

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07810

研究課題名(和文)サルコペニアの新たな治療戦略確立を目指した新規筋衛星細胞分泌蛋白の機能解析

研究課題名(英文)Functional analysis of novel skeletal muscle cell-secreted protein aiming for the establishment of novel therapeutic strategies for sarcopenia

研究代表者

竹本 稔 (Takemoto, Minoru)

国際医療福祉大学・医学部・主任教授

研究者番号：60447307

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)：健康長寿を妨げる要因に加齢に伴う「サルコペニア」がある。サルコペニアは高齢者の日常生活動作を著しく低下させ、加齢に伴う骨格筋の再生力低下が関与する。骨格筋の再生には筋衛星細胞の増殖・分化が重要であり、我々は活性化した筋衛星細胞から分泌され、筋衛星細胞の増殖・分化を促進する新しい因子 R3hdm1 を同定した。本研究では、糖尿病、脂質異常症、脂肪肝、肥満患者、慢性腎臓病患者では R3hdm1 作用を阻害する自己抗体が増加していることを明らかにした。R3hdm1 の生理学的作用の阻害は生活習慣病を通じて、もしくは筋衛星細胞の増殖・分化阻害することでサルコペニアを助長する可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

昨年度は R3hdm1 に対する自己抗体が慢性腎臓病患者で増加していることを明らかにした。R3hdm1 は TGF- β 3MAPK 経路を抑制し、ポドサイトのアポトーシスを抑制する (J Mol Med (Berl). 2021)。今年度の成果により R3hdm1 抗体は糖尿病をはじめとした様々な生活習慣病で上昇していることを明らかにした。この上昇した R3hdm1 抗体は生活習慣病を通じて、もしくは直接、筋衛星細胞の増殖・分化阻害することでサルコペニアを助長する可能性がある。今後、R3hdm1 抗体に対する介入をすることで、将来のサルコペニア予防のための新たな治療法開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Age-related sarcopenia is a risk factor that hinders healthy longevity. Sarcopenia is associated with age-related declining in skeletal muscle regenerative capacity that substantially impairs daily lifestyle activities in the elderly. The proliferation and differentiation of muscle satellite cells are critical for skeletal muscle regeneration. We discovered a new protein called R3h domain containing-like (R3hdm1), which is secreted by satellite cells and promotes the proliferation and differentiation of muscle satellite cells. In this study, autoantibodies that inhibit R3hdm1 action were found to be more prevalent in patients with diabetes, dyslipidemia, fatty liver, obesity, and chronic kidney disease. Inhibiting R3hdm1's physiological action may promote sarcopenia through lifestyle-related diseases or by inhibiting the proliferation and differentiation of muscle satellite cells.

研究分野：糖尿病・代謝

キーワード：サルコペニア マイオカイン 自己抗体

1. 研究開始当初の背景

【サルコペニアは高齢化社会の克服すべき課題である】

我が国は超高齢化社会を迎えている。現代の高齢者医療の大きな課題は、高齢者が日常的に介護を必要とせず、自立した生活ができる生存期間、いわゆる健康寿命を延伸することである。加齢に伴い骨格筋が減少する現象はサルコペニアと称され、高齢者の身体活動能力を著しく低下させ、生活の質の低下や肥満、糖尿病の発症・進展にも深く関与する。DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) 法を用いて筋肉量を測定し、若者平均の 2SD 以下をサルコペニアと定義した場合、我が国においては 65 ~ 74 歳では男性の 28.1%、女性の 21.3%に、75 歳以上では男性の 46.2%、女性の 25.7%にサルコペニアが観察されたとの報告がある。加齢に伴い、骨格筋の量的な変化に加えて、質的な変化も生じ、この変化により代謝性疾患や骨格筋障害がさらに助長するといった悪循環を生み、虚弱高齢者 (frailty)を増やし、健康寿命延伸の大きな障壁となっている。このように、サルコペニアは克服すべき課題ではあるが、その発症機序の理解は不十分かつ介入方法も限られており、この分野のブレークスルーは、今後も高齢者数が増加の一途をたどる我が国における緊急の課題である。

