

令和 6 年 9 月 10 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02835

研究課題名（和文）脂肪-脳関連・TREM2に着目した糖尿病・肥満の新規認知症評価系と予防戦略の開発

研究課題名（英文）Development of novel evaluation system and prevention strategies for dementia associated with diabetes and obesity focusing on the fat-brain crosstalk and TREM2

研究代表者

浅原 哲子（佐藤哲子）（SatoH-Asahara, Noriko）

独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・内分泌代謝高血圧研究部・研究部長

研究者番号：80373512

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：国立病院機構（NHO）多施設共同肥満症・糖尿病コホートの縦断解析により、非肥満糖尿病患者HbA1cの増悪群では、sTREM2の初期高値が認知機能低下の新規予知指標となると報告した。また、認知症・MCIコホート2000例において、糖尿病群ではミクログリア機能障害によるsTREM2低下が起点になると考えられ、糖尿病性認知症の特徴と予知評価系を提唱した。さらに、TREM2欠損マウスの検討により、TREM2は肥満・糖尿病に伴う糖代謝異常に関わる可能性が示唆された。また、マウスミクログリア細胞株BV-2において、糖尿病薬イメグリミンや植物フラボノイド・タキシフォリンによる抗炎症作用を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、単球・ミクログリアに特異的に発現し、脳内炎症に関与するTREM2の可溶性sTREM2が非肥満糖尿病患者HbA1cの増悪群における認知機能低下の新規予知指標となること、糖尿病性認知症の発症にはミクログリア機能障害によるsTREM2低下が起点となること、さらに、認知症の発症要因の1つである脳内炎症を糖尿病薬・イメグリミンや植物フラボノイド・タキシフォリンが抑制することを見出した。本研究成果は認知症の効果的な予防戦略の開発に繋がり、超高齢社会が進む本邦において健康寿命延伸や医療費抑制に繋がり、医療と福祉への貢献が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We reported in a longitudinal analysis of the NHO multicenter obesity and diabetes cohort that an initially higher sTREM2 level would be a novel predictive marker of cognitive impairment in the non-obese diabetic HbA1c-elevated group. In the dementia/MCI cohort, we also proposed a novel evaluation system for the characteristics and prediction of dementia in T2DM, showing that a decrease in sTREM2 level due to microglial dysfunction could be a starting point for the progress of dementia in the diabetic group. Furthermore, TREM2-knockout mice exhibited that TREM2 could be implicated in glucose metabolism disorders. In addition, taxifolin and imeglimin exhibited anti-inflammatory effects on high-glucose stimulated mouse microglia. In conclusion, our the results are expected the development of effective prevention strategies for dementia in T2DM and contribute to medical care and welfare by extending healthy life expectancy and reducing medical costs in Japan's super-aging society.

研究分野：肥満・肥満症、糖尿病、内分泌学

キーワード：TREM2 認知症 糖尿病 肥満 脳内炎症 イメグリミン タキシフォリン

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会が進む本邦では、高齢者糖尿病の増加に伴って認知症が急増し、2025年には軽度認知障害(MCI)を含め約1300万人に達すると予測されている。久山町研究より糖尿病では脳血管型(VaD: vascular dementia)とアルツハイマー型(AD: Alzheimer's disease)のいずれの認知症発症リスクが2倍上昇すると報告され(Neurology 2011)、認知症の原因として糖尿病が注目されている。

認知症の要因として低/高血糖、高インスリン、炎症や動脈硬化が想定されるが、申請者が代表を務めたAMED研究「認知症抑制の為に糖尿病管理に関する系統的レビュー」では、糖尿病での認知症予防の効果的な治療法やバイオマーカーは未確立であった(AMED 成果報告書 2018)。また現在、肥満は認知症に関連するかも不明である。糖尿病・肥満患者に伴う認知機能低下は治療の遵守、要介護や予後に影響する為、糖尿病・肥満の認知症発症機序解明と効果的な予防戦略の開発は喫緊の課題である。

