。

メカニズムを明らかにするため損傷部位で網羅的遺伝子発現解析(RNAseq)を行ったところ、M2マクロファージ除去群ではフォリスタチン(Fst)遺伝子、フォリスタチン様3(Fstl3)遺伝子、Wisp1遺伝子の発現が上昇していた。これらは筋再生を促進する遺伝子群である。

私どもはこのうち、筋再生を促進する作用を有するフォリスタチン(Fst)に焦点を当てて研究を進めた。フォリスタチンは、筋芽細胞の増殖・分化を抑制するマイオスタチンやTGFを抑制し、骨格筋再生を促進させる分泌因子である(図3)。次に、M2マクロファージ除去後にFAP細胞において、フォリスタチンの発現の上昇を免疫染色法及びフローサイトメトリー法で確認した。すなわち、免疫染色においてフォリスタチンがFAP細胞に発現しており、かつM2マクロファージを除去するとFAP細胞におけるフォリスタチンの発現が増加している(図4)。さらに、FAP細胞をフローサイトメトリーで単離し、遺伝子発現を調べたところ、M2マクロファージを除去したマウス由来のFAP細胞ではフォリスタチンの遺伝子発現が上昇していることが確認された(図5)。

そこでFAP細胞由来のフォリスタチンの役割についてFAP細胞特異的にフォリスタチン遺伝子(Fst)を欠損させたマウスにおいて骨格筋損傷からの回復過程について調べた。Fst欠損マウスでは、免疫染色において骨格筋の再生が遅れていることが確認された(図6)。フォリスタチン遺伝子欠損マウスではMyf5、MyoD、MyoGなどの筋線維の分化に係る遺

伝子群の発現が低下をしていた。さらに MyoD 陽性筋芽細胞の核の数も減少していた。以上より骨格筋再生がフォリスタチン遺伝子欠損マウスで障害されていることが判明した。さらにコラーゲンの沈着による線維化が亢進し、完全な骨格筋の再生には至らず、Col1a1、Acta2 遺伝子の発現が上昇していた。

この結果より、M2 マクロファージ除去により、FAP 細胞に発現しているフォリスタチンの発現が亢進し骨格筋の再生を促すとともに、FAP 細胞自身が線維化することを抑制し健康的な骨格筋再生を促すことが判明した。

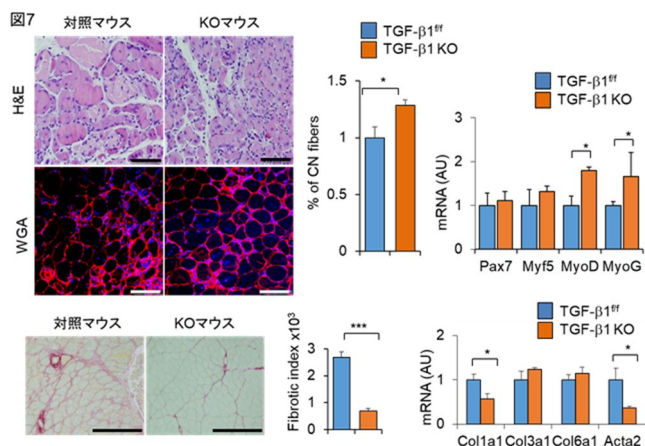


図7 M2 マクロファージ特異的に TGF β 1 を欠損すると回復が促進される

筋の再生に関わる転写因子群(MyoD、MyoG)の発現が亢進していた。さらに、線維化のマーカーも低下し、健康的な再生に M2 マクロファージの TGF シグナルの抑制は必須であることが判明した。

