

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：34519  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2018～2020  
 課題番号：18K08531  
 研究課題名(和文)代謝異常と認知機能の関連に及ぼす睡眠障害の影響

研究課題名(英文) Sleep, metabolism and cognitive function

## 研究代表者

小山 英則 (KOYAMA, HIDENORI)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：80301852

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)：代謝異常と認知機能障害の関連について、臨床的にHDHCCコホート研究を推進した。2021年1月末時点で、総数449名、海馬萎縮評価186名、アミロイドPET実施68名を登録した。阪神医療圏の血糖変動の実態、アミロイドPETの軽度認知機能低下診断における有用性を報告した。基礎的には複合睡眠障害モデルを確立し、単純睡眠欠乏に比較して、空間記憶低下が認められ、この現象は海馬傍回領域の集合神経活動電位低下を伴っていた。その他、本モデルにおいては疼痛閾値低下、摂餌量・体重低下、基礎体温・活動量増加などの表現型が観察され、情動系、自律神経系の関与が推測された。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、現代社会のストレス状態を模倣しうる複合睡眠障害モデルの確立と、その行動生理学的問題点が抽出されてきた。本結果を解釈すると、現在のコロナ禍をはじめとする様々な社会的ストレスは、生体の恒常性に大きな影響を及ぼし、生活習慣病などの発症・進展に深くかかわることが予想される。このような社会的命題を解決しうる臨床コホートの構築も、本研究課題の重要な成果である。本研究課題により、臨床・基礎両面から睡眠障害を中心とした社会的ストレスの病態意義とその制御を目指したシステムが構築できたと考えている。

研究成果の概要(英文)：HDHCC cohort study was performed to examine the association between metabolic disorders and cognitive impairment. At the end of January 2021, a total of 449 patients, with 186 hippocampal atrophy evaluations, and 68 amyloid PET examination were registered. We reported the present status of blood glucose fluctuation in the Hanshin medical area and the usefulness of amyloid PET in the diagnosis of mild cognitive impairment. As a basic study, a complex sleep disorder model was established, and showed variety of behavior phenotype such as spatial memory disturbance, decreased action potential of parahippocampal gyrus region, lower pain threshold, decreased food intake / body weight, higher basal body temperature and physical activity. The involvement of the emotional system and the autonomic nervous system was speculated.

研究分野：代謝内分泌

キーワード：認知機能障害 睡眠障害 糖尿病

## 1. 研究開始当初の背景

現在のストレス社会は、睡眠障害、疲労などの多くの精神社会的因子に取り囲まれ、これが自律神経機能障害、神経内分泌系失調などの関連し、心血管系イベント発症だけでなく、糖尿病、肥満などの代謝疾患の発症にも深く関与すると考えられている。我々は 788 名の重度腎障害患者に対して質問票を用いて疲労度を評価し、中央値 26 カ月追跡したコホート研究により、高度疲労が将来心血管イベントの発症のリスク因子となることを明らかにした (*Clin J Am Soc Nephrol* ;5(4):659-66, 2010)。この知見をもとに我々は、心血管リスクを有する生活習慣病患者を対象として、疲労度、睡眠障害、日中活動度、自律神経機能などのストレス関連因子を客観的、網羅的に評価し、追跡するコホート研究を世界に先駆けて立ち上げ、睡眠と自律神経、夜間血圧変動の関連 (*PLoS One* 9: e105977, 2014)、自律神経機能異常と頸動脈硬化の関連 (*Atherosclerosis* 238: 409-414, 2015)、内臓肥満、レプチン抵抗性と自律神経機能障害の関連 (*Cardiovasc Diabetol* 14: 117, 2015)、日中活動度と夜間血圧変動 (*PLoS ONE* 11:e0155116, 2016)、疲労度とレプチン抵抗性の関連 (*Psychoneuroendocrinology* 74:7-12, 2016)、睡眠障害と thyroid stimulating hormone (TSH) の糖鎖構造・マクロ TSH 形成の関連 (*Sci Rep* 7:44387, 2017)、さらに睡眠障害のメディエーターとして brain-derived neurotrophic factor (BDNF) と慢性腎臓病発症の関連 (*PLoS ONE* 12:e0178686, 2017) など、多くの知見を相次いで報告してきた。これらの結果は、睡眠、自律神経機能などが、代謝障害・心血管障害の発症進展に深く関与するとともに、健康的な長寿を達成するための重要な標的因子としての可能性を強く示している。