我々は糖尿病・肥満患者の単球機能異常を報告し(Diabetes Care 2010, 2012)、マウス骨髄のマイクロアレイより Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) 遺伝子の糖尿病・肥満での発現亢進を認めた。単球・マクロファージ(M $\phi$ )・ミクログリアに特異的に発現する TREM2 は脳内アミロイド  $\beta$  (A $\beta$ ) のクリアランスに関与し、ADAM10 より切断され可溶性 TREM2 (sTREM2) として血中に放出され、脳内炎症を惹起する。我々は既に国立病院機構(NHO)多施設共同糖尿病・肥満症コホートにて、糖尿病患者の血中 sTREM2 と認知機能低下の関連を横断的に認めた(Diabetes Metab 2019)。さらに久山町共同研究より一般住民における血中 sTREM2 と認知症発症との関連を認め、sTREM2 が認知症予知指標となる事を示した(Annals of Neurology 2019)。また認知症マウスにて、フラボノイド・タキシフォリンの TREM2 発現抑制を介した認知症改善作用を証明した(Proc Natl Acad Sci U S A 2019)。

そこで本研究では、久山町/糖尿病・肥満症コホートや TREM2 欠損マウスの検討より、肥満・インスリン抵抗性(脂肪組織リモデリング)に対する TREM2 の病態意義、また肥満・糖尿病から認知症進展における脂肪-脳連関を解明する。また、糖尿病・肥満症/認知症・MCI コホートの長期追跡(縦断解析)より、認知症発症における sTREM2 の臨床的意義を解明する。

特に世界初で開発した血中 A $\beta$ ・tau 測定系を用い、血中 TREM2 と比較検討し、sTREM2 の認知症予知指標としての特徴(上昇時期・糖尿病・肥満での特異性)を解明する。以上より、認知症関連マーカーと代謝データを統合した認知症・MCI 早期診断評価パネルの構築を目指す。

## 2. 研究の目的

超高齢社会における認知症抑制を目指し、本邦で増加する高齢者糖尿病・肥満に伴う認知症の効果的な早期診断法(バイオマーカー)・予防戦略を確立することを目的とする。これまでの研究実績を踏まえ、単球・ミクログリアに発現する TREM2・血中 sTREM2 に焦点を当て、複数コホート(久山町一般住民/NHO 糖尿病・肥満症/認知症・MCI)や TREM2 欠損マウスを基盤に、糖尿病・肥満から認知症進展における脂肪-脳連関の分子基盤を解明し、TREM2 を標的とした認知症の新規評価系・治療戦略の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

構築した複数コホート(一般住民/糖尿病・肥満/認知症/MCI)、新規血液マーカー測定系(sTREM2・A $\beta$ ・タウ)や TREM2 欠損マウス等を基盤に、以下の4項目を検討する。肥満・糖尿病進展における TREM2 の病態意義、認知症発症における脂肪-脳連関の分子機構の解明、認

知症血液バイオマーカー同定(血中 sTREM2・Aβ・tau の検討)、 TREM2 を標的とした認知症予防法確立。以上より、本邦で急増する糖尿病・肥満における認知症進展機序・脂肪-脳関連の解明と TREM2 を標的とした効果的な新規評価系・予防戦略を開発する。

## I. 臨床研究:TREM2 の臨床的意義の検討

### A. 対象集団

[1] 一般住民コホート(久山町研究 2002 年集団 (2912 例) 追跡期間 10 年・認知機能の成績有)

1. 研究デザイン:前向きコホート研究

2. 対象:一般住民(久山町 2002 年集団)2912 例、追跡期間 10 年(追跡データは取得済み)

3. 評価項目:認知症発症、4. 観察項目:生活習慣、体組成、糖脂質代謝、炎症・動脈硬化、アディポサイトカイン(adiponectin, angiopoietin-like protein 2, resistin)、血中 sTREM2 など。

[2] 糖尿病・肥満コホート(国立病機構多施設共同研究)

1. 研究デザイン:多施設共同前向き研究(観察研究)(JOMS/J-DOS2: UMIN000017929)

2. 対象:1) 2 型糖尿病または 肥満、2) 20 歳以上、3) NHO 関連病院の外来/入院患者。

3. 治療:ガイドラインに準拠した食事・運動・薬物療法

4. 評価項目:[主要評価項目] 認知機能:Mini-Mental State Examination (MMSE) (各年)

[副次評価項目] 脳 MRI(MMSE $\leq$ 26 点・主治医/神経内科医の判断により必要な症例)

5. 観察項目:既往歴、生活習慣(睡眠時間等)、体組成、血圧、糖脂質、炎症・動脈硬化指標、単球指標(M1/M2・TREM2)、遺伝子変異(糖尿病・肥満・認知症関連/TREM2 SNPs)