まとめると、通常の状態では M2 マクロファージは FAP 細胞の活性化を抑制している。骨格筋損傷が起こると初期の炎症細胞の浸潤後に M2 マクロファージが増加するが、この M2 マクロファージは TGF 1 を介して、FAP 細胞の活性化を抑制している(図 8)。従って、M2 マクロファージを除去すると FAP 細胞は活性化しフォリスタチン遺伝子の発現が上昇することとなる。フォリスタチンは、筋線維への分化を抑えるマイオスタチンや TGF の作用を抑制し、骨格筋の再生が促進されることとなる。また、FAP 細胞由来のフォリスタチンは FAP 細胞自身が線維化に関与する筋線維芽細胞に変化することを抑制し「健康な骨格筋」の再生に寄与する。

本研究は、Nat. Commun. 13: 7058, 2022 に掲載された。

次に M2 マクロファージがどのように FAP 細胞の機能を調整しているかについて検討した。脂肪組織では、M2 マクロファージが TGF を介して間葉系幹細胞由来の細胞の増殖・分化を調節していることを明らかにしてきた。FAP 細胞も間葉系幹細胞由来であるため、M2 マクロファージ由来の TGF 1 が調節しているのではないかと考えた。実際、M2 マクロファージ除去マウスにおいて TGF 1 陽性細胞や p27 陽性細胞の数は減少していた。

そこで M2 マクロファージ特異的 TGF 1 欠損マウスを作製し、骨格筋損傷からの影響を検討した。すると損傷からの回復が促進されていることが判明した(図 7)。遺伝子発現でも、骨格

