

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08913

研究課題名（和文）脂肪酸結合タンパクファミリーの細胞外作用の解明と臨床応用

研究課題名（英文）Elucidation of intracellular actions of fatty acid-binding protein family and application to clinical therapies

研究代表者

古橋 真人（Furuhashi, Masato）

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：20563852

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：脂肪酸結合タンパク（FABP）ファミリーのうち、脂肪細胞、マクロファージおよび一部の血管内皮細胞に発現する脂肪酸結合タンパク4（FABP4）が分泌され、生理活性物質として結合する脂肪酸依存性および非依存性の作用があり、さまざまな病態と関連することを明らかにした。また、疫学サンプルを用いた検討から、心血管死との関連を見出した。さらに他のFABP種の各種細胞での発現・分泌の有無も確認し、病態との関連についても検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メタボリックシンドロームを含む各種心血管・腎・代謝疾患やその他の様々な病態と関連するFABP4をターゲットとする新たな治療戦略につながる可能性がある。FABP4に対する中和抗体薬、FABP4受容体に対する拮抗薬、FABP4の脂肪酸結合の親和性を変化させる薬剤、FABP4の細胞内取り込み阻害薬、FABP4もしくはFABP4受容体に対するワクチン療法などが期待される。さらに他のFABPファミリーの血中での生理的意義や病理的意義をさらにを解明することにより、新たな診断や治療のターゲットになる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The present study demonstrated that fatty acid-binding protein 4 (FABP4), expressed in adipocytes, macrophages and a kind of endothelial cells, plays significant roles in several aspects of cardiovascular and metabolic diseases. Epidemiological study showed that FABP4 level was independently associated with cardiovascular death. Furthermore, we investigated expression and secretion of other FABPs in the family.

研究分野：心血管・代謝疾患

キーワード：脂肪酸結合タンパク

1. 研究開始当初の背景

脂肪酸結合タンパク (Fatty Acid-Binding Protein: FABP) は長鎖脂肪酸やエイコサノイドなどの疎水性リガンドと結合する約 130 個のアミノ酸から構成される分子量約 14-15 kDa の可溶性タンパク質である。FABP は脂肪酸輸送のみならず、細胞増殖や分化など細胞機能の調節において重要な機能を果たしている可能性が示唆されている。FABP にはこれまでに 9 つのアイソフォームが同定され、*in vitro* の検討から FABP は細胞内への脂肪酸の取り込みや酸化および脂肪酸の細胞内輸送の促進に関与すると推測されている (Furuhashi M, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2008)。

FABP4 (A-FABP/aP2) は脂肪細胞に高発現しており、脂肪組織における全可溶性タンパクの 1-数% を占める。脂肪細胞の他に FABP4 がマクロファージにも発現 (脂肪細胞の約 1/10,000) している。FABP4 欠損マウスを用いた検討から、FABP4 はインスリン抵抗性および動脈硬化の形成に重要な役割を果たすことが示されている (Furuhashi M, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2008; Furuhashi M, et al. *Clin Med Insights Cardiol* 2014; Furuhashi M. *J Atheroscler Thromb* 2019)。我々は、骨髄移植や共培養実験から FABP4 が脂肪細胞とマクロファージの両者で代謝および炎症反応をつかさどり、相互作用してインスリン抵抗性および動脈硬化に関連することを見いだした (Furuhashi M, et al. *J Clin Invest* 2008)。さらに、製薬会社との共同研究で小分子の FABP4 特異的阻害薬を開発し、新規カテゴリーの治療薬としてマウスにおいて糖尿病および動脈硬化を改善させることを明らかにした (Furuhashi M, et al. *Nature* 2007)。