[3] 認知症・MCI コホートの構築

【概要】京都府モデル事業・京都認知症総合センターにて、申請者は連携研究者・徳田と研究協力者・秋口(京都認知症総合センター支援研究所長)と連携し、神経内科専門医による臨床検査・画像診断の下、MCI・認知症患者コホートを構築している(倫理委員会承認済)。

1. デザイン:前向き観察コホート研究、目標例数:2000 例(1000 例登録済)、追跡 10 年

2. 対象:認知症・MCI 患者(MCI: 25%、AD: 50%、VaD: 10%) (糖尿病合併 30%)

3. 評価項目:認知機能(MMSE, HDS-R, FAB)・画像検査(MRI, SPECT)・認知症情報(病型、罹患歴)、生活習慣、体組成、筋肉量、糖脂質代謝、炎症、既に血漿・血清検体は保存済)

[2] [3][認知症関連血液マーカー測定]コホート([2] [3])の保存血清・血漿にて測定。

血中 sTREM2 濃度(ELH-TREM2-1, RayBiotech 社)、血中 t-tau/p-tau, Aβ40/42 測定(超高感度デジタルアッセイ[Simoa, Single molecular array; 米国 Quanterix 社]により測定する。

### B. 解析・統計項目([1] [2] [3]コホート)

[1] sTREM2 とアディポサイトカイン・肥満(脂肪蓄積)・糖尿病(インスリン抵抗性)発症との関連を検討し、TREM2 の肥満/脂肪蓄積・糖尿病進展での臨床的意義を検討する([1] [2])。

[2] sTREM2 と脳心血管病リスク・アウトカムや認知機能低下との関連を横断・縦断解析を施行し、肥満・糖尿病/認知症進展での TREM2 の臨床的意義を解明する([1] [2] [3])。

[3] 従来の認知症の古典的リスク[低血糖・高血糖・インスリン抵抗性・炎症など]について、認知機能低下/認知症発症との関連を検証し、新規エビデンスを創出する([1] [2] [3])。

[4] 血液マーカー(血中 sTREM2・Aβ・tau)と認知症診断成績(認知機能・脳画像検査)・脳容量との関連を解明する。また、認知症の病型別(AD, VaD 等)、病態ステージ別(MCI ~ 認知症)に解析し、各々に特異的・高感度な認知症予知血液マーカーを同定する([3])。

[5] 糖尿病・肥満の有無別サブ解析、またサルコペニア・フレイル等合併症との関連解析より、糖尿病/肥満に特異的な認知症予知指標・規定因子を同定する([2] [3])。

[6] 生活習慣・減量・糖尿病治療薬別サブ解析より、効果的予防・治療法を探索する([2] [3])。

## II. 基礎研究:

### A. 動物実験:TREM2 欠損マウスにおける検討

作製済の TREM2 欠損マウスにて、高脂肪食負荷後の体組成、糖脂質代謝、脳・脂肪組織の炎症状態・TREM2 値、A $\beta$  蓄積・組織学的変化と血中 sTREM2・A $\beta$ ・tau の変化を検討する。また行動実験より認知機能(学習・記憶能)を評価し、肥満度・糖代謝や血中 TREM2 値・脳・脂肪組織の炎症状態・TREM2 値との関連を解析し、脂肪組織と脳での TREM2 の病態生理学的意義を始め、肥満・糖尿病での認知症進展における脂肪-脳連関の分子基盤を解明する。

### B. 細胞実験:ミクログリアにおける TREM2 の検討

ミクログリア(マウス株 BG2、TREM2 欠損マウス由来神経細胞)において、高グルコースやパルミチン酸等の刺激実験により TREM2 発現制御機構を検討する。また、生活習慣病薬(糖尿病薬・インスリン抵抗性改善薬・GLP-1、EPA など)や申請者が認知症改善作用を認めたフラボノイド・タキシフォリン(Proc Natl Acad Sci U S A 2019)による TREM2 への影響とその分子機構(シグナル分子[DAPI12, MAPK, NF- $\kappa$ B, NLRP3 等]や A $\beta$  除去能等)を検討する。