従来、約 70% の認知症患者が睡眠障害を有しており、認知機能の更なる悪化や QOL 低下に関与することが報告されている。一方、睡眠障害や睡眠リズムの障害が認知症発症に影響する可能性が指摘されている。近年の疫学調査のメタ解析結果では、短時間または長時間睡眠はいずれも認知機能悪化の危険因子となることが示されている。また閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者は軽度認知機能障害や認知症の発症リスクが 2-6 倍高いことが報告されている。睡眠障害と認知機能の病態機序に関する研究はようやく産声をあげたところであるが、動物実験によると、急性の睡眠欠乏により脳脊髄液中のアミロイド(A)量が増加し、慢性的な睡眠欠乏により A の脳沈着が増加すること、また高齢者のコホート研究で、問診によって得られた睡眠の状態と脳脊髄液中の A が関連するとの興味深い報告がなされている。一方、糖代謝と認知機能に関しては、我が国においても久山町研究を中心に知見が集積され、例えば空腹時血糖値、インスリン抵抗性などの指標が、病理解剖によるアミロイドプラーク蓄積量と相関することが示されている。しかしながら明らかな認知機能障害を有さない糖代謝異常患者の脳アミロイド沈着を規定する臨床因子と、早期のアミロイド沈着の意義は不明である。

## 2. 研究の目的

本研究は、基礎・臨床研究両面から代謝異常と認知機能障害の関連を、睡眠障害を代表とする心理社会的因子の面から明らかにする試みである。代謝異常モデルマウスにおける睡眠障害と認知機能の関連、糖尿病・耐糖能異常患者における定量的睡眠状態・生活活動度と脳アミロイド沈着、認知機能の関連、の基礎・臨床両面からの研究を通じて、代謝疾患の認知機能障害の病因・病態の解明と、将来の認知症発症を、睡眠などの心理社会的因子への介入から予防の道を開く可能性を検討する。

## 3. 研究の方法

a. 動物実験：基本的な実験系は、マウスに対する睡眠障害負荷による認知機能の変化と、海馬歯状回のマイクログリア増殖、炎症性リガンドと炎症シグナルなどの免疫組織学的解析が中心である。

マウス実験モデル：C56B16 系統野生型マウスに対し、睡眠障害負荷専用ケージ(#Model 80390, Lafayette Ins, Lafayette, USA) (*Sleep* 38: 31-40, 2015) を用いる。ラットをもちいた既報 (*J Neurosci Res* 94:424-9, 2016) をもとに作成した、マウス複合睡眠障害モデルは 4 週間マウスの睡眠確保時間帯を毎日ランダムに設定し、他の時間帯は睡眠障害負荷を加える。負荷を加えない対照群、定時的に同時間の睡眠障害を負荷した睡眠欠乏群と比較する。

行動学的解析：認知機能評価として、自発行動、空間認知能は Y 迷路、バーンズ迷路試験を用いて評価する。その他行動学的に、活動量、基礎体温、摂食量、体重を評価する。