FABP4 はアミノ酸配列上明らかなシグナルペプチドを持たないため、非分泌タンパク質と考えられていたが、最近我々は脂肪分解とともに非古典的経路を介して脂肪細胞から分泌されることを明らかにし (Mita T, Furuhashi M, et al. *Obesity* 2015)、FABP4 が新規のアディポカインとしてインスリン抵抗性 (Cao H, *Cell Metab* 2013) や動脈硬化 (Furuhashi M, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016) を惹起することを初めて見いだした。臨床的な意義として、当教室で約 45 年間継続している端野・壮瞥町研究のサンプルや臨床検体を用いて検討したところ、FABP4 濃度がインスリン抵抗性 (Ishimura S, Furuhashi M, et al. *PLoS One* 2013)、高血圧 (Ota H, Furuhashi M, et al. *Am J Hypertens* 2012)、脂質異常症 (Furuhashi M, et al. *Am J Cardiol* 2016)、左室拡張能障害 (Fuseya T, Furuhashi M, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2014)、動脈硬化 (Furuhashi M, et al. *Circ J* 2018)、心血管イベントの予後 (Furuhashi M, et al. *PLoS One* 2011) と関連することを明らかにした。また、薬剤による影響として、各種のアングiotenシン II 受容体拮抗薬 (Furuhashi M et al. *Hypertens Res* 2015)、EPA/DHA 製剤 (Furuhashi M, et al. *Lipids Health Dis* 2016)、DPP-4 阻害薬 (Furuhashi M, et al. *J Lipid Res* 2015)、SGLT2 阻害薬 (Furuhashi M, et al. *PLoS One* 2016) による FABP4 濃度への影響について報告した。

さらに、細胞老化や血管傷害などにより血管内皮細胞に FABP4 が異所性に誘導され、内皮機能障害や新生内膜形成と関連することが示した (Fuseya T, Furuhashi M, et al. *J Am Heart Assoc* 2017)。また、ヒト腎組織での検討において、障害された糸球体の血管内皮細胞に FABP4 が異所性に発現することを初めて見出し (Tanaka M, Furuhashi M, et al. *Nephron Clin Pract* 2014)、糸球体 FABP4 発現量や尿中 FABP4 排泄量が尿蛋白や腎予後に関わることを報告した (Okazaki Y, Furuhashi M, et al. *PLoS One* 2014; 特開 2017-003529)。これらの所見から、脂肪組織や血管内皮細胞から局所で分泌された FABP4 の生理活性が示唆されたが、分泌型 FABP4 に対する受容体の存在や細胞内シグナル伝達機構については明らかにされていない。

一方、組織特異的に発現している FABP は、種々の病態や細胞・組織の損傷などにより細胞へ分泌 / 漏出することが知られ、既に尿中 FABP1 (L-FABP) 濃度は尿細管間質障害マーカー、血中 FABP3 (H-FABP) 濃度が心筋梗塞や心不全の心筋傷害マーカーとして臨床応用されているが、通常状態における血中 FABP ファミリーの生理学的意義については不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、FABP4 の受容体検索を含めた FABP ファミリーの血中での生理的意義および分泌の有無とその機構について、包括的に解明して各種疾患の新規診断・治療法に応用することである。

3. 研究の方法

血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、脂肪細胞、マクロファージなどの細胞に FABP ファミリーのリコンビナントを投与して、RNA-seq、遺伝子発現、メタボローム、受容体ライブラリーによるスクリーニングアッセイを行った。また、当教室で約 45 年間継続している疫学調査 (端野・壮瞥町研究) や臨床のサンプルを用いて、各 FABP ファミリーの血中濃度と各種病態との関連を検討した。

4. 研究成果

- (1) ヒト脂肪組織由来幹細胞を含む各種細胞にリコンビナント FABP4 を外因性に投与し、RNA-seq を行い、蛋白~蛋白相互作用カスケード解析から様々な転写因子および各種キナーゼとの相互作用を確認した。
- (2) ヒト脂肪組織由来幹細胞を含む各種細胞にリコンビナント FABP4 を外因性に投与し、メタボローム解析を行い、様々な細胞内メタボライトの変化が確認され、FABP4 が脂肪細胞由来の生理活性物質であるアディポカインとして働くことが確認された。
- (3) リコンビナント FABP4 に対する各種脂肪酸(パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、 α リノレイン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸)に対する脂肪酸結合親和性を 1,8 ANS を用いて行ったところ、通常状態では脂肪酸結合親和性は必須脂肪酸で、多価不飽和脂肪酸であるリノール酸や α リノレイン酸に親和性が高く、飽和脂肪酸であるパルミチン酸とは親和性が低かった。また、酸化ストレスを模倣するフリーラジカルジェネレーターである AAPH の存在下ではパルミチン酸以外の脂肪酸は Kd 値が上昇し、親和性が相対的に低くなったが、パルミチン酸との Kd 値は変化がなかった。他の FABP の脂肪酸結合親和性も比較検討し、感受性の違いを確認した。
- (4) リコンビナント FABP4 を各種細胞に投与して、炎症関連分子の変化を確認した。
- (5) 受容体スクリーニングアッセイを行い、既存およびオーファン受容体のなかから FABP4 がリガンドになる可能性にあるものを確認した。
- (6) 各種臓器由来の細胞から臓器特異的 FABP ファミリーの発現・分泌の有無を確認した。
- (7) 疫学調査(端野・壮瞥町研究)で FABP4 濃度を測定し、12 年間のフォロー期間中の心血管死と関連することを見出した。
- (8) ヒトの心臓手術時に採取した心外膜脂肪組織や血管周囲脂肪組織の検討から FABP4 の発現を確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 35件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 27件）

