

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590719

研究課題名(和文)マクロファージ機能・炎症を標的とした肥満・糖尿病血管合併症の早期診断と治療戦略

研究課題名(英文) Early detection and effective treatment strategies for the progression of cardiovascular complication of obesity and diabetes focusing on the function of macrophages and inflammation

研究代表者

佐藤 哲子(Noriko, Satoh)

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)・糖尿病研究部・研究室長(臨床代謝栄養)

研究者番号：80373512

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、多施設前向きコホートにより肥満症・糖尿病において酸化LDLや動脈硬化指標・CAVIの上昇と共に、末梢血単球異常(炎症性M1/抗炎症性M2バランス悪化)を認めた(Diabetes Care, 2010)。また、DPP4阻害薬や高脂血症薬・EPAにより、単球中M1/M2の改善が抗動脈硬化作用に繋がることを示唆した(Diabetes Care, 2012, 2013; Metabolism, 2013)。さらに、単球M1/M2と頸動脈プラークの炎症度との関連も認めた。以上より、肥満症・糖尿病における単球機能(M1/M2タイプ)を標的とした新規CVD予知評価系・治療プログラムが提案できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, in obese and diabetic patients among two multicenter prospective cohorts of JOMS and J-DOS with 1334 obesity and/or diabetes patients which we established, the function of peripheral blood monocyte (inflammatory M1/ anti-inflammatory M2 type balance) were deteriorated. This was found to be in accordance with an increase in novel oxidized LDL and CAVI (Diabetes Care, 2010). In addition, we revealed that a DPP4 inhibitor and the medication for dyslipidemia, EPA, improved the M1/ M2 ratio in the monocyte, thereby leading to their anti-atherogenic effects (Diabetes Care, 2012, 2013, Metabolism, 2013). Furthermore, monocyte M1/M2 type ratios were associated with the inflammation degree of the carotid plaque in patients undergoing carotid endarterectomy. Therefore, we can suggest the a treatment program including a novel cardiovascular risk marker system focusing on monocyte function (M1/M2 type).

研究分野：肥満症・糖尿病

キーワード：マクロファージ 肥満 2型糖尿病 血管合併症 炎症 臨床研究 単球

1. 研究開始当初の背景

糖尿病や内臓肥満を基盤としたメタボリック症候群 (MetS) は、致死の動脈硬化性疾患の高リスク群であり、その血管合併症、脳卒中や心筋梗塞等心血管病 (CVD) や慢性腎臓病 (CKD) の発症リスクを早期に評価できる予知指標と包括的治療法の確立は急務の課題である。

単球やマクロファージ (M) の活性化は、動脈硬化形成過程から炎症の起点となり、プラークの不安定化や破綻・血栓形成まで動脈硬化進展の全段階で重要な役割を果たす。近年、動脈硬化病変と同様に、肥満モデル動物の脂肪組織でも M が侵入し炎症を惹起する事が報告され (J. Clin. Invest 2003)、肥満に伴う内臓脂肪の炎症・サイトカイン産生や M 浸潤の増加 (M の量的変化) が注目されている (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005)。M には炎症惹起性 M1 M と抗炎症性 M2 M の2種類の M がある (Trends. Immunol., 2002)。最近、非肥満マウスの脂肪組織 M は M2 M 状態であるが、肥満マウスでは M1 M 増加による炎症性変化の亢進状態が報告され (J. Clin. Invest., 2007)、肥満に伴う M の量的変化に加え、質的变化が注目されている。

一方、ヒト末梢血単球の機能 (M1/M2 極性) の病態意義や CVD リスクとの関連は不明であった。そこで、申請者は FACS/MACS を用いたヒト単球機能の解析系を確立し、ヒト末梢血単球も肥満や糖尿病により、M1 マーカー発現上昇・M2 発現低下という M1/M2 バランス悪化を認め、それが動脈硬化進展に関連する可能性を初めて明らかにした (Diabetes Care 2010)。