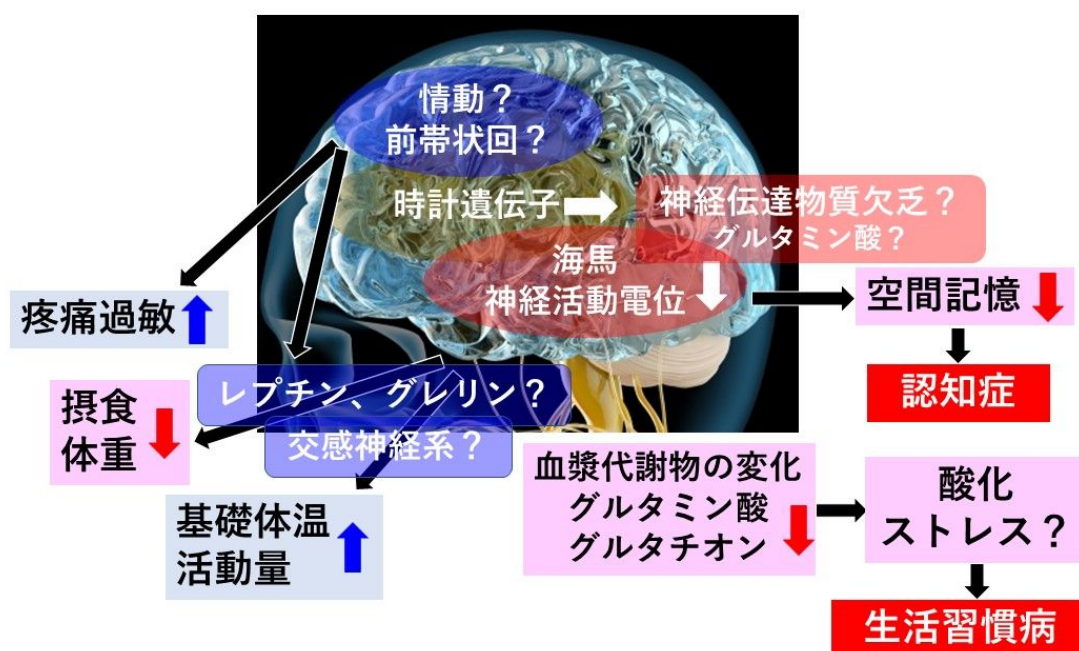
免疫組織学的評価：脳組織はパラホルムアルデヒド還流固定により採取する。  
 時計遺伝子解析：睡眠障害負荷中および解除後の時計遺伝子発現の変化は real time RT-PCR 法で解析する。  
 神経活動の評価：神経集団の活動を捉える field potential や単一神経レベルの発火を捉える multi unit 細胞外記録法を用いて解析する。  
 メタボローム解析：モデルマウスから収集した血漿の代謝物分析については、ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS) と液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS) を用いた多重反応モニタリング (MRM) 法 (糖、糖アルコール、アミノ酸、有機酸、アミン、塩基、脂肪酸などの代謝物分析用インハウスデータベースは構築済) により実施し、複合睡眠障害と代謝物変動との関連性について検討する。  
 アルツハイマーモデルマウスにおける睡眠障害の影響：理化学研究所の西道博士から供与された APP ノックインマウスを用いて、認知機能障害進行の自然経過に及ぼす複合睡眠障害の影響を検討する。

b. 耐糖能異常における定量的睡眠状態と脳アミロイド沈着、認知機能の関連  
 研究デザイン：単施設前向き観察研究。対象：耐糖能異常を有する患者 200 名。測定：定量的睡眠状態・生活活動度は既報に準じて Actigraph を用いて評価する。年齢、性別、身長、体重、BMI、喫煙、心血管疾患既往、高血圧、脂質異常症、血圧、空腹時血糖、HbA1c、グリコアルブミン、IRI を調整因子として評価する。アウトカム：認知機能は DSST、MMSE、MOCA-J を用いて、毎年評価する。登録時の断面的解析に加えて、2年後の認知機能の変化を主要評価項目とする。副評価項目として 60 歳未満の登録時認知機能障害を有さない患者 50 名を対象として、Pittsburgh Compound-B(PIB)をプローブとしたアミロイド沈着を登録時と2年後に実施する。本学はサイクロトロンを有し標識プローブの合成が可能で、本学倫理委員会の承認済で、本年 8 月頃に開始可能の予定である。登録時アミロイド沈着量に関連する因子の断面的解析と、2年間の沈着変化量を規定する因子の解析を予定する。