【サルコペニアのメカニズム ~ 筋衛星細胞の再生力低下 ~】

サルコペニアの発症機序には様々な要因が関与する可能性が報告されている。骨格筋肥大を促す代表的な経路である phosphatidylinositol-3 kinase-Akt-mTOR 経路の加齢に伴う減少、タンパク質分解に関わるユビキチン-プロテアソーム経路やオートファジー経路の加齢に伴う異常、さらに近年注目されている機序として加齢に伴う骨格筋再生機能低下が挙げられる。骨格筋は優れた再生能力をもち、障害を受けても速やかに機能を回復する。この再生には筋衛星細胞が重要な役割をはたしている。筋衛星細胞は筋形質膜と基底膜の間に存在する未分化な細胞であり通常は休眠状態にあるが、障害後、活性化し増殖、分化し筋線維へと癒合する。加齢に伴い筋衛星細胞の再生能力が低下することが報告されている (Conboy IM et al. Science 2003)。この加齢に伴う衛星細胞再生能力低下には Notch-delta シグナルの低下や、WNT シグナル増強に伴う筋衛星細胞の線維芽細胞への形質転換が関与する可能性が報告されている (Brack AS et al. Science 2007)。また筋衛星細胞は活性化、増殖分裂する際に、分化した細胞と未分化な細胞といった異なる細胞に分裂する (不等細胞分裂) ことが知られており、この過程を通じて筋衛星細胞数を維持しているが、加齢状態では p38MAPK の活性化に伴い、筋衛星細胞の自己複製能力が減弱する可能性が近年報告された (Bernier JD et al. Nat Med 2014)。このように、Notch-delta シグナル、WNT シグナル、p38MAPK シグナルが加齢に伴う筋衛星細胞の再生力低下に関与し、ひいてはサルコペニアの発症・進展にも関与する可能性がある。

【筋衛星細胞発現蛋白 R3h domain containing-like (R3hdm1) の発見】

我々はこれまで腎系球体発現遺伝子の同定とその機能解析を行ってきた。この目的のため新しいマウス系球体採取方法を確立 (Takemoto M et al. Am J Pathol 2002) しマウス系球体特異的 cDNA ライブラリーや系球体特異的 cDNA マイクロアレーを作成し、新たな系球体特異的遺伝子を同定しその機能解析を行ってきた (Takemoto M et al. EMBO J 2006)。この過程で系球体特異的な遺伝子の一つとして R3hdm1 遺伝子を同定した。R3hdm1 は正常な状態では系球体に特異的に発現が観察される。機能解析を行った所、transforming growth factor beta (TGF- β) の細胞内シグナルのうち p38MAPK を阻害し、系球体構成細胞の一つで

あるポドサイトのアポトーシスや細胞老化の抑制に関与していることを明らかにした (Ishikawa T et al. 論文投稿準備中)。さらに近年のゲノムワイド関連解析にて R3hdm1 遺伝子がアジア人や日本人の 2 型糖尿病の発症に関連する候補遺伝子の一つである可能性が報告された (Nat Genet 2011、PLoS One 2013)。そこで R3hdm1 遺伝子と糖尿病との関連を検討する目的で、糖尿病を含む病的な条件における腎外組織での R3hdm1 の発現様式を検討した所、肥満 2 型糖尿病モデルマウス (db/db マウス) の骨格筋で発現が増加し、さらに骨格筋にコブラ毒であるカルジオトキシン (CTX: Cobra cardiotoxin) やグリセロールを注入し傷害すると障害前には殆ど検出されない R3hdm1 が、筋細胞の再生時期に一致して遺伝子レベル、タンパクレベルでの発現増加が観察された。さらに R3hdm1 発現細胞の同定を目的にマウス筋衛星細胞を単離し、R3hdm1 を観察した所、単離衛星細胞で発現し、さらに分化に伴ってその発現が増加することを明らかにした。

また、R3hdm1 の in vivo における役割を明らかにする目的で、R3hdm1 遺伝子ノックアウトマウス (KO) を用いて解析した所、生後 20 週の R3hdm1 KO マウスの骨格筋重量を野生型と比較した結果、大腿四頭筋、前脛骨筋、腓腹筋の重量が少なく、筋衛星細胞マーカーである Pax-7 の発現が R3hdm1 KO では野生型に比し低下していることを明らかにした。この結果は筋衛星細胞発現遺伝子 R3hdm1 が骨格筋の発達に重要であることを示唆している。