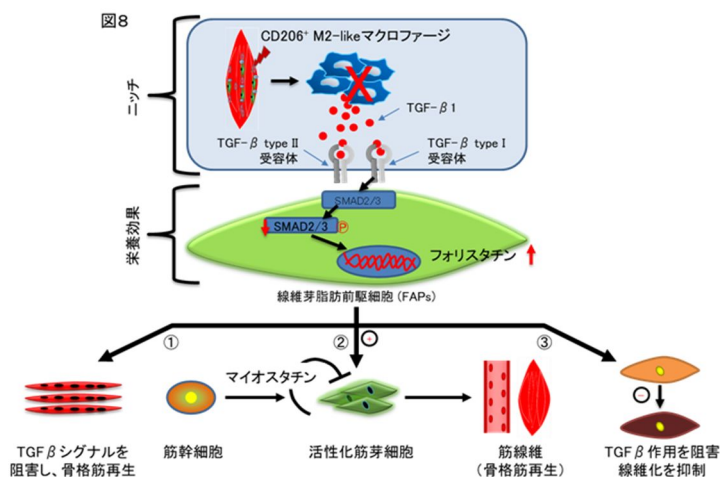


図8 M2 マクロファージの除去が骨格筋再生を促進する機序

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Watanabe Yoshiyuki, Fujisaka Shiho, Ikeda Kazutaka, Ishikawa Masaki, Yamada Takahiro, Nawaz Allah, Kado Tomonobu, Kuwano Takahide, Nishimura Ayumi, Bilal Muhammad, Liu Jianhui, Yagi Kunimasa, Hase Koji, Tobe Kazuyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Gut microbiota, determined by dietary nutrients, drive modification of the plasma lipid profile and insulin resistance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102445 ~ 102445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102445	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 Koizumi Keiichi, Oku Makito, Hayashi Shusaku, Inujima Akiko, Shibahara Naotoshi, Chen Luonan, Igarashi Yoshiko, Tobe Kazuyuki, Saito Shigeru, Kadowaki Makoto, Aihara Kazuyuki	4. 巻 2021
2. 論文標題 Corrigendum to “Suppression of Dynamical Network Biomarker Signals at the Predisease State (Mibyō) before Metabolic Syndrome in Mice by a Traditional Japanese Medicine (Kampo Formula) Bofutsushosan”	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/9760307	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 Nakamura Ichiro, Maegawa Hiroshi, Tobe Kazuyuki, Uno Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Safety and Effectiveness of Ipragliflozin in Elderly Versus Non-elderly Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Subgroup Analysis of STELLA-LONG?TERM	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 1359 ~ 1378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-021-01042-w	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 HAYASHI KANA, TOKUI KOTARO, INOMATA MINEHIKO, AZECHI KENJI, MIZUSHIMA ISAMI, TAKATA NAOKI, TAKA CHIHIRO, OKAZAWA SEISUKE, KAMBARA KENTA, IMANISHI SHINGO, MIWA TOSHIRO, HAYASHI RYUJI, MATSUI SHOKO, NOMURA SATOSHI, TOBE KAZUYUKI	4. 巻 35
2. 論文標題 Case Series of Pleomorphic Carcinoma of the Lung Treated With Immune Checkpoint Inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1687 ~ 1692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12428	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 Imamura M, Takahashi A, Matsunami M, Horikoshi M, Iwata M, Araki S, Toyoda M, Susarla G, Ahn J, Park Kyu H, Kong J, Moon S, Sobrin L, Yamauchi T, Tobe K, Maegawa H, Kadowaki T, Maeda S, International Diabetic Retinopathy and Genetics Consortium (iDRAGON)	4. 巻 30
2. 論文標題 Genome-wide association studies identify two novel loci conferring susceptibility to diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 716 ~ 726
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab044	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 Nakamura Ichiro, Maegawa Hiroshi, Tobe Kazuyuki, Uno Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Correction to: Safety and Effectiveness of Ipragliflozin in Elderly Versus Non-elderly Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Subgroup Analysis of STELLA-LONG TERM	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 1765 ~ 1768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-021-01073-3	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 INOMATA MINEHIKO, TAKATA NAOKI, MIZUSHIMA ISAMI, AZECHI KENJI, HAYASHI KANA, TOKUI KOTARO, TAKA CHIHIRO, OKAZAWA SEISUKE, KAMBARA KENTA, IMANISHI SHINGO, MIWA TOSHIRO, HAYASHI RYUJI, MATSUI SHOKO, TOBE KAZUYUKI	4. 巻 1