#### 4. 研究成果

代謝異常と認知機能障害の関連を、研究計画に基づいて基礎的・臨床的両面から検討を進めた。臨床的に HDHCC コホート研究は 2021 年 1 月末時点で、登録者数 449 名、MRI VRSRD 評価 186 名、脳血流シンチ実施 85 名、アミロイド PET 実施 68 名、腸内細菌叢解析用採便 102 名を登録した。阪神医療圏の血糖変動に関する管理状況 (*J Diabetes Invest* 12: 244-253, 2021)、及び血糖変動指標の実態を既存の糖尿病管理指標との関連から報告した (*J Diabetes Invest* 2021 印刷中)。アミロイド PET の軽度認知機能低下診断における臨床的有用性を報告した (*Medicine* 100(3): e23969, 2021)。

現代社会の複雑な睡眠障害を反映しうる複合睡眠障害モデルは、短時間睡眠をランダムに提供するモデルであり、同程度の通常の睡眠障害に比べて、空間記憶障害、摂餌量低下、体重減少、



基礎体温増加、活動量増加、疼痛過敏などの行動学的表現型を呈することが判明した。またこのモデルでは記憶にかかわる海馬領域の神経活動電位の低下、レプチン・グレリンなどの神経内分泌因子の変化、メタボローム解析による酸化還元物質低下、などを呈することが明らかになってきた(図)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Washio K, Kusunoki Y, Tsunoda T, Osugi K, Ohigashi M, Murase T, Nakamura T, Matsuo T, Konishi K, Katsuno T, Namba M, Koyama H.	4. 巻 57
2. 論文標題 Xanthine oxidoreductase activity correlates with vascular endothelial dysfunction in patients with type 1 diabetes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Diabetologica	6. 最初と最後の頁 31-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00592-019-01362-1	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 Uekita H, Ishibashi T, Shiomi M, Koyama H, Ohtsuka S, Yamamoto H, Yamagishi S, Inoue H, Itabe H, Sugimoto K, Kamioka M, Ohkawara H, Wada I, Yasuchika T	4. 巻 65
2. 論文標題 Integral role of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in nondiabetic atherosclerosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Fukushima Journal of Medical Science	6. 最初と最後の頁 109-121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5387/fms.2019-12	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 Morimoto A, Kadoya M, Kakutani-Hatayama M, Kosaka-Hamamoto K, Miyoshi A, Shoji T, Goda A, Asakura M, Koyama H	4. 巻 5
2. 論文標題 Subclinical decrease in cardiac autonomic and diastolic function in patients with metabolic disorders: HSCAA study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Metabolism Open	6. 最初と最後の頁 100025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metop.2020.100025	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 大杉 敬子, 楠 宜樹, 鷺尾 佳穂里, 井上 智香子, 大東 真菜, 松谷 聡, 榎田 智仁, 角田 拓, 松尾 俊宏, 小西 康輔, 勝野 朋幸, 難波 光義, 小山 英則	4. 巻 63
2. 論文標題 集学的治療により分娩に至った糖尿病腎症4期の2型糖尿病合併妊娠の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病	6. 最初と最後の頁 35-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11213/tonyoby.63.35	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 Miyoshi A, Koyama S, Sasagawa-Monden M, Kadoya M, Konishi K, Shoji T, Inaba M, Yamamoto Y, and Koyama H	4. 巻 33
2. 論文標題 JNK and ATF4 as two important platforms for tumor necrosis factor- $\alpha$ -stimulated shedding of receptor for advanced glycation endproducts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 3575-3589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201701553RR.	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 Kadoya M and Koyama H	4. 巻 20
2. 論文標題 Sleep, Autonomic Nervous Function and Atherosclerosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Science	6. 最初と最後の頁 794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20040794	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 Kadoya M, Kurajoh M, Kakutani-Hatayama M, Morimoto A, Miyoshi A, Kosaka-Hamamoto K, Shoji T, Moriwaki Y, Inaba M, Koyama H	4. 巻 270