2. 研究の目的

本研究の目的は R3hdm1 を将来、サルコペニアの新たな治療に結び付けるべく、老化モデルマウスの骨格筋に対する R3hdm1 による治療介入とそのメカニズム解析と、R3hdm1 を実臨床に結び付けるために血液中 R3hdm1 濃度を測定しその臨床的意義を明らかにすることである。超高齢化社会を迎えている今、健康長寿延伸のためにもサルコペニアのメカニズムの解明と治療法の確立は急務であり、本研究の特色として以下の点が挙げられる。R3hdm1 は活性化した筋衛星細胞から分泌される新たな因子であるが、当研究室では R3hdm1 遺伝子ノックアウトマウス、特異抗体を既に作成しており、さらに R3hdm1 は分泌蛋白でもあるが、特異抗体カラムを用いて精製した蛋白を既に有していること。

腎系球体における機能解析を行ってきており、そのノウハウを骨格筋における研究にも応用できことが挙げられる。本研究は R3hdm1 という新しい分子を中心にした研究であり、これまでのサルコペニア研究とは異なり新しい切り口でサルコペニア発症機序の解明や治療応用に繋がることを期待される。

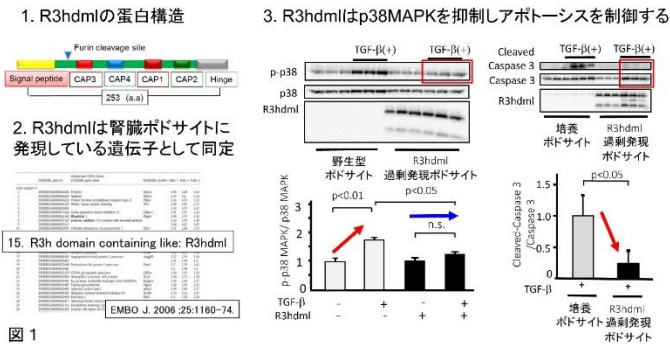
3. 研究の方法

1. R3hdm1 ノックアウトマウスの表現型を野生型マウスと比較する
2. 血中 R3hdm1 タンパク濃度を ELISA 法で、R3hdm1 自己抗体を Amplified Luminescence Proximity Homogeneous Assay (AlphaLISA) 法で測定し、臨床所見との関連を検討。

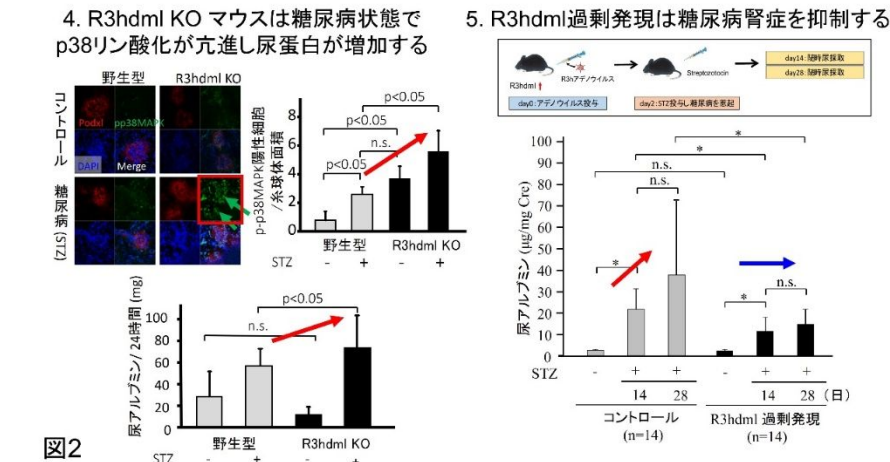
4. 研究成果

1. 糖尿病腎症における R3hdm1 の役割に関して

糖尿病腎症を含む慢性腎臓病もサルコペニアの発症・進展を促進する。R3hdm1 は当初、糸球体ポドサイト発現遺伝子として同定され、その生理学的・病理学的役割に関して検討をしてきた。その結果、今回の研究期間中に、R3hdm1 が TGF β により発現制御を受けること。R3hdm1 は TGF β による p38MAPK 活性化に伴うポドサイトのアポトーシスを抑制することを明らかにした (図 1)