2. 論文標題 Immune Checkpoint Inhibitor for Non-small Cell Lung Cancer With Negative or Low Tumor PD-L1 Expression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis	6. 最初と最後の頁 173 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cdp.10023	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 Nakamura Ichiro, Maegawa Hiroshi, Tobe Kazuyuki, Uno Satoshi	4. 巻 38
2. 論文標題 Correction to: Safety and Effectiveness of Ipragliflozin for Type 2 Diabetes in Japan: 12-Month Interim Results of the STELLA-LONG TERM Post-Marketing Surveillance Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advances in Therapy	6. 最初と最後の頁 4599 ~ 4601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12325-021-01813-8	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 Tobe K, Maegawa H, Nakamura I, Uno S.	4. 巻 68
2. 論文標題 Effect of ipragliflozin on liver function in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: subgroup analysis of a 3-year post-marketing surveillance study (STELLA-LONG TERM).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 905-918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj	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 Yamaguchi Satoshi, Hamana Hiroshi, Shitaoka Kiyomi, Sukegawa Kenta, Nagata Takuya, Hayee Abdul, Kobayashi Eiji, Ozawa Tatsuhiko, Fujii Tsutomu, Muraguchi Atsushi, Tobe Kazuyuki, Kishi Hiroyuki	4. 巻 51
2. 論文標題 TCR function analysis using a novel system reveals the multiple unconventional tumor reactive T cells in human breast cancer infiltrating lymphocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 2306 ~ 2316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.202049070	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 Yagi Kunimasa, Nagata Yoshiki, Yamagami Takashi, Chujo Daisuke, Kamigishi Miki, Yokoyama Nakagawa Maki, Shikata Masataka, Enkaku Asako, Takikawa Nishida Akiko, Honoki Hisae, Fujisaka Shiho, Origasa Hideki, Tobe Kazuyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 High prevalence of fragmented QRS on electrocardiography in Japanese patients with diabetes irrespective of metabolic syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1680 ~ 1688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13524	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 Bilal Muhammad, Nawaz Allah, Kado Tomonobu, Aslam Muhammad Rahil, Igarashi Yoshiko, Nishimura Ayumi, Watanabe Yoshiyuki, Kuwano Takahide, Liu Jianhui, Miwa Hiroyuki, Era Takumi, Ikuta Koichi, Imura Johji, Yagi Kunimasa, Nakagawa Takashi, Fujisaka Shiho, Tobe Kazuyuki	4. 巻 54
2. 論文標題 Fate of adipocyte progenitors during adipogenesis in mice fed a high-fat diet	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Metabolism	6. 最初と最後の頁 101328 ~ 101328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2021.101328	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 Chujo Daisuke, Kawabe Akitsu, Matsushita Maya, Tsutsumi Chiharu, Haseda Fumitaka, Imagawa Akihisa, Hanafusa Toshiaki, Ueki Kohjiro, Kajio Hiroshi, Yagi Kunimasa, Tobe Kazuyuki, Shimoda Masayuki	4. 巻 233
2. 論文標題 Fulminant type 1 diabetes patients display high frequencies of IGRP-specific type 1 CD8+ T cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 108893 ~ 108893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2021.108893	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 Nawaz Allah, Nishida Y, Takikawa A, Fujisaka S, Kado T, Aminuddin A, Bilal Muhammad, Jeelani Ishtiaq, Aslam Muhammad Rahil, Nishimura A, Kuwano T, Watanabe Y, Igarashi Y, Okabe K, Ahmed S, Manzoor Azhar, Usui I, Yagi K, Nakagawa T, Tobe K	4. 巻 13