## 4. 研究成果

我々はこれまで国立病院機構(NHO)多施設共同糖尿病・肥満症コホートにて、非肥満型の糖尿病患者において血中 sTREM2 と認知機能低下の関連を明らかにし(Diabetes Metab 2019)、さらに九州大学・久山町研究との共同研究より久山町一般住民における血中 sTREM2 と 10 年後の認知症発症率との有意な関連を認め、血中 sTREM2 が認知症予知指標となることを世界に先駆けて報告してきた(Annals of Neurology 2019)。また、強い抗酸化作用を有する植物由来フラボノイド・タキシフォリンの投与による認知機能改善作用を報告し(Acta Neuropathol Commun 2017)、その認知症改善作用がタキシフォリンによる海馬の TREM2 を介していることを証明してきた(Proc Natl Acad Sci USA 2019)。

本研究課題にて、我々は NHO 多施設共同糖尿病・肥満症コホート(JOMS/J-DOS2)(20 施設・800 例・5 年追跡)における縦断解析により、非肥満糖尿病患者の HbA1c 増悪群では、sTREM2 の初期高値が 2 年後の認知機能低下と有意に関連し、sTREM2 が認知機能低下の新規予知指標となることを報告した(Front Endocrinol 2022)。さらに、認知症・MCI コホート 2000 例を構築し、血中 sTREM2 と新規アッセイ系による血中 A $\beta$ ・tau の同時測定を施行した。その結果、糖尿病患者の認知機能低下の特徴として、血中 sTREM2 低下とともに血中 A $\beta$ 42/40 の低下を伴わない血中 pTau 上昇という病態を認め、糖尿病患者の認知機能低下はミクログリア機能障害による sTREM2 低下が起点になると考えられ、糖尿病性認知症の特徴と予知評価系を初めて提唱した(Diabetes Res Clin Pract 2022)(図)。また、NHO 肥満症多施設共同研究(JOMS)にて、心血管疾患(CVD)リスク因子重積数に焦点を当て、5 年間にわたって減量指導を受けた通院患者における CVD リスク因子低減と体重減少との関連を検討したところ、減量開始 1 年後では初期体重の 5%以上、5 年後では 7.5%以上の体重減少が、肥満患者の CVD リスクの改善に必要であることを認めた(Front Endocrinol 2024)。さらに現在、コグニティブフレイルに関する健診と NHO 多施設共同肥満症・糖尿病コホート(J-DOS3)も構築し(400 例)、糖尿病・肥満に伴う認知症・フレイルの病態を臨床的に検討している。

基礎研究では、TREM2 欠損マウスを対象に 16 週間の高脂肪食(HFD)負荷実験を実施したところ、TREM2 欠損マウスは、対照マウスと比べ、体重や脂肪組織重量は変わらないが、耐糖能異常

やインスリン抵抗性を呈し、糖代謝調節への TREM2 の関与が示唆された。また、Y 字迷路試験により評価した認知機能は TREM2 欠損・対照マウスともに HFD 負荷により有意に低下したが、両者に差はなかった。さらに、対照マウスにて観察される HFD 負荷による脂肪組織・脳(海馬)の炎症亢進が TREM2 欠損マウスでは有意に抑制されていた。以上、TREM2 は M $\phi$ ・ミクログリア等の免疫細胞の機能制御に関与し、肥満に伴う糖代謝増悪や炎症応答に関わる可能性が示唆された。

また、ミクログリア(マウス株 BV2)における検討では、タキシフォリンが NLRP3 インフラマソームを介して、高グルコース(HG)誘導性の炎症を抑制すること(Nutrients 2023)、さらに糖尿病薬・イメグリミンがオートファジータンパク質・ULK1 の活性化とミトコンドリアの機能亢進を介して、HG によるミクログリアの機能異常・炎症亢進を抑制することを明らかにした(Cells 2024)。これらの成果は、糖尿病に合併する認知機能低下・認知症発症の予防効果に繋がることが期待される。