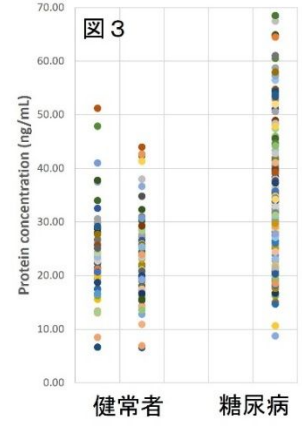
さらに糖尿病モデルマウスにおいて糸球体ポドサイトでは p38MAPK の活性化に伴い、尿中アルブミン排泄が増加するが、アデノウイルスベクターを用いて、血中 R3hdmI 濃度を高めることにより、糖尿病モデルマウスにおける尿中アルブミン排出を有意に抑制できることを明らかにした (図 2)。



以上の検討結果は J Mol Med (Berl). 2021;99(6):859-876. に報告した。

2. 糖尿病患者血中における R3hdmI 濃度

続いて、臨床検体を用いて血中 R3hdmI 濃度に関して検討を開始した。研究同意を得た (倫理審査承認番号: 国際医療福祉大学 承認番号 21-1m-037) 97 名の健常者ならびに 274 名の糖尿病患者血中 R3hdmI 濃度を ELISA 法にて検討した。その結果、健常者平均 24ng/mL 糖尿病患者平均 34 ng/dL (P value =1.43E-16) と有意に糖尿病患者で血中濃度が高値であった。(図 3)



以前我々は糖尿病モデルマウスの腎臓における R3hdmI 発現を検討したことがあり、糖尿病状態では R3hdmI の発現が増加することを報告している。R3hdmI は TGF によるポドサイトのアポトーシスを抑制することから、糖尿病状態で発現亢進している R3hdmI は疾患保護的に働いていることが予想された。

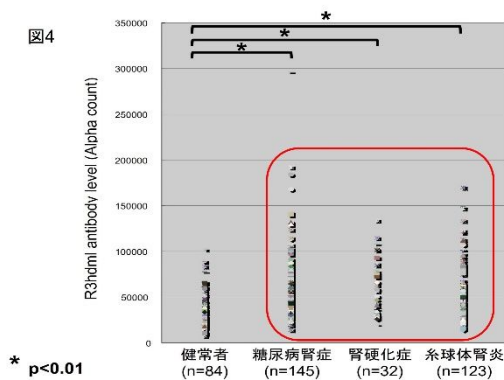
3. 血中 R3hdmI 抗体に関する検討

体内には自己免疫性疾患に関わるような自己抗体の他にも生理的役割や病原性不明のポリクローナルな自己抗体が産生されている。近年、コレステロール代謝に関わる新しい因子として PCSK9 が同定され、PCSK9 に対するモノクローナル抗体は高 LDL コレステロール血症の治療に用いられている。血液中には PCSK9 モノクローナル抗体の未使用者であっても PCSK9 に対するポリクローナル抗体が存在するが、その臨床意義は明らかでなく、この研究期間中に我々は抗 PCSK9 抗体高値の糖尿病患者は生命予後が不良なことを明らかにして報告した (Sci Rep. 2023 Apr 3;13(1):5391.)

そこで、我々は、血中 R3hdmI 抗体によって R3hdmI の機能が障害されることで、慢性腎臓病やサルコペニアが助長されるのではないかと仮説をたて、血中 R3hdmI 自己抗体の測定を開始した。

4. 慢性腎臓病患者における血中 R3hdmI 抗体濃度

血中 R3hdmI 抗体は amplified luminescence proximity homogeneous assay-linked immunosorbent assay (AlphaLISA)法にて測定した。同意取得を得た 84 名の健常者、145 名の糖尿病腎症患者、32 名の腎硬化症患者、123 名の糸球体腎炎患者における R3hdmI 抗体と測定した結果、腎臓病患者で有意に血中 R3hdmI 抗体濃度が高値であり (図 4)、慢性腎臓病患者の 30~50%で抗体陽性であった (図 5)。