近年、PPAR γ 活性化による単球から M2M への分化誘導 (Cell Metab, 2007)、M 特異的 PPAR γ 欠損マウスでの M2M の欠如 (Nature 447, 2007) や PPAR γ リガンドの糖代謝改善作用の一部は M の PPAR γ を介する事が報告され (J. Clin. Invest., 2007)、糖尿病における M 機能の重要性が示唆されている。申請者は、是まで糖尿病にて PPAR α リガンド・TZDs による抗炎症・動脈硬化作用を報告し (Diabetes Care, 2003)、また TZDs によるヒト単球機能・M1/M2 の改善効果を明らかにした (Diabetes Care, 2010)。さらに、CVD 発症予防効果がある 3 多価不飽和脂肪酸・EPA についても脂質の質 (酸化 LDL) の改善や抗動脈硬化作用も報告し (Diabetes Care, 2007, ATVB, 2007, 2008)、最近 EPA による PPAR γ を介した M2 指標・IL-10 の上昇作用を解明した (論文投稿中)。

しかし、実際ヒトの組織 M 浸潤・炎症亢進と末梢血単球機能との関連は不明であり、ヒトの各組織 M 機能・M1/M2 の心腎脳血管病発症への影響や臨床病態学的意義について報告はない。ヒト組織 M 機能 (M1/M2 タイプ) と既知 CVD・CKD リスクや遺伝素因との関連報告もない。

申請者は、既に肥満症 820 例と糖尿病 350 例のコホート・データベース (体組成・糖脂質・炎症・動脈硬化指標等) を構築し、MetS と CVD との関連や減量・薬物治療の結果を多数報告した (Hypertens Res 2008, Atherosclerosis 2009)。また、CKD 指標・シスタチン C の肥満症における CVD リスク指標としての有用性も明らかにした (Clin J Am Soc Nephrol, 2011)。申請者は既に、当院各外科との共同研究: 「動脈硬化巢・各脂肪組織における M 機能解析の検討」 (倫理委員会にて承認済) を開始し、現在、脳外科との共同で頸動脈内膜剥離術施行例における頸動脈プラーク M 機能やサイトカイン発現と血中単球機能との関連を検討し、興味深い成績を得ている。

また手術時の内臓・皮下脂肪・心臓周囲脂肪も採取し、各脂肪 M 機能と血中単球機能との関連を病態・合併症・予後含めて検討し、ヒト単球・組織 M の検討に向け準備は盤石である。申請者・連携研究者は脂肪細胞と M の共培養系にて、肥満における脂肪細胞・M の相互作用によるパラクリン調節系 (脂肪組織リモデリング) や飽和脂肪酸/TLR4 系の病態意義を提唱し (ATVB, 2005, BBRC, 2007)、基礎的研究体制も整っている。

この背景と成果を踏まえ、「糖尿病・肥満症の心腎脳血管合併症予防の為に単球・組織 M 機能に着目した新規予知指標と治療法確立」を目指す研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究は、以上の学術的背景と成果を踏まえ、糖尿病と肥満症コホートと各科連携を基盤に、ヒト組織を用いた臨床研究と基礎研究にて以下を解明する。

- (1) 各組織 M ・M1/M2 タイプと末梢血単球機能・既知炎症・動脈硬化指標・CVD リスクとの関連。
- (2) M 機能異常と心腎脳血管病発症・重症度 (虚血性心疾患や脳卒中の病期・グレード) との関連。
- (3) 単球・各組織 M 機能異常から CVD 発症を繋ぐメディエーターや進展機序の解明。
- (4) 糖尿病・肥満症の単球・M 機能異常を惹起する内因性リガンド (Danger Signal) の同定。
- (5) 単球・M 機能異常から CVD 発症を繋ぐ病原体センサー・受容体の臨床的意義と機序の解明。
- (6) M 機能異常に関与する新規内因性リガンドや病原体センサーの探索。
- (7) 単球・M 機能異常に関与する糖尿病・肥満関連遺伝素因 (SNPs) の同定。
- (8) 糖尿病・肥満症の単球・M 機能に着目した新規血管合併症予知指標・診断法の確立。
- (9) 各生活習慣病薬 (インクレチン等含) による単球・各組織 M 機能改善作用とその機序の解明。