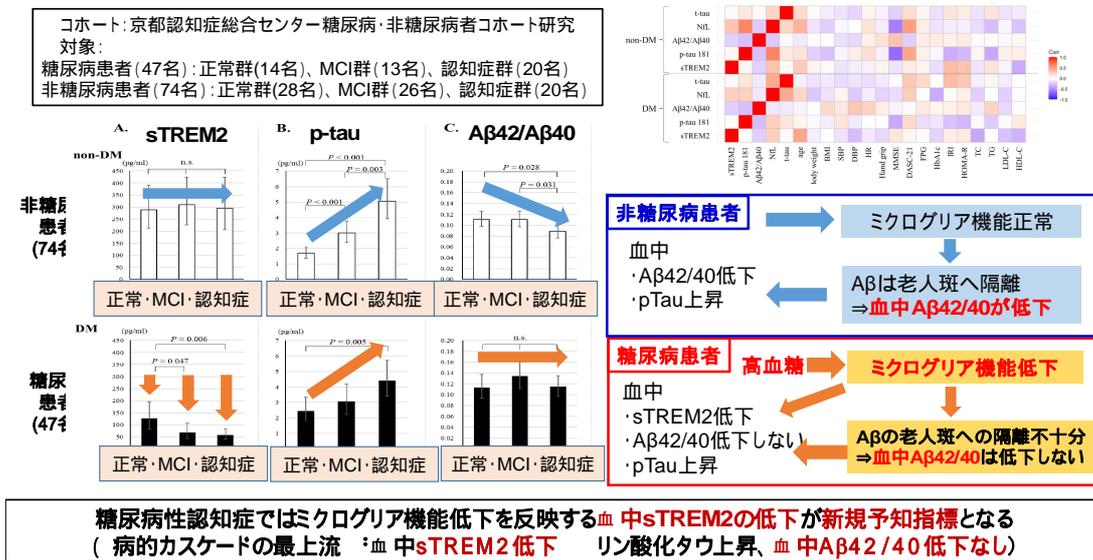


図. 糖尿病・非糖尿病患者の認知機能レベルに基づく血中sTREM2とアルツハイマー病関連バイオマーカーの特徴

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20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 9件）