1. 著者名 Furuhashi Masato, Sakuma Ichiro, Morimoto Takeshi, Higashiura Yukimura, Sakai Akiko, Matsumoto Megumi, Sakuma Mio, Shimabukuro Michio, Nomiya Takashi, Arasaki Osamu, Node Koichi, Ueda Shinichiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Differential Effects of DPP-4 Inhibitors, Anagliptin and Sitagliptin, on PCSK9 Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus who are Receiving Statin Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 24～37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.58396	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 Hikage Fumihito, Furuhashi Masato, Ida Yosuke, Ohguro Hiroshi, Watanabe Megumi, Suzuki Soma, Itoh Kaku	4. 巻 16
2. 論文標題 Fatty acid-binding protein 4 is an independent factor in the pathogenesis of retinal vein occlusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0245763
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0245763	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 Saito Norie, Furuhashi Masato, Koyama Masayuki, Higashiura Yukimura, Akasaka Hiroshi, Tanaka Marenao, Moniwa Norihito, Ohnishi Hirofumi, Saitoh Shigeyuki, Ura Nobuyuki, Shimamoto Kazuaki, Miura Tetsuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Elevated circulating FABP4 concentration predicts cardiovascular death in a general population: a 12-year prospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4008
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-83494-5	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 Nishikawa Ryo, Furuhashi Masato, Hori Mika, Ogura Masatsune, Harada-Shiba Mariko, Okada Takeshi, Koseki Masahiro, Kujiraoka Takeshi, Hattori Hiroaki, Ito Ryosuke, Muranaka Atsuko, Kokubu Nobuaki, Miura Tetsuji	4. 巻 29
2. 論文標題 A Resuscitated Case of Acute Myocardial Infarction with both Familial Hypercholesterolemia Phenotype Caused by Possibly Oligogenic Variants of the <i>PCSK9</i> and <i>ABCG5</i> Genes and Type I CD36 Deficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 551-557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.58909	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 Mikami Takuma, Furuhashi Masato, Sakai Akiko, Numaguchi Ryosuke, Harada Ryo, Naraoka Syuichi, Kamada Takeshi, Higashiura Yukimura, Tanaka Marenao, Ohori Shunsuke, Sakurada Taku, Nakamura Masanori, Iba Yutaka, Fukada Joji, Miura Tetsuji, Kawaharada Nobuyoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Antiatherosclerotic Phenotype of Perivascular Adipose Tissue Surrounding the Saphenous Vein in Coronary Artery Bypass Grafting	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e018905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.018905	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 Takahashi Satoko, Tanaka Marenao, Furuhashi Masato, Moniwa Norihito, Koyama Masayuki, Higashiura Yukimura, Osanami Arata, Gocho Yufu, Ohnishi Hirofumi, Numata Keita, Hisasue Takashi, Hanawa Nagisa, Miura Tetsuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Fatty liver index is independently associated with deterioration of renal function during a 10-year period in healthy subjects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88025-w	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 Itoh Kaku, Furuhashi Masato, Ida Yosuke, Ohguro Hiroshi, Watanabe Megumi, Suzuki Soma, Hikage Fumihito	4. 巻 11
2. 論文標題 Detection of significantly high vitreous concentrations of fatty acid-binding protein 4 in patients with proliferative diabetic retinopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-91857-1	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 Furuhashi Masato, Higashiura Yukimura, Koyama Masayuki, Tanaka Marenao, Murase Takayo, Nakamura Takashi, Akari Seigo, Sakai Akiko, Mori Kazuma, Ohnishi Hirofumi, Saitoh Shigeyuki, Shimamoto Kazuaki, Miura Tetsuji	4. 巻 44
2. 論文標題 Independent association of plasma xanthine oxidoreductase activity with hypertension in nondiabetic subjects not using medication	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1213 ~ 1220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00679-1	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 Higashiura Yukimura, Furuhashi Masato, Tanaka Marenao, Takahashi Satoko, Koyama Masayuki, Ohnishi Hirofumi, Numata Keita, Hisasue Takashi, Hanawa Nagisa, Moniwa Norihito, Tsuchihashi Kazufumi, Miura Tetsuji	4. 巻 11