具体的には、ヒト各組織 M 機能(浸潤度・M1/M2)と単球機能(M1/M2)との関連をFACS/MACSや免疫組織化学法を用いて、糖尿病・肥満度や合併症進展度別に詳細に解析する。また、各組織(心周囲・脳血管・腎・内臓・皮下脂肪)別に M 機能異常(浸潤度・M1/M2タイプ)の違いと合併症進展への影響も検討する。次に、既に申請者が検討・報告してきた炎症惹起性の内因性リガンド候補・脂肪酸や酸化 LDL、慢性炎症の病原体センサー・受容体の一つである C 型レクチン Mincle (Diabetes, 2011)や Toll-like receptor (TLRs)、また抗炎症性 M2 シグナルに関連する IL-10(Diabetes Care 2010)や PPAR γ に着目して、各組織 M 機能異常に対する作用機序を解明する。同時に、対照例と糖尿病・肥満症の各組織によるマイクロアレイにより、M 機能異常に関連する新規内因性リガンドの同定を行い、その作用機序を細胞実験や動物実験にて解明する。以上、糖尿病・肥満症において、「血管合併症進展における臓器内 M 機能の臨床病態学的意義の確立と分子機構の解明」と「血管合併症予防の為に M 機能改善に着目した新規診断・治療体系の確立と臨床応用」を目指す。

3. 研究の方法

平成 24 年度研究計画

臨床研究:各組織 M 機能と末梢血単球機能との関連検討(佐藤, 小谷, 長谷川)

(1)糖尿病・肥満の多施設共同前向きコホート集団データベース(合併症進展度含む)の構築:既に構築した当院と関連施設の肥満症コホート 820 例と糖尿病コホート 350 例を基盤に、単球機能測定と心腎脳血管障害の追跡を柱とし、単球(M1/M2)と既知の CVD/CKD リスクとの関連を横断解析と減量・各薬剤による縦断解析を行う。同意取得者では皮下脂肪 M 機能も検討する。

[登録対象] HbA1c 6.1%(JDS)以上の糖尿病または BMI 25 以上の肥満症(20~80 歳):目標 1000 例。

[治療指針] 学会ガイドラインに基づく食事・運動療法による減量治療や薬物療法。

[観察ポイント] 登録時, 3, 6 ヶ月後, 1~3 年後に下記評価項目の測定と心脳腎血管障害の追跡。

(2)動脈硬化巣・プラーク内 M 機能と性状と単球機能の関連解析(佐藤, 塚原):

当院脳外科(研究協力者:塚原脳外科部長)との連携で、同意取得した頸動脈内膜剥離術(Carotid endarterectomy: CEA)施行例の頸動脈硬化巣(粥腫/内膜)を得て(倫理委員会承認番号 11-06)、

M 浸潤度, M1/M2 極性, 炎症性サイトカイン発現を FACS/MACS や免疫組織化学にて、糖尿病・肥満重症度・プラークの性状・血管閉塞率・合併症進展度・脳卒中の有無別

に単球機能との関連を含めて解析し、頸動脈硬化症における動脈硬化巣内 M 機能の病態意義を明らかにする。

(3)内臓・皮下脂肪組織 M 機能と末梢血単球機能の関連解析(佐藤, 山口/荒田):

外科・形成・心臓外科との連携(研究協力者:山口外科医長・畑医師・荒田形成外科医長)で、同意取得した手術例の内臓脂肪(腸間膜/大網/心臓周囲)や皮下脂肪を得て(倫理委員会承認番号 11-07)、

脂肪組織 M 機能と既知の CVD リスク、炎症病態、癌などの合併症進展との関連。単球機能の脂肪中 M 機能・全身炎症病態を反映する予知指標としての有用性。内臓と皮下脂肪の脂肪組織 M 機能の慢性炎症・血管合併症への影響の違いを明らかにする。

[上記(1)(2)(3)の測定評価項目]

(A)末梢血単球・組織 M ϕ の採取:

血中単球はヘパリン採血後 Ficoll-Paque 法にて単核球画分を調製し MACS にて採取(Diabetes Care, 2010)。脂肪組織 M ϕ はコラゲナーゼ処理後、SVF 分画から M ϕ を分離。

FACS による解析:

単球特異的 CD14 抗体にて単球の量と M1/M2 特異的抗体にて単球の質を解析。

磁気細胞分離法(MACS)による解析:

MACS にて CD14 陽性細胞(単球分画)を分離し real-time PCR 法にて下記炎症性サイトカイン発現を検討(Diabetes Care, 2010)。

(B)免疫組織染色(M と M1/M2 指標):

M1/M2 特異的抗体で免疫組織化学的解析。

●M1 特異的マーカー(CD11c, IL-6, TNF α)等

●M2 特異的マーカー(IL-10, CD163, MR 等)