2. 論文標題 Astaxanthin, a Marine Carotenoid, Maintains the Tolerance and Integrity of Adipose Tissue and Contributes to Its Healthy Functions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 4374 ~ 4374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13124374	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 Kadowaki Takashi, Isendahl Joakim, Khalid Usman, Lee Sang Yeoup, Nishida Tomoyuki, Ogawa Wataru, Tobe Kazuyuki, Yamauchi Toshimasa, Lim Soo	4. 巻 10
2. 論文標題 Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Lancet Diabetes & Endocrinology	6. 最初と最後の頁 193 ~ 206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2213-8587(22)00008-0	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 Yagi Kunimasa, Imamura Teruhiko, Tada Hayato, Liu Jianhui, Miyamoto Yukiko, Ohbatake Azusa, Ito Naoko, Shikata Masataka, Enkaku Asako, Takikawa Akiko, Honoki Hisae, Fujisaka Shiho, Chujo Daisuke, Origasa Hideki, Kinugawa Koichiro, Tobe Kazuyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Fragmented QRS on electrocardiography as a predictor for diastolic cardiac dysfunction in type2 diabetes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13759	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 Ishibashi Riko, Furusawa Yukihiro, Honda Hiroe, Watanabe Yasuharu, Fujisaka Shiho, Nishikawa Miyu, Ikushiro Shinichi, Kurihara Shin, Tabuchi Yoshiaki, Tobe Kazuyuki, Takatsu Kiyoshi, Nagai Yoshinori	4. 巻 -
2. 論文標題 Isoliquiritigenin Attenuates Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Syndrome by Modifying Gut Bacteria Composition in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Nutrition & Food Research	6. 最初と最後の頁 2101119 ~ 2101119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mnfr.202101119	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 Shinoda Koichiro, Okumura Maiko, Yamaguchi Satoshi, Matsui Atsushi, Tsuda Reina, Hounoki Hiroyuki, Suzuki Shigeaki, Tobe Kazuyuki	4. 巻 61
2. 論文標題 A Comparison of Line Blots, Enzyme-linked Immunosorbent, and RNA-immunoprecipitation Assays of Antisynthetase Antibodies in Serum Samples from 44 Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 313 ~ 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7824-21	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 Kuwano Takahide, Izumi Hironori, Aslam Muhammad Rahil, Igarashi Yoshiko, Bilal Muhammad, Nishimura Ayumi, Watanabe Yoshiyuki, Nawaz Allah, Kado Tomonobu, Ikuta Koichi, Yamamoto Seiji, Sasahara Masakiyo, Fujisaka Shiho, Yagi Kunimasa, Mori Hisashi, Tobe Kazuyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Generation and characterization of a Meflin-CreERT2 transgenic line for lineage tracing in white adipose tissue	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0248267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0248267	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 Nishida Yasuhiro, Nawaz Allah, Kado Tomonobu, Takikawa Akiko, Igarashi Yoshiko, Onogi Yasuhiro, Wada Tsutomu, Sasaoka Toshiyasu, Yamamoto Seiji, Sasahara Masakiyo, Imura Johji, Tokuyama Kumpei, Usui Isao, Nakagawa Takashi, Fujisaka Shiho, Kunimasa Yagi, Tobe Kazuyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Astaxanthin stimulates mitochondrial biogenesis in insulin resistant muscle via activation of AMPK pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle	6. 最初と最後の頁 241 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.12530	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 Okabe Keisuke, Nawaz Allah, Nishida Yasuhiro, Yaku Keisuke, Usui Isao, Tobe Kazuyuki, Nakagawa Takashi	4. 巻 8