2. 論文標題 High level of fatty liver index predicts new onset of diabetes mellitus during a 10-year period in healthy subjects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92292-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 Miyamori Daisuke, Tanaka Marenao, Furuhashi Masato, Ohnishi Hirofumi, Koyama Masayuki, Osanami Arata, Higashiura Yukimura, Numata Keita, Hisasue Takashi, Hanawa Nagisa, Moniwa Norihito, Miura Tetsuji	4. 巻 68
2. 論文標題 Prediction of new onset of diabetes mellitus during a 10-year period by using a combination of levels of alanine aminotransferase and -glutamyl transferase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1391 ~ 1402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0823	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 Higashiura Yukimura, Furuhashi Masato, Tanaka Marenao, Takahashi Satoko, Mori Kazuma, Miyamori Daisuke, Koyama Masayuki, Ohnishi Hirofumi, Moniwa Norihito, Numata Keita, Hisasue Takashi, Hanawa Nagisa, Miura Tetsuji	4. 巻 10
2. 論文標題 Elevated Fatty Liver Index Is Independently Associated With New Onset of Hypertension During a 10 Year Period in Both Male and Female Subjects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e021430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.121.021430	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 Furuhashi Masato, Sakai Akiko, Tanaka Marenao, Higashiura Yukimura, Mori Kazuma, Koyama Masayuki, Ohnishi Hirofumi, Saitoh Shigeyuki, Shimamoto Kazuaki	4. 巻 78
2. 論文標題 Distinct Regulation of U-ACE2 and P-ACE2 (Urinary and Plasma Angiotensin-Converting Enzyme 2) in a Japanese General Population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1138 ~ 1149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17674	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 Furuhashi Masato, Muranaka Atsuko, Yuda Satoshi, Tanaka Marenao, Koyama Masayuki, Kawamukai-Nishida Mina, Takahashi Satoko, Higashiura Yukimura, Miyamori Daisuke, Nishikawa Ryo, Ohnishi Hirofumi, Saitoh Shigeyuki, Shimamoto Kazuaki, Miura Tetsuji	4. 巻 158
2. 論文標題 Independent Association of Fatty Liver Index With Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Subjects Without Medication	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 139 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2021.07.047	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 Furuhashi Masato, Mikami Takuma, Kawaharada Nobuyoshi, Dashwood Michael R.	4. 巻 36
2. 論文標題 Saphenous vein harvesting: Meta analysis, metaflammation, and adipose tissue remodeling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac Surgery	6. 最初と最後の頁 4832 ~ 4833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jocs.15991	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 Furuhashi Masato, Kataoka Yu, Nishikawa Ryo, Koyama Masayuki, Sakai Akiko, Higashiura Yukimura, Tanaka Marenao, Saitoh Shigeyuki, Shimamoto Kazuaki, Ohnishi Hirofumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Circulating PCSK7 Level is Independently Associated with Obesity, Triglycerides Level and Fatty Liver Index in a General Population without Medication	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	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) 10.5551/jat.63159	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 Takahashi Satoko, Tanaka Marenao, Higashiura Yukimura, Mori Kazuma, Hanawa Nagisa, Ohnishi Hirofumi, Furuhashi Masato	4. 巻 -
2. 論文標題 Prediction and validation of nonalcoholic fatty liver disease by fatty liver index in a Japanese population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	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) 10.1507/endocrj.EJ21-0563	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 Mori Kazuma, Furuhashi Masato, Tanaka Marenao, Higashiura Yukimura, Koyama Masayuki, Hanawa Nagisa, Ohnishi Hirofumi	4. 巻 45