●自然炎症に関する LPS 受容体・TLRs/MD-2 系などを(A)(B)にて解析する。

(C)臨床評価項目: 体重, BMI, 体脂肪率, 腹囲, 血圧, MetS 危険因子の重積度,

内臓・皮下脂肪量測定: 臍部 CT 測定及び最新の内臓脂肪測定装置 HDS-2000 DUAL SCAN(オムロン)による内臓脂肪量の測定(被爆の問題がなく経時的に測定可能)。

血中・尿中評価項目:(a)糖脂質代謝,

(b)腎機能:Cre, Alb, e-GFR, シスタチン C

(c)炎症性サイトカイン(hsCRP, IL-6, IL-10),

(d)レプチン, アディポネクチン, TNF- α

(e)酸化 LDL(SAA-LDL, \square 1AT-IDL), sd-LDL

(f)脂肪酸 24 分画(飽和・不飽和), EPA/AA 比

(g)接着因子(ICAM-1, VCAM-1),

(h)酸化ストレス: 8OhDG, (i)血管内皮障害

動脈硬化指標: PWV, CAVI, FMD 頸動脈 IMT, 心血管機能:心エコー(左室拡張能等), 頭部 MRI

心脳腎血管障害進展度検索: 心血管病合併の有無(虚血性心疾患・脳卒中・ASO)、腎障害 予後:総死亡・心血管イベント(心疾患・脳卒中)・腎不全の新規発症と各合併症の進展度

糖尿病・肥満関連・酸化/リポ蛋白関連 SNPs TaqMan 法による網羅的に遺伝子型解析を行

う。

[上記(1)(2)(3)のデータ解析]: 糖尿病・肥満度・心腎脳血管合併症進展度別に下記を解析する。

横断研究: 単球・組織 M 機能と評価項目 ~ と遺伝素因・血管合併症との関連。

縦断研究: 減量・薬剤による単球・組織 M 機能と ~ の変化・予後(合併症進展)との関連。

細胞実験: 慢性炎症リガンド候補・飽和脂肪酸・酸化 LDL の組織 M 機能への影響(佐藤)

ヒト糖尿病・肥満の各脂肪組織の初代培養、マウスの腹腔内 M、培養細胞(脂肪、単球・M 系 THP-1 細胞、血管構成細胞)に、種々の脂肪酸・飽和(パルミチン酸)/不飽和脂肪酸(EPA・AA 等)・酸化 LDL を添加し、M1/M2M、M の遊走能・接着能、血管内皮への接着性、炎症性変化を解析する。

DNA マイクロアレイにより、上記細胞にて脂肪酸・酸化 LDL・S100A8 により誘導される新規分子を転写・分泌因子に着目し同定する。過剰発現や siRNA 阻害実験にて機能的意義を検討する。

基礎検討: 動脈硬化巣・脂肪組織 M の炎症惹起機構に関する網羅的解析(佐藤, 小川)

手術時のヒト頸動脈硬化巣サンプル(動脈硬化進展軽度・重度例と対照の比較)、または高脂肪食負荷肥満マウスと対照マウスの骨髓・組織 M 発現遺伝子の違いを DNA マイクロアレイにより解析し、動脈硬化進展と慢性炎症病態に関連する骨髓・M 関連新規因子の探索とその機能解析を行う。

平成 25 年度以降研究計画

臨床的研究: 糖尿病・肥満症前向きコホートにおける縦断研究(佐藤, 長谷川, 小谷)

(1)生活習慣改善や薬物治療による検討: 減量・禁煙・薬物療法、特に新規糖尿病薬・インクレチンや PPAR リガンド(TZDs・EPA 等)投与による単球・組織 M 機能、TLRs/NF- κ B 伝達系や上記で同定した新規因子の単球・M 中発現変化と心腎脳血管合併症の予後(新規発症・進展)の改善効果を追跡し、インクレチン等の M 機能改善を介した新規抗動脈硬化作用と機序を解明する。

(2)単球・組織 M 機能改善に関連する糖脂質・肥満・動脈硬化関連遺伝子 SNPs の同定: 上記減量・薬物治療の単球・M 機能改善に寄与する SNPs を同定し、オーダーメイド医療を目指す。

動物レベルの検討(佐藤, 小川, 長谷川)

(1)インクレチンや PPAR リガンドによる組織 M 機能改善効果の検討: 肥満・動脈硬化モデルにて上記薬剤を 4~8 週間投与し、血中単球・組織 M の遊走能・接着能・M1/M2 比及び