1. 著者名 Tanaka Masashi, Yamakage Hajime, Kotani Kazuhiko, Noda Mitsuhiro, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 13
2. 論文標題 Higher Serum Soluble TREM2 as a Potential Indicative Biomarker for Cognitive Impairment in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Without Obesity: The DOR-KyotoJ-1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 880148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2022.880148	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 Satoh-Asahara Noriko, Yamakage Hajime, Tanaka Masashi, Kawasaki Teruaki, Matsuura Sayo, Tatebe Harutsugu, Akiguchi Ichiro, Tokuda Takahiko	4. 巻 193
2. 論文標題 Soluble TREM2 and Alzheimer-related biomarker trajectories in the blood of patients with diabetes based on their cognitive status	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 110121 ~ 110121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2022.110121	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 Inoue Takayuki, Fu Bin, Nishio Miwako, Tanaka Miyako, Kato Hisashi, Tanaka Masashi, Itoh Michiko, Yamakage Hajime, Ochi Kozue, Ito Ayaka, Shiraki Yukihiko, Saito Satoshi, Ihara Masafumi, Nishimura Hideo, Kawamoto Atsuhiko, Inoue Shian, Saeki Kumiko, Enomoto Atsushi, Suganami Takayoshi, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 15
2. 論文標題 Novel Therapeutic Potentials of Taxifolin for Obesity-Induced Hepatic Steatosis, Fibrogenesis, and Tumorigenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 350 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu15020350	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 Suzuki Keita, Tsujiguchi Hiromasa, Hara Akinori, Nakamura Hiroyuki, Kotani Kazuhiko, Noda Mitsuhiro, Yamakage Hajime, Satoh Asahara Noriko, Takamura Toshinari	4. 巻 9
2. 論文標題 Cystatin C based eGFR predicts cardiovascular disease in patients with overweight/obesity and hyperglycemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Obesity Science & Practice	6. 最初と最後の頁 4 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/osp4.630	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 Kawai Shiori, Yamakage Hajime, Kotani Kazuhiko, Noda Mitsuhiko, Satoh-Asahara Noriko, Hashimoto Koshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Analysis of time-dependent changes in the FIB4 index in patients with obesity receiving weight reduction therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-19420-0	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 Tanaka Masashi, Yamakage Hajime, Kotani Kazuhiko, Noda Mitsuhiko, Satoh-Asahara Noriko, et al	4. 巻 13
2. 論文標題 Higher Serum Soluble TREM2 as a Potential Indicative Biomarker for Cognitive Impairment in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Without Obesity: The DOR-KyotoJ-1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	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) 10.3389/fendo.2022.880148	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 Ohara Tomoyuki, Hata Jun, Tanaka Masashi, Honda Takanori, Yamakage Hajime, Inoue Takayuki, Hirakawa Yoichiro, Kusakabe Toru, Shibata Mao, Kitazono Takanari, Nakao Tomohiro, Satoh Asahara Noriko, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 70
2. 論文標題 Association of daily sleep duration with the incident dementia by serum soluble <scp>TREM2</scp> in a community	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Geriatrics Society	6. 最初と最後の頁 1147 ~ 1156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgs.17634	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 Ikeue Kentaro, Kusakabe Toru, Muranaka Kazuya, Yamakage Hajime, Inoue Takayuki, Ishii Kojiro, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 -
2. 論文標題 A combined index of waist circumference and muscle quality is associated with cardiovascular disease risk factor accumulation in Japanese obese patients: a cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine	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/s12020-022-03052-5	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 Akamatsu Yasunori, Kusakabe Toru, Arai Hiroshi, Yamamoto Yuji, Nakao Kazuwa, Ikeue Kentaro, Ishihara Yuki, Tagami Tetsuya, Yasoda Akihiro, Ishii Kojiro, Satoh Asahara Noriko	4. 巻 13
2. 論文標題 Phase angle from bioelectrical impedance analysis is a useful indicator of muscle quality	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle	6. 最初と最後の頁 180 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.12860	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 Saito Satoshi, Tanaka Masashi, Satoh-Asahara Noriko, Carare Roxana Octavia, Ihara Masafumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Taxifolin: A Potential Therapeutic Agent for Cerebral Amyloid Angiopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	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) 10.3389/fphar.2021.643357	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 浅原 哲子, 山陰 一, 井上 隆之, 田中 将志	4. 巻 91
2. 論文標題 筋肉関係 (ミオスタチン)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 541-546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 田中 将志, 山陰 一, 浅原 哲子	4. 巻 90
2. 論文標題 脳-腸-筋連関による認知症・サルコペニア進展機序の解明を目指して	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 347-353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 浅原 哲子、田中 将志、山陰 一、井上 隆之	4. 巻 3
2. 論文標題 TREM2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 老年内科	6. 最初と最後の頁 739-748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Wakabayashi Dai, Kato Sayaka, Tanaka Masashi, Yamakage Hajime, Kato Hisashi, Kusakabe Toru, Ozu Naoki, Kasama Shu, Kasahara Masato, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 205
2. 論文標題 Novel pathological implications of serum uric acid with cardiovascular disease risk in obesity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 110919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2023.110919	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 Iwasa Masayo, Kato Hisashi, Iwashita Kaori, Yamakage Hajime, Kato Sayaka, Saito Satoshi, Ihara Masafumi, Nishimura Hideo, Kawamoto Atsuhiko, Suganami Takayoshi, Tanaka Masashi, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 15