2. 論文標題 NAD+ Metabolism Regulates Preadipocyte Differentiation by Enhancing -Ketoglutarate-Mediated Histone H3K9 Demethylation at the PPAR Promoter	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 586179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2020.586179	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32件(うち招待講演 2件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 猪又峰彦, 水島伊佐美, 畦地健司, 高田巨樹, 林 加奈, 徳井宏太郎, 高 千紘, 岡澤成祐, 神原健太, 今西信悟, 三輪敏郎, 林 龍二, 松井祥子, 戸邊一之.
2. 発表標題 EGFR遺伝子変異陽性例におけるPD-L1とPFS・T790M遺伝子変異検出割合との関連. (Association of tumor PD-L1 expression with the T790M mutation and progression-free survival in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer receiving EGFR-TKI therapy.).
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野瀬崇文, 朴木博幸, 岡田幾磨, 山崎美帆, 浅野諒子, 木戸敏喜, 津田玲奈, 篠田晃一郎, 戸邊一之.
2. 発表標題 サイトメガロウイルス腸炎を契機に発症したIgA血管炎およびネフローゼ症候群の一例.
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎美帆, 小野瀬崇文, 浅野諒子, 木戸敏喜, 津田玲奈, 朴木博幸, 篠田晃一郎, 戸邊一之.
2. 発表標題 巨大な解離性大動脈瘤を伴う巨細胞性動脈炎の一例.
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田幾磨, 朴木博幸, 小野瀬崇文, 山崎美帆, 浅野諒子, 木戸敏喜, 津田玲奈, 篠田晃一郎, 戸邊一之.
2. 発表標題 SLEに二次性血栓性血小板減少性紫斑病を合併した1例.
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木戸敏喜, 篠田晃一郎, 四十万谷朱里, 川高正聖, 杉下尚徳, 浅野諒子, 津田玲奈, 朴木博幸, 戸邊一之.
2. 発表標題 多発性筋炎・皮膚筋炎: ケースプレゼンテーション 紅皮症で発症した抗SAE抗体陽性皮膚筋炎の一例.
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsui S, Okazawa S, Tokui K, Azechi K, Takata N, Hayashi K, Taka C, Imanishi S, Kambara K, Inomata M, Tobe K.
2. 発表標題 Malignancies concomitant with IgG4-related respiratory disease.
3. 学会等名 American Thoracic Society 2021 International Conference
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸邊一之.
2. 発表標題 合同企画への期待.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸邊一之.
2. 発表標題 日々の診療での気付きから新しい糖尿病学を切り拓く.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村 歩, 角 朝信, アラー ナワズ, ムハンマド ビラール, 桑野剛英, 渡辺善之, アスラム ラヒール, 劉 建輝, 藤坂志帆, 八木邦公, 生田宏一, 戸邊一之.
2. 発表標題 肥満による脂肪組織常在性マクロファージの極性変化.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑野剛英, 五十嵐喜子, アラーナワズ, ムハンマド ラヒール アスラム, ムハンマド ビラール, 西村 歩, 渡辺善之, 角 朝信, 藤坂志帆, 八木邦公, 戸邊一之.
2. 発表標題 脂肪組織におけるマクロファージ、前駆脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩田 実, 加村 裕, 朴木久恵, 石木 学, 八木邦公, 戸邊一之.
2. 発表標題 血中アミロイドA(SAA)は糖尿病腎症と関連する.
3. 学会等名 第65回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 四方雅隆, 八木邦公, 山上孝司, 戸邊一之, 永田義毅.
2. 発表標題 富山県における糖尿病糖尿病および脂質異常症の調査結果.
3. 学会等名 第66回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Muhammad Bilal*, Allah Nawaz, 角 朝信, 五十嵐喜子, Muhammad Rahil Aslam, 渡邊善之, 西村 歩, 桑野剛英, 劉 建輝, 藤坂志帆, 八木邦公, 戸邊一之.
2. 発表標題 Fate of adipocyte progenitors during adipogenesis upon high fat diet feeding.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村 歩, 角 朝信, 渡邊善之, 桑野剛英, Muhammad Bilal, Muhammad Rahil Aslam, Allah Nawaz, 劉 建輝, 石本喜子, 藤坂志帆, 八木邦公, 戸邊一之.
2. 発表標題 高脂肪食負荷により脂肪組織常在性マクロファージは脂質関連マクロファージへ変化する.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角 朝信, 西村 歩, Allah Nawaz, Muhammad Bilal, 桑野剛英, 渡邊善之, Muhammad Rahil Aslam, 藤坂志帆, 八木邦公, 戸邊一之.
2. 発表標題 肥満による発癌促進と免疫細胞の関連.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 朴木久恵, 藤坂志帆, 上岸未樹, 横山茉貴, 四方雅隆, 圓角麻子, 瀧川章子, 中條大輔, 八木邦公, 戸邊一之.