上記で同定した新規因子の発現変化を検出し、炎症・動脈硬化進展抑制効果を検討する。(2)上記で同定した新規分子の遺伝子操作マウスを用いて、糖代謝・動脈硬化の発症・進展における当該分子の病態生理的意義を明らかにする。

4. 研究成果

本研究では、糖尿病と肥満症の多施設前向きコホート 1334 例登録による大規模データベース構築に成功し、糖尿病・肥満症における効果的な早期動脈硬化・CVD 合併症進展指標を検討した。これまで、酸化 LDL・SAA-LDL や心臓足首血管指数・CAVI の CVD 予知指標としての有用性、またヒト単球の M1/M2 バランス異常が心血管病リスクになる可能性を報告してきた (Hypertens Res 2008, Atherosclerosis 2009, Diabetes Care 2010)。

2 型糖尿病において、DPP4 阻害薬・シタグリプチンの投与にて血中 GLP-1 濃度の上昇、血糖、HbA1c、酸化 LDL の有意な低下と CAVI の改善傾向、更に末梢血単球中の IL-10 上昇と TNF α 低下を認め (Metabolism 2013)、ビルダグリプチンにおいても M1/M2 バランスの改善を認めた (Manuscript in preparation)。

頸動脈内膜剥離術施行 49 例において、糖尿病 (18 例) では、非糖尿病 (31 例) よりプラーク内へのマクロファージ (M) 浸潤が増加し、単球・プラーク内 M の炎症性 M1 マーカー (IL-6・TNF α) 上昇/抗炎症性 M2 マーカー (IL-10) 低下、接着因子の発現上昇を認め、これらが頸動脈硬化症を進展させる可能性を見出した (Diabetes Care, in submission)。

また、8 週齢の C57BL6J マウスに高脂肪食負荷の検討では、GLP-1 アゴニスト・exendin-4 (Ex-4) により、腹腔内 M の接着能・遊走能の低下を認めた。ヒト単球系細胞株 THP-1 由来 M においては、酸化 LDL による脂肪滴蓄積が促進、活性酸素種 O₂-産生量の増大を認め、更に Ex-4 によりオートファジー誘導マーカー・LC3B-II/LC3B-I 比が有意に上昇し、上記の酸化 LDL 誘導による脂肪蓄積が有意に抑制された (PLoS ONE in submission)。

以上、本研究により、肥満・糖尿病における単球機能 (M1/M2 タイプ) は動脈硬化進展・CVD 発症の重要なリスク・予知因子であり、それを標的とした新規 CVD 発症予防の為に包括的な治療体系を提案することができ意義深い。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Ito R, Yamakage H, Kotani K, Wada H, Otani S, Yonezawa K, Ogo A, Okajima T,

Adachi M, Araki R, Yoshida K, Saito M, Nagaoka T, Toyonaga T, Tanaka T, Yamada T, Ota I, Oishi M, Miyanaga F, Shimatsu A, Satoh-Asahara N, The Japan Diabetes and Obesity Study (J-DOS) Group. Comparison of Cystatin C- and Creatinine-based Estimated Glomerular Filtration Rate to Predict Coronary Heart Disease Risk in Japanese Patients with Obesity and Diabetes. *Endocrine Journal*. 査読有, Vol.62, 2015, p.201-207, DOI : 10.1507/endocrj.EJ14-0352.

Komiyama M, Wada H, Ura S, Yamakage H, Satoh-Asahara N, Shimada S, Akao M, Koyama H, Kono K, Shimatsu A, Takahashi Y, Hasegawa K. The effects of weight gain after smoking cessation on atherogenic α 1-antitrypsin-low-density lipoprotein. *Heart Vessels*. 査読有, online, 2014, DOI : 10.1007/s00380-014-0549-9.

Yamakage H, Ito R, Tochiya M, Muranaka K, Tanaka M, Matsuo Y, Odori S, Kono S, Shimatsu A, Satoh-Asahara N. The Utility of Dual Bioelectrical Impedance Analysis in Detecting Intra-abdominal Fat Area in Obese Patients during Weight Reduction Therapy in Comparison with Waist Circumference and Abdominal CT. *Endocrine Journal*. 査読有, Vol.61, 2014, p.807-819, DOI : 10.1507/endocrj.EJ14-0092.