2. 論文標題 Serum uric acid level is associated with an increase in systolic blood pressure over time in female subjects: Linear mixed-effects model analyses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 344 ~ 353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00792-1	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 Marenao, Takahashi Satoko, Higashiura Yukimura, Sakai Akiko, Koyama Masayuki, Saitoh Shigeyuki, Shimamoto Kazuaki, Ohnishi Hirofumi, Furuhashi Masato	4. 巻 -
2. 論文標題 Circulating level of fatty acid binding protein ⁴ is an independent predictor of metabolic dysfunction associated fatty liver disease in middle aged and elderly individuals	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.13735	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 Ohguro Hiroshi, Ida Yosuke, Hikage Fumihito, Umetsu Araya, Ichioka Hanae, Watanabe Megumi, Furuhashi Masato	4. 巻 11
2. 論文標題 STAT3 Is the Master Regulator for the Forming of 3D Spheroids of 3T3-L1 Preadipocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 300 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11020300	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 Furuhashi Masato, Higashiura Yukimura, Sakai Akiko, Koyama Masayuki, Tanaka Marenao, Saitoh Shigeyuki, Shimamoto Kazuaki, Ohnishi Hirofumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Plasma Tsukushi Concentration Is Associated with High Levels of Insulin and FGF21 and Low Level of Total Cholesterol in a General Population without Medication	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 237 ~ 237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo12030237	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 Furuhashi Masato, Koyama Masayuki, Higashiura Yukimura, Murase Takayo, Nakamura Takashi, Matsumoto Megumi, Sakai Akiko, Ohnishi Hirofumi, Tanaka Marenao, Saitoh Shigeyuki, Moniwa Norihito, Shimamoto Kazuaki, Miura Tetsuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Differential regulation of hypoxanthine and xanthine by obesity in a general population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 878 ~ 887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13207	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 Higashiura Yukimura, Tanaka Marenao, Furuhashi Masato, Koyama Masayuki, Ohnishi Hirofumi, Numata Keita, Hisasue Takashi, Hanawa Nagisa, Moniwa Norihito, Miura Tetsuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Low urine pH predicts new onset of diabetes mellitus during a 10 year period in men: BOREAS DM1 study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1490 ~ 1497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13284	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 Furuhashi Masato, Moniwa Norihito, Takizawa Hideki, Ura Nobuyuki, Shimamoto Kazuaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Potential differential effects of renin-angiotensin system inhibitors on SARS-CoV-2 infection and lung injury in COVID-19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 837 ~ 840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-020-0478-1	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 Furuhashi Masato, Sakuma Ichiro, Morimoto Takeshi, Higashiura Yukimura, Sakai Akiko, Matsumoto Megumi, Sakuma Mio, Shimabukuro Michio, Nomiya Takashi, Arasaki Osamu, Node Koichi, Ueda Shinichiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Treatment with anagliptin, a DPP-4 inhibitor, decreases FABP4 concentration in patients with type 2 diabetes mellitus at a high risk for cardiovascular disease who are receiving statin therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-020-01061-0	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 Mori Kazuma, Furuhashi Masato, Tanaka Marenao, Numata Keita, Hisasue Takashi, Hanawa Nagisa, Koyama Masayuki, Osanami Arata, Higashiura Yukimura, Inyaku Masafumi, Matsumoto Megumi, Moniwa Norihito, Ohnishi Hirofumi, Miura Tetsuji	4. 巻 44
2. 論文標題 U-shaped relationship between serum uric acid level and decline in renal function during a 10-year period in female subjects: BOREAS-CKD2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 107 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-020-0532-z	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 Furuhashi Masato	4. 巻 319