2. 論文標題 Taxifolin Suppresses Inflammatory Responses of High-Glucose-Stimulated Mouse Microglia by Attenuating the TXNIP?NLRP3 Axis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu15122738	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 Mittal Swati, Komiyama Maki, Ozaki Yuka, Yamakage Hajime, Satoh-Asahara Noriko, Wada Hiromichi, Yasoda Akihiro, Funamoto Masafumi, Katanasaka Yasufumi, Sunagawa Yoichi, Morimoto Tatsuya, Akao Masaharu, Abe Mitsuru, Takahashi Yuko, Nakayama Takeo, Hasegawa Koji	4. 巻 4
2. 論文標題 Impact of smoking initiation age on nicotine dependency and cardiovascular risk factors: a retrospective cohort study in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Heart Journal Open	6. 最初と最後の頁 oead135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjopen/oead135	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 Kato Hisashi, Iwashita Kaori, Iwasa Masayo, Kato Sayaka, Yamakage Hajime, Suganami Takayoshi, Tanaka Masashi, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 13
2. 論文標題 Imeglimin Exhibits Novel Anti-Inflammatory Effects on High-Glucose-Stimulated Mouse Microglia through ULK1-Mediated Suppression of the TXNIP?NLRP3 Axis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells13030284	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 Manaka Katsunori, Kato Sayaka, Sakamoto Ryuichi, Yamakage Hajime, Uema Tsugumi, Kawai Shiori, Shibata Megumi, Hiratsuka Izumi, Nakachi Sawako, Onoue Takeshi, Tsuchiya Takefumi, Fukui Michiaki, Hashimoto Koshi, Suzuki Atsushi, Makita Noriko, Ogawa Yoshihiro, Arima Hiroshi, Satoh-Asahara Noriko, Masuzaki Hiroaki	4. 巻 71
2. 論文標題 Impact of coronavirus disease 2019 on medical practice in endocrine and metabolic diseases in Japan: a nationwide surveillance study conducted by the Japan Endocrine Society	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 499 ~ 514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ23-0671	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 Yamamoto Yuiko, Ikeue Kentaro, Kanasaki Megumi, Yamakage Hajime, Satoh Asahara Noriko, Masuda Izuru, Ishii Kojiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Age wise examination of the association of obesity based on body mass index and waist circumference with metabolic diseases in comprehensive health checkup participants	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Obesity Science & Practice	6. 最初と最後の頁 e746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/osp4.746	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 Yamakage Hajime, Jo Takaaki, Tanaka Masashi, Kato Sayaka, Hasegawa Koji, Masuda Izuru, Matsuhisa Munehide, Kotani Kazuhiko, Noda Mitsuhiko, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 15
2. 論文標題 Five percent weight loss is a significant 1-year predictor and an optimal 5-year cut-off for reducing the number of obesity-related cardiovascular disease risk components: the Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1343153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2024.1343153	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18件（うち招待講演 18件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 肥満症・糖尿病と認知症 - 効果的な早期診断指標と予防戦略 -
3. 学会等名 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 糖尿病・肥満に伴う認知症の発症機序と予防戦略 - ミクログリア異常・TREM2と糖化/酸化ストレス -
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 糖尿病における認知症・コグニティブフレイル（脳筋連関）と予知バイオマーカー
3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝Update（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 糖尿病に伴う認知症の特徴と効果的なバイオマーカー・評価系 - TREM2の有用性
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 糖尿病・肥満症における認知症関連バイオマーカー：TREM2の臨床的意義
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅原哲子、岩佐真代
2. 発表標題 2型糖尿病合併肥満症に対するGLP-1受容体作動薬使用時の栄養管理 - 最近の話題も含めて -
3. 学会等名 第44回日本肥満学会・第41回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 肥満・メタボ専門外来患者のメンタルヘルスの現状とチーム医療によるサステナブルな肥満症治療
3. 学会等名 44回日本肥満学会・第41回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 国立病院機構多施設コホート研究からのエビデンス：日本人肥満症の減量成功率と心血管アウトカム
3. 学会等名 第44回日本肥満学会・第41回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浅原哲子、加藤さやか、難波多挙
2. 発表標題 内分泌異常に伴う二次性肥満 - 甲状腺・副腎疾患のトピックス -
3. 学会等名 第44回日本肥満学会・第41回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 肥満症治療の最前線 - 肥満・メタボ外来20年の歴史と未来 -
3. 学会等名 日本内分泌学会 第33回臨床内分泌代謝Update（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 副腎・甲状腺疾患と肥満症
3. 学会等名 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅原哲子、岩佐真代、加藤さやか
2. 発表標題 肥満症のスティグマとアドボカシー活動 - 肥満専門外来の患者と共に -
3. 学会等名 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 肥満症治療ガイドライン2022の読み解き方・活かし方・内科の視点から
3. 学会等名 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 肥満症・糖尿病と認知症 - 効果的な早期診断指標と予防戦略 -
3. 学会等名 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤久詞、Bin Fu、村中和哉、岩佐真代、山陰一、田中都、西尾美和子、菅波孝祥、浅原哲子
2. 発表標題 植物由来フラボノイド・タキシフォリンの抗メタボ・NASH改善効果とその機序
3. 学会等名 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅原哲子、若林大、山陰一、笠原正登
2. 発表標題 肥満症の心血管病リスクとしての高尿酸血症と性差 - 国立病院機構他施設肥満症コホート研究 -
3. 学会等名 第15回日本性差医学・医療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 心血管疾患予防のための包括的リスク管理～脂質の質を考える～
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 糖尿病・肥満症における認知症関連バイオマーカー：TREM2の臨床的意義
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会総会（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	猪原 匡史  (Ihara Masafumi)  (00372590)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長   (84404)	
研究分担者	二宮 利治  (Ninomiya Toshiharu)  (30571765)	九州大学・医学研究院・教授   (17102)	

	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
研究協力者	秋口 一郎  (Akiguchi Ichiro)	滋賀医科大学   (14202)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	徳田 隆彦  (Tokuda Takahiko)  (80242692)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・脳機能イメージング研究部     (82502)	

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