〔学会発表〕(計 38 件)

Satoh-Asahara N, Matsuo Y, Tanaka M, Sasaki Y, Yamakage H, Muranaka K, Ikai I, Hata H, Shimatsu A, Inoue M, Tae-Hwa Chun. Sexually dimorphic, fat depot-dependent expression of a fibrogenic adipokine, thrombospondin 1 (THBS1) in human obesity. 2015 Keystone Symposia Conference, 2015 年 3 月 22-27 日, Kanada, British Columbia, Wistler

Tanaka M, Matsuo Y, Muranaka K, Yamakage H, Sasaki Y, Shimatsu A, Satoh-Asahara N. GLP-1 receptor agonist attenuates the oxidized-LDL-induced foam cell formation through autophagy in macrophages and monocytes. 2015 Keystone Symposia Conference, 2015 年 3 月 22-27 日, Kanada, British Columbia, Wistler

浅原哲子. 心血管疾患予防を目指した 2 型糖尿病治療戦略, 第 6 回 糖尿病の新時代 ~ 基礎と臨床を学ぶ ~, 2015 年 2 月 13 日, 大阪

伊藤遼, 山陰一, 佐々木洋介, 村中和哉, 小島真司, 河野茂夫, 島津章, 浅

原哲子: 糖尿病における心腎関連進展予測指標としての non HDL-C・参加 LDL の有用性, 第 50 回日本糖尿病協会近畿地方会, 2014 年 11 月 23 日, 京都

浅原哲子, 佐々木洋介, 山陰一, 村中和哉, 伊藤遼, 小島真司, 河野茂夫, 島津章: DPP-4 阻害薬による末梢血単球 M1/M2 タイプへの影響と抗動脈硬化作用, 第 50 回日本糖尿病協会近畿地方会, 2014 年 11 月 23 日, 京都

浅原哲子: 脂肪酸トータルマネジメント ~ EPA/AA 比を活用した食事・運動療法 ~, 福岡動脈硬化カンファレンス, 2014 年 11 月 21 日, 福岡

浅原哲子: 糖尿病治療戦略の新たなる展望 ~ インクレチン関連薬の抗動脈硬化作用 ~, International Diabetes Expert Seminar ~ Global Speaker Tour in 京都 ~, 2014 年 11 月 20 日, 京都

浅原哲子, 村中和哉, 佐々木洋介, 山陰一, 小谷和彦, 山田努, 荒木里香, 岡嶋泰一郎, 田邊真紀人, 大石まり子, 島津章: 多施設肥満症コホートにおける脳心血管イベント発症予測指標の探索 - CAVI・新規酸化 LDL -, 第 35 回日本肥満学会, 2014 年 10 月 24-25 日, 宮崎

田中将志, 松尾禎之, 佐々木洋介, 山陰一, 村中和哉, 塚原徹也, 島津章, 浅原哲子: 頸動脈プラーク浸潤マクロファージ及び末梢血単球の M1/M2 様形質に及ぼす肥満・糖尿病の影響, 第 35 回日本肥満学会, 2014 年 10 月 24-25 日, 宮崎

山陰一, 小谷和彦, 小島真司, 大谷すみれ, 米澤一也, 小河淳, 足立雅広, 岡嶋泰一郎, 荒木里香, 吉田和朗, 齋藤美穂, 長岡匡, 豊永哲至, 田中剛史, 山田努, 太田逸朗, 宮永史子, 大石まり子, 島津章, 浅原哲子: 肥満症・糖尿病における心腎関連進展指標としてのシスタチン C の有用性 - NHO 多施設共同研究 -, 第 35 回日本肥満学会, 2014 年 10 月 24-25 日, 宮崎

浅原哲子: 心血管疾患予防のための糖尿病治療戦略 ~ 食後高血糖改善と動脈硬化予防の重要性 ~, 第 5 回琉球臨床糖尿病フォーラム, 2014 年 10 月 2 日, 沖縄

Noriko Satoh-Asahara, Masashi Tanaka, Yoshiyuki Matsuo, Hajime Yamakage, Kazuya Muranaka, Yousuke Sasaki, Shinji Odori, Shigeo Kono, Akira Shimatsu: Effect of Sitagliptin and Vildagliptin, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, on M1/M2-like Phenotypes of Peripheral Blood Monocytes and Arterial Stiffness in Type 2 Diabetic Patients. 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress, 2014 年 9 月 12-14 日, 京都