	平均値	SD	平均+2SD	総数	陽性数	陽性率 (陽性数/総数)
健常者	12,959	7,401	27,761	84	5	6.0
糖尿病腎症	26,983	17,817		145	50	34.5
腎硬化症	28,822	14,566		32	16	50.0
糸球体腎炎	23,910	15,895		123	36	29.3

図5

* 健常者の平均+2SDをカットオフ値として、陽性率を算出

5. 加齢ならびに代謝関連因子と血中 R3hdmI 抗体濃度との関連

R3hdmI は骨格筋衛星細胞から分泌され骨格筋衛星細胞の増殖・分化を促す新たなタンパク質として同定した。加齢に伴って R3hdmI 濃度が低下もしくは抗 R3hdmI 抗体濃度の上昇がサルコペニアの発症・進展に関わるとの仮説を立て、それぞれの血中濃度と年齢との相関を検討した。96 名健常者 (平均年齢 56 歳 最高齢 72 歳) と 274 名の糖尿病患者 (平均 63 歳、最高齢 91 歳) で検討した結果、年齢との有意な相関は観察されなかった。

一方、健常者では抗 R3hdmI 抗体濃度は GPT ($r = 0.254$, $p = 0.12$) と相関し、糖尿病患者では抗 R3hdmI 抗体濃度は BMI ($r = 0.266$, $p < 0.001$)、GOT ($r = 0.276$, $p < 0.001$)、GPT ($r = 0.284$, $p < 0.001$)、GGT ($r = 0.230$, $p < 0.001$)、HbA1c ($r = 0.166$, $p = 0.006$)、TG ($r = 0.166$, $p = 0.006$)、HDLc ($r = -0.141$, $p = 0.021$)、UA ($r = 0.218$, $p < 0.001$) と代謝関連因子との関連が観察された。代謝関連因子の重複に伴い、血中 R3hdmI 抗体濃度が高まり、その生理学的作用が阻害されることで脂肪肝、サルコペニアなどが助長される可能性がある。今後、R3hdmI 抗体が R3hdmI の生理学的作用を抑制するのか、また R3hdmI 抗体をマウスに投与した際の骨格筋の再生遅延が生じるのかなどの研究を推進してゆく必要がある。また代謝関連因子によって R3hdmI 抗体濃度が高まるメカニズムについても検討してゆきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishikawa Takahiro, Takemoto Minoru, Akimoto Yoshihiro, Takada-Watanabe Aki, Yan Kunimasa, Sakamoto Kenichi, Maezawa Yoshiro, Suguro Miyuki, He Liqun, Tryggvason Karl, Betsholtz Christer, Yokote Koutaro	4. 巻 99
2. 論文標題 A novel podocyte protein, R3h domain containing-like, inhibits TGF- β -induced p38 MAPK and regulates the structure of podocytes and glomerular basement membrane	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 859 ~ 876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00109-021-02050-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 Ishikawa Takahiro, Takemoto Minoru, Akimoto Yoshihiro, Takada-Watanabe Aki, Yan Kunimasa, Sakamoto Kenichi, Maezawa Yoshiro, Suguro Miyuki, He Liqun, Tryggvason Karl, Betsholtz Christer, Yokote Koutaro	4. 巻 NA
2. 論文標題 A novel podocyte protein, R3h domain containing-like, inhibits TGF- β -induced p38 MAPK and regulates the structure of podocytes and glomerular basement membrane	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00109-021-02050-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 Koshizaka M, Maezawa Y, Maeda Y, Shoji M, Kato H, Kaneko H, Ishikawa T, Kinoshita D, Kobayashi K, Kawashima J, Sekiguchi A, Motegi SI, Nakagami H, Yamada Y, Tsukamoto S, Taniguchi A, Sugimoto K, Shoda Y, Hashimoto K, Yoshimura T, Suzuki D, Kuzuya M, Takemoto M, Yokote K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Time gap between the onset and diagnosis in Werner syndrome: a nationwide survey and the 2020 registry in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 24940 ~ 24956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.202441	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 Taniguchi Akira, Tanaka Yasuhito, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Tsukamoto Kazuhisa, Mori Seijiro, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020 8. Calcification in tendons associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 163 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14084	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 Tsukamoto Kazuhisa, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seijiro, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020 1. Dyslipidemia and fatty liver associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 133 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14095	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 Kubota Yoshitaka, Takemoto Minoru, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seijiro, Tsukamoto Kazuhisa, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 6. Skin ulcers associated with Werner syndrome: Prevention and non surgical and surgical treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 153 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14096	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 Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Tsukamoto Kazuhisa, Mori Seijiro, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 3. Diabetes associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 142 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14083	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 Kuzuya Masafumi, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei Ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seijiro, Tsukamoto Kazuhisa, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 2. Sarcopenia associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 139 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14076	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 Mori Seijiro, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Toshibumi, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Tsukamoto Kazuhisa, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 4. Osteoporosis associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 146 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14078	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 Motegi Sei ichiro, Takemoto Minoru, Taniguchi Toshibumi, Kubota Yoshitaka, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seijiro, Tsukamoto Kazuhisa, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020. 