2. 論文標題 Low sleep quality is associated with progression of arterial stiffness in patients with cardiovascular risk factors: HSCAA study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 95-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.039.	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 Katsuno T, Shiraiwa T, Iwasaki S, Park H, Watanabe N, Kaneko S, Terasaki J, Hanafusa T, Imagawa A, Iichiro Shimomura, Ikegami H, Koyama H, Namba M, Miyagawa J for TRUST2 study group	4. 巻 38
2. 論文標題 Benefit of Early Add-on of Linagliptin to Insulin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Randomized-Controlled Open-Label Trial (TRUST2).	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advances in Therapy	6. 最初と最後の頁 1514-1535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12325-021-01631-y	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 Kuroda N, Kusunoki Y, Osugi K, Ohigashi M, Azuma D, Ikeda H, Makino S, Otsuka A, Tamada D, Watanabe N, Washio K, Tsunoda T, Matsuo T, Konishi K, Katsuno T, and Koyama H	4. 巻 12
2. 論文標題 Relationships between time in range, glycemc variability including hypoglycemia, and types of diabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: HDHCC study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 244-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13336.	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 Kitajima K, Abe K, Takeda M, Yoshikawa H, Ohigashi M, Osugi K, Koyama H, Yamakado K	4. 巻 100
2. 論文標題 Clinical impact of 11C-Pittsburgh compound-B positron emission tomography in addition to magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography on diagnosis of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e23969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000023969.	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 Ohigashi M, Osugi K, Kusunoki Y, Washio K, Matsutani S, Tsunoda T, Matsuo T, Konishi K, Katsuno K, Namba M, Koyama H	4. 巻 12
2. 論文標題 Association of time in range with hemoglobin A1c, glycated albumin, and 1,5-anhydro-D-glucitol.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 940-949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13437.	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 Naka M, Kadoya M, Kosaka-Hamamoto K, Morimoto A, Miyoshi A, Kakutani M, Shoji T, Koyama H	4. 巻 67
2. 論文標題 Overestimation of glomerular filtration rate calculated from serum creatinine as compared with cystatin C in patients with subclinical hypercortisolism: Hyogo Adrenal Metabolic Registry.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 469-476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0478.	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 Kakutani-Hatayama M, Kadoya M, Morimoto A, Miyoshi A, Kosaka-Hamamoto K, Kusunoki Y, Shoji T, Koyama H	4. 巻 6
2. 論文標題 Associations of sleep quality, sleep apnea and autonomic function with insulin secretion and sensitivity: HSCAA study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Metabolism Open	6. 最初と最後の頁 100033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metop.2020.100033	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 小山英則	4. 巻 45
2. 論文標題 脳内ストレスと生活習慣病	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 兵庫医科大学医学雑誌	6. 最初と最後の頁 21-26
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 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 小山英則	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 疲労、睡眠、自律神経機能からみた脳内ストレスと生活習慣病.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本疲労学会誌	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 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 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Morimoto.A, Kadoya.M, Kakutani.M, Miyoshi.A, Kosaka.K, Konishi.K, Kusunoki.Y, Shoji.T, Koyama H