2. 発表標題 富山県民のメタボリック症候群の生活習慣の実態調査.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 圓角麻子*, 中條大輔, 上岸未樹, 横山茉貴, 四方雅隆, 瀧川章子, 朴木久恵, 藤坂志帆, 八木邦公, 戸邊一之.
2. 発表標題 2型糖尿病における入院治療による内因性インスリン分泌回復能に影響を与える因子の検討.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山茉貴, 四方雅隆, 上岸未樹, 圓角麻子, 瀧川章子, 朴木久恵, 藤坂志帆, 中條大輔, 八木邦公, 戸邊一之.
2. 発表標題 過去に体重増加のあった非肥満2型糖尿病患者におけるインスリン必要性の検討.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上岸未樹, 中條大輔, 圓角麻子, 横山茉貴, 四方雅隆, 瀧川章子, 朴木久恵, 藤坂志帆, 八木邦公, 戸邊一之.
2. 発表標題 2型糖尿病患者の入院治療において退院時インスリン治療の要否を規定する因子の検討.
3. 学会等名 第65回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木邦公, 中條大輔, 上岸未樹, 横山茉貴, 四方雅隆, 圓角麻子, 瀧川章子, 朴木久恵, 藤坂志帆, 戸邊一之.
2. 発表標題 糖尿病における心筋拡張障害の予測指標としての心電図の断片化QRSの検討.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角 朝信, 西村 歩, Nawaz Allah, Muhammad Bilal, 桑野剛英, 渡辺善之, Muhammad Aslam Rahil, 劉 建輝, 藤坂志帆, 八木邦公, 戸邊一之.
2. 発表標題 The role of CD206+ M2-like macrophages in tumor progression.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Allah Nawaz, 角 朝信, Muhammad Bilal, 五十嵐喜子, 岡部圭介, 渡邊善之, 西村 歩, 劉 建輝, 八木邦公, 藤坂志帆, 中川 崇, 戸邊一之.
2. 発表標題 Role of immune cells(macrophages) in recovery of muscle after injury.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Allah Nawaz, 角 朝信, Muhammad Bilal, Muhammad Rahil Aslam, 五十嵐喜子, 岡部圭介, 西田康宏, 渡邊善之, 西村 歩, 桑野剛英, 八木邦公, 中川 崇, 藤坂志帆, 戸邊 一之.
2. 発表標題 Role of adipose tissue-resident macrophages in the regulation of insulin sensitivity.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸邊一之.
2. 発表標題 2型糖尿病の病態と治療戦略.
3. 学会等名 日本内科学会北陸支部第83回生涯教育講演会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田眞之介, 瀧川章子, 横山茉貴, 朴木久恵, 圓角麻子, 藤坂志帆, 中條大輔, 石木 学, 岩田 実, 八木邦公, 戸邊一之.
2. 発表標題 手術前後に75gOGTT で経過を確認できたインスリンノーマの一例.
3. 学会等名 第95回日本糖尿病協会中部地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木戸敏喜, 篠田晃一郎, 岡田幾磨, 小檜山葵, 小野瀬崇文, 川高正聖, 山崎美帆, 浅野諒子, 松井 篤, 山口智史, 津田玲奈, 朴木博幸, 戸邊一之.
2. 発表標題 当施設における抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎患者の転帰にかかわる因子についての後ろ向き研究.
3. 学会等名 第32回中部リウマチ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 篠田晃一郎, 朴木博幸, 津田玲奈, 山口智史, 松井 篤, 木戸敏喜, 浅野諒子, 川高正聖, 山崎美帆, 小野瀬崇文, 小檜山葵, 岡田幾磨, 戸邊一之.
2. 発表標題 関節リウマチに対するアバタセプト投与中の逆説性乾癬に対してトファシチニブが著効した2症例.
3. 学会等名 第32回中部リウマチ学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤坂志帆, 戸邊一之.
2. 発表標題 腸内細菌叢を介した脂質代謝が肥満、インスリン抵抗性に及ぼす影響.
3. 学会等名 第94回日本生化学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲川慎哉, 瀧川章子, 松本正大, 横山茉貴, 朴木久恵, 水島伊佐美, 高千紘, 神原健太, 八木邦公, 戸邊一之.
2. 発表標題 肺がん精査中の電解質異常を契機に診断された異所性ACTH症候群の一例.
3. 学会等名 第20回日本内分泌学会北陸支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsui S, Okazawa S, Tokui K, Kambara K, Imanishi S, Taka C, Inomata M, Komatsu M, Yamamoto H, Tobe K.
2. 発表標題 Allergy in IgG4-related disease.
3. 学会等名 The 25th Congress of the Asian pacific Society of Respirology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 猪又峰彦, 津田岳志, 鈴木健介, 松本正大, 水島伊佐美, 勢藤善大, 徳井宏太郎, 高千紘, 岡澤成祐, 神原健太, 今西信悟, 三輪敏郎, 林龍二, 松井祥子, 正木康晶, 谷口浩和, 戸邊一之
2. 発表標題 EGFR遺伝子変異陽性肺癌の免疫チェックポイント阻害剤治療効果と患者背景及びCD68陽性細胞との関係.
3. 学会等名 第62会肺癌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸邊一之
2. 発表標題 脂肪組織におけるM1/M2マクロファージと前駆脂肪細胞の相互作用によるインスリン感受性の調節
3. 学会等名 第56回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2021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
研究 分担者	角 朝信 (Kado Tomonobu) (40779021)	富山大学・附属病院・医員 (13201)	
研究 分担者	瀧川 章子 (Takikawa Akiko) (80647454)	富山大学・学術研究部医学系・助教 (13201)	

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