7. Skin ulcer associated with Werner syndrome: Dermatological treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 160 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14077	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 Taniguchi Toshibumi, Takemoto Minoru, Kubota Yoshitaka, Motegi Sei ichiro, Taniguchi Akira, Nakagami Hironori, Maezawa Yoshiro, Koshizaka Masaya, Kato Hisaya, Mori Seijiro, Tsukamoto Kazuhisa, Kuzuya Masafumi, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Management guideline for Werner syndrome 2020.5. Infection associated with Werner syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 150 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14073	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 Takemoto Minoru, Yokote Koutaro	4. 巻 21
2. 論文標題 Preface to Management guideline for Werner syndrome 2020	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 131 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14074	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 Koshizaka Masaya, Ishikawa Ko, Ishibashi Ryoichi, Takahashi Sho, Sakamoto Kenichi, Yokoh Hidetaka, Baba Yusuke, Ide Shintaro, Ide Kana, Ishikawa Takahiro, Onishi Shunichiro, Kobayashi Kazuki, Takemoto Minoru, Horikoshi Takuro, Shimofusa Ryota, Maezawa Yoshio, Yokote Koutaro	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparison of Visceral Fat Reduction by Ipragliflozin and Metformin in Elderly Type 2 Diabetes Patients: Sub-Analysis of a Randomized-Controlled Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 183 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-020-00949-0	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 Li SY, Yoshida Y, Kobayashi E, Adachi A, Hirono S, Matsutani T, Mine S, Machida T, Ohno M, Nishi E, Maezawa Y, Takemoto M, Yokote K, Kitamura K, Sumazaki M, Ito M, Shimada H, Takizawa H, Kashiwado K, Tomiyoshi G, Shinmen N, Nakamura R, Kuroda H, Zhang XM, Wang H, Goto K, Iwadate Y, Hiwasa T.	4. 巻 NA
2. 論文標題 Association between serum anti-ASXL2 antibody levels and acute ischemic stroke, acute myocardial infarction, diabetes mellitus, chronic kidney disease and digestive organ cancer, and their possible association with atherosclerosis and hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2020.4690	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 Sumazaki M, Shimada H, Ito M, Shiratori F, Kobayashi E, Yoshida Y, Adachi A et al.	4. 巻 111
2. 論文標題 Serum anti LRPAP1 is a common biomarker for digestive organ cancers and atherosclerotic diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4453 ~ 4464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14652	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 Yoshida Y, Zhang XM, Wang H, Machida T, Mine S, Kobayashi E, Adachi A, Matsutani T, Kamitsukasa I, Wada T, Aotsuka A, Iwase K, Tomiyoshi G, Nakamura R, Shinmen N, Kuroda H, Takizawa H, Kashiwado K, Shin H, Akaogi Y, Shimada J, Nishi E, Ohno M, Takemoto M, Yokote K, Kitamura K, Iwadate Y, Hiwasa T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Elevated levels of autoantibodies against DNAJC2 in sera of patients with atherosclerotic diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e04661 ~ e04661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e04661	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 Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Maezawa Y, Sakamoto K, Uchida D et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of ipragliflozin versus metformin in combination with sitagliptin on bone and muscle in Japanese patients with type2 diabetes mellitus: Subanalysis of a prospective, randomized, controlled study (PRIME V study)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 200 ~ 206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13340	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0件

〔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
---------	---------