浅原哲子: 多施設共同前向きコホート

研究における肥満症の脳心血管イベント発症予測指標の探索－CAVI測定 of 臨床的意義－, 第22回西日本肥満研究会, 2014年7月26-27日, 九州

浅原哲子、田中将志、松尾禎之、山陰一、村中和哉、森崎裕子、森崎隆幸、宮本恵宏、島津章: Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B)遺伝子多型は日本人の肥満発症及び減量治療抵抗性に関連する, 日本内分泌学会第32回内分泌代謝学サマーセミナー, 2014年7月10-12日, 山梨

田中将志、松尾禎之、佐々木洋介、山陰一、村中和哉、塚原徹也、島津章、浅原哲子: 頸動脈プラークのM1/M2マクロファージ浸潤と炎症性サイトカイン産生に対する肥満・糖尿病の影響, 日本内分泌学会第32回内分泌代謝学サマーセミナー, 2014年7月10-12日, 山梨

佐藤(浅原)哲子: 心血管疾患予防のための糖尿病の治療戦略～インクレチン関連薬の抗動脈硬化作用～, 佐賀城内カンファレンス, 2014年7月2日, 佐賀

Noriko Satoh-Asahara: The Utility of CAVI in Predicting the cardiovascular risks of Obesity and Metabolic Syndrome. The Pulse of Asia in ATHENS, 2014年6月12-13日, Greece, Athens.

浅原哲子、小谷和彦、山陰一、村中和哉、山田努、荒木里香、岡嶋泰一郎、足立雅広、大石まり子、島津章: 多施設共同肥満症・糖尿病コホートにおける心腎連関進展早期評価系の確立 新規酸化LDLとシスタチンC測定の有効性, 第57回日本糖尿病学会年次学術集会, 2014年5月22-24日, 大阪

山陰一、伊藤遼、小谷和彦、小鳥真司、大谷すみれ、米澤一也、小河淳、岡嶋泰一郎、足立雅広、荒木里香、吉田和朗、齋藤美穂、長岡匡、豊永哲至、田中剛史、山田努、太田逸朗、大石まり子、宮永史子、島津章、浅原哲子: 肥満症・糖尿病における心腎連関指標としてのシスタチンCの有効性についての検討 NHO 多施設共同研究, 第57回日本糖尿病学会年次学術集会, 2014年5月22-24日, 大阪

浅原哲子、村中和哉、佐々木洋介、山陰一、小谷和彦、山田努、荒木里香、岡嶋泰一郎、田邊真紀人、大石まり子、島津章: 多施設共同前向きコホート研究における肥満症の脳心血管イベント発症予測指標の探索-CAVI測定 of 臨床的意義-, 第87回日本内分泌学会学術総会, 2014年4月24-26日, 福岡

21 山陰一、島津章、浅原哲子: 多施設共同肥満症・糖尿病コホートにおける心腎連関進展早期評価系の確立-新規酸

化LDLとシスタチンCの有効性-, 第87回日本内分泌学会学術総会, 2014年4月24-26日, 福岡

22 浅原哲子: メタボリックシンドロームにおけるEPAの抗動脈硬化作用～EPA/AA比の重要性～, 京滋北陸EPAフォーラム, 2014年4月12日, 京都

〔図書〕(計2件)

浅原哲子: セブン&アイ出版, 読むだけでやせる女医の言葉-2000人のダイエット指導から生まれたアドバイス!! , 2015年, p.1-157

独立行政法人 国立病院機構 京都医療センター: セブン&アイ出版, 京都医療センター メタボ外来の3か月で確実にやせるレシピ, 2014年, p.1-128

〔産業財産権〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 哲子 (Noriko Satoh)

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糖尿病研究部・臨床代謝栄養研究室長

研究者番号: 80373512

(2) 研究分担者

長谷川 浩二 (Koji Hasegawa)

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展開医療研究部・部長

研究者番号: 50283594

小谷 和彦 (Kazuhiko Kotani)

自治医科大学臨床検査医学・准教授

研究者番号: 60335510

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

塚原 徹也 (Tetsuya Tsukahara)

独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 脳神経外科・副院長

山口 高史 (Takashi Yamaguchi)

独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 外科・医長

畑 啓昭 (Hiroaki Hata)

独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 外科・医員

荒田 順 (Jyun Arata)

独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 形成外科・医長