2. 論文標題 New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E827 ~ E834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00378.2020	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 Furuhashi Masato, Sakuma Ichiro, Morimoto Takeshi, Higashiura Yukimura, Sakai Akiko, Matsumoto Megumi, Sakuma Mio, Shimabukuro Michio, Nomiya Takashi, Arasaki Osamu, Node Koichi, Ueda Shinichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Independent and Distinct Associations of FABP4 and FABP5 With Metabolic Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 575557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.575557	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 Marenao, Furuhashi Masato, Moniwa Norihito, Maeda Takuto, Takizawa Hideki, Matsumoto Megumi, Sakai Akiko, Higashiura Yukimura, Gocho Yufu, Koyama Masayuki, Ogawa Yayoi, Miura Tetsuji	4. 巻 21
2. 論文標題 Significance of urinary fatty acid-binding protein 4 level as a possible biomarker for the identification of minimal change disease in patents with nephrotic-range proteinuria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-020-02122-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 Kimura Ayumu, Tanaka Marenao, Moniwa Norihito, Osanami Arata, Abe Koki, Miyamori Daisuke, Gocho Yufu, Shibata Satoru, Terasawa Makoto, Okazaki Yusuke, Yamashita Tomohisa, Koyama Masayuki, Furuhashi Masato, Ohnishi Hirofumi, Miura Tetsuji	4. 巻 25
2. 論文標題 Impact of atrial fibrillation on the risk of ischemic stroke in patients on hemodialysis: BOREAS-HD3 Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 297 ~ 304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01991-9	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 Furuhashi Masato, Sakuma Ichiro, Morimoto Takeshi, Higashiura Yukimura, Sakai Akiko, Matsumoto Megumi, Sakuma Mio, Shimabukuro Michio, Nomiyama Takashi, Arasaki Osamu, Node Koichi, Ueda Shinichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Differential Effects of DPP-4 Inhibitors, Anagliptin and Sitagliptin, on PCSK9 Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus who are Receiving Statin Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	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) 10.5551/jat.58396	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 Hikage Fumihito, Furuhashi Masato, Ida Yosuke, Ohguro Hiroshi, Watanabe Megumi, Suzuki Soma, Itoh Kaku	4. 巻 16
2. 論文標題 Fatty acid-binding protein 4 is an independent factor in the pathogenesis of retinal vein occlusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0245763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0245763	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 Saito Norie, Furuhashi Masato, Koyama Masayuki, Higashiura Yukimura, Akasaka Hiroshi, Tanaka Marenao, Moniwa Norihito, Ohnishi Hirofumi, Saitoh Shigeyuki, Ura Nobuyuki, Shimamoto Kazuaki, Miura Tetsuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Elevated circulating FABP4 concentration predicts cardiovascular death in a general population: a 12-year prospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83494-5	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 Nishikawa Ryo, Furuhashi Masato, Horii Mika, Ogura Masatsune, Harada-Shiba Mariko, Okada Takeshi, Koseki Masahiro, Kujiraoka Takeshi, Hattori Hiroaki, Ito Ryosuke, Muranaka Atsuko, Kokubu Nobuaki, Miura Tetsuji	4. 巻 11
2. 論文標題 A Resuscitated Case of Acute Myocardial Infarction with both Familial Hypercholesterolemia Phenotype Caused by Possibly Oligogenic Variants of the <i>PCSK9</i> and <i>ABCG5</i> Genes and Type I CD36 Deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 4008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.58909	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 Shibata Satoru, Moniwa Norihito, Kuno Atsushi, Kimura Ayumu, Ohwada Wataru, Sugawara Hirohito, Gocho Yufu, Tanaka Marenao, Yano Toshiyuki, Furuhashi Masato, Tanno Masaya, Miki Takayuki, Miura Tetsuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Involvement of necroptosis in contrast-induced nephropathy in a rat CKD model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	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) 10.1007/s10157-021-02048-1	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 Mikami Takuma, Furuhashi Masato, Sakai Akiko, Numaguchi Ryosuke, Harada Ryo, Naraoka Syuichi, Kamada Takeshi, Higashiura Yukimura, Tanaka Marenao, Ohori Shunsuke, Sakurada Taku, Nakamura Masanori, Iba Yutaka, Fukada Joji, Miura Tetsuji, Kawaharada Nobuyoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Antiatherosclerotic Phenotype of Perivascular Adipose Tissue Surrounding the Saphenous Vein in Coronary Artery Bypass Grafting	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e018905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.018905	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 6件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Masato Furuhashi
2. 発表標題 Fatty Acid-Binding Proteins (FABPs) as therapeutic targets in atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)
3. 学会等名 The 10th International Congress on Lipid & Atherosclerosis (ICoLA 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古橋真人
2. 発表標題 インスリン抵抗性と動脈硬化に関連する新たな治療ターゲット：脂肪酸結合タンパク4/5
3. 学会等名 第55回 糖尿病学の進歩 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古橋真人
2. 発表標題 「尿酸」に関する最近の話題 尿酸の二面性とキサンチン酸化還元酵素(XOR)を含めて
3. 学会等名 第55回 糖尿病学の進歩 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三上拓真, 古橋真人, 酒井晶子, 沼口亮介, 東浦幸村, 三浦哲嗣, 川原田修義
2. 発表標題 冠動脈バイパス術における大伏在静脈グラフトの血管周囲脂肪組織の性状についての検討
3. 学会等名 第41回 日本肥満学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saito N, Furuhashi M, Koyama M, Higashiura, Akasaka H, Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, Saitoh S, Ura N, Shimamoto K, Miura T.
2. 発表標題 Elevated circulating FABP4 concentration predicts cardiovascular death in a general population: A 12-year prospective study
3. 学会等名 第85回 日本循環器学会 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mikami T, Furuhashi M, Sakai A, Numaguchi R, Higashiura Y, Tanaka M, Miura T, Kawaharada N.
2. 発表標題 Antiatherosclerotic phenotype of perivascular adipose tissue surrounding the saphenous vein in coronary artery bypass grafting.
3. 学会等名 第85回 日本循環器学会 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古橋真人
2. 発表標題 NAFLDからMAFLDへ - 代謝異常から考える脂肪性肝疾患 『FABP (Fatty acid-binding protein) とNAFLD/NASH』
3. 学会等名 第57回 日本肝臓学会 学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三上拓真, 古橋真人, 前田俊之, 村木里誌, 櫻田 卓, 荒木英司, 川原田修義
2. 発表標題 冠動脈バイパス手術における大伏在静脈グラフトの血管周囲脂肪組織の性状についての検討
3. 学会等名 第74回 日本胸部学会 定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Furuhashi M, Kataoka Y, Kuyama N, Higashiura Y, Nishikawa R, Harada-Shiba M, Yasuda S, Miura T.
2. 発表標題 Effects of statins on FABP4/5 and PCSK9 in statin-naive patients with coronary artery disease.
3. 学会等名 EAS Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古橋真人、松本めぐみ、大西浩文、斎藤重幸、村瀬貴代、中村敬志、三浦哲嗣
2. 発表標題 シンポジウム. 脂質シャペロンと動脈硬化関連疾患
3. 学会等名 第52回 日本動脈硬化学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中希尚、古橋真人、茂庭仁人、後町 結、前田卓人、滝沢英毅、三浦哲嗣
2. 発表標題 糸球体障害の診断及び腎予後推定における尿FABP4排泄量の有用性
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古橋真人
2. 発表標題 教育講演. 肺高血圧症と小胞体ストレス
3. 学会等名 第5回日本肺高血圧・肺循環学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mikami Takuma, Furuhashi Masato, Sakai Akiko, Numaguchi Ryosuke, Harada Ryo, Naraoka Syuichi, Kamada Takeshi, Higashiura Yukimura, Tanaka Marenao, Ohori Shunsuke, Sakurada Taku, Nakamura Masanori, Iba Yutaka, Fukada Joji, Miura Tetsuji, Kawaharada Nobuyoshi
2. 発表標題 Antiatherosclerotic phenotype of perivascular adipose tissue surrounding the saphenous vein in coronary artery bypass grafting.
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Norie Saito, Masato Furuhashi, Masayuki Koyama, Yukimura Higashiura, Hiroshi Akasaka, Marenao Tanaka, Norihito Moniwa, Hirofumi Ohnishi, Shigeyuki Saitoh, Nobuyuki Ura, Kazuaki Shimamoto, Tetsuji Miura
2. 発表標題 Elevated circulating FABP4 concentration predicts cardiovascular death in a general population: A 12-year prospective study.
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三上 拓真、古橋真人、酒井晶子、沼口亮介、東浦幸村、三浦哲嗣、川原田修義
2. 発表標題 冠動脈バイパス手術における大伏在静脈グラフトの血管周囲脂肪組織の性状についての検討
3. 学会等名 第41回日本肥満学会
4. 発表年 2020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
---------	---------