2. 発表標題 The association between gluco-metabolic factors and parameters of left ventricular diastolic function -HSCAA study-
3. 学会等名 The 11th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (AASD) (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 小山英則
2. 発表標題 脳内ストレスと生活習慣病 (特別講演SL-2)
3. 学会等名 第15回日本疲労学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 楠 宜樹、大杉敬子、大東真菜、小山英則
2. 発表標題 高齢者糖尿病における認知機能低下 (シンポジウム)
3. 学会等名 第56回日本糖尿病学会近畿地方会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本晶子、角谷 学、角谷美樹、三好晶雄、小阪佳恵、庄司拓仁、小山英則
2. 発表標題 自律神経機能と心左室拡張機能からみた非機能性副腎腫瘍の心血管リスク (Hyogo Adrenal Metabolic Registry)
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大杉敬子、楠 宜樹、大東真菜、松尾俊宏、小西康輔、勝野朋幸、難波光義、小山英則、HDHCCグループ
2. 発表標題 2型糖尿病患者における血糖管理と睡眠効率についての検討 HDHCC研究
3. 学会等名 第62回 日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小池新平、楠 宜樹、大杉敬子、大東真菜、鷲尾佳穂里、角田 拓、松尾俊宏、小西康輔、勝野朋幸、難波光義、小山英則
2. 発表標題 2型糖尿病における血糖管理指標と血糖日内変動との関連 HDHCC研究
3. 学会等名 第62回 日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大東真菜、楠 宜樹、大杉敬子、松尾俊宏、小西康輔、勝野朋幸、難波光義、小山英則、HDHCCグループ
2. 発表標題 2型糖尿病患者における認知機能スクリーニング検査の実態 HDHCC研究
3. 学会等名 第62回 日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本晶子、角谷 学、角谷美樹、三好晶雄、小阪佳恵、小西康輔、楠 宜樹、庄司拓仁、小山英則
2. 発表標題 血糖関連指標と左室拡張能との関連 HSCAA研究
3. 学会等名 第62回 日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大東 真菜、大杉 敬子、楠 宜樹、松谷 聡、角田 拓、松尾 俊宏、小西 康輔、勝野 朋幸、小山 英則、HDHCC グループ
2. 発表標題 2型糖尿病患者における認知機能スクリーニング検査とVSRAD についての検討 HDHCC 研究
3. 学会等名 第56回日本糖尿病学会近畿地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒田 訓宏、楠 宜樹、大杉 敬子、大東 真菜、東 大介、大塚 章人、玉田 大介、林 功、牧野 晋也、渡辺 伸明、小山 英則
2. 発表標題 阪神間の糖尿病専門医療機関における2 型糖尿病治療の実態調査-HDHCC 研究-
3. 学会等名 第56回日本糖尿病学会近畿地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山英則
2. 発表標題 透析患者の疲労
3. 学会等名 第63回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 角谷 学、小山英則
2. 発表標題 睡眠障害と自律神経機能からみた動脈硬化の新規リスク因子：HSCAA研究．
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 角谷 学、角谷美樹、森本晶子、三好晶雄、小阪佳恵、庄司拓仁、小山英則
2. 発表標題 睡眠の質の低下は動脈脈波伝播速度(PWV)の増加と関連する HSCAA研究 ．
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本晶子、角谷 学、三好晶雄、角谷美樹、小阪佳恵、庄司拓仁、小山英則
2. 発表標題 24時間心拍変動係数を用いた自律神経機能と左室拡張機能との関連 HSCAA研究 .
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本晶子、角谷 学、三好晶雄、角谷美樹、小阪佳恵、庄司拓仁、小山英則
2. 発表標題 アクティグラフによる睡眠の質と左室拡張能との関連 HSCAA研究 .
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 角谷学、森本晶子、角谷美樹、三好晶雄、小阪佳恵、松尾俊宏、小西康輔、楠宜樹、庄司拓仁、小山英則
2. 発表標題 動脈脈波伝播速度(PWV)の悪化に対する睡眠障害及び2型糖尿病の意義に関する前向き研究 HSCAA研究 .
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 庄司拓仁、角谷 学、角谷(畑山)美樹、森本晶子、三好晶雄、小阪(濱本)佳恵、森脇優司、小山英則
2. 発表標題 自律神経機能は早朝の安静空腹時血清コルチゾール濃度を規定する HSCAAコホート研究 .
3. 学会等名 第91回 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小山英則、楠 宜樹
2. 発表標題 糖尿病昏睡の臨床～ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群～
3. 学会等名 第54回糖尿病学の進歩
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小山英則
2. 発表標題 脳内ストレス・脳内炎症と糖尿病．
3. 学会等名 第57回日本糖尿病学会近畿地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小山英則
2. 発表標題 脳内ストレスからみた慢性腎臓病、末期腎不全、生活習慣病～人生100年時代の健康寿命延伸に向けて～．
3. 学会等名 第65回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大東 真菜、大杉 敬子、楠 宜樹、松谷 聡、角田 拓、松尾 俊宏、小西 康輔、勝野 朋幸、小山 英則、HDHCC グループ
2. 発表標題 2型糖尿病患者における認知機能スクリーニング検査とVSRADについての検討 HDHCC研究
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三好晶雄、角谷美樹、角谷 学、森本晶子、小阪佳恵、小西 康輔、楠 宜樹、庄司拓仁、小山英則
2. 発表標題 インスリン分泌能は睡眠の質及び血清レプチン濃度と独立して関連する - Hyogo Sleep Cardio-Autonomic Atherosclerosis study -
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森本晶子、角谷 学、角谷美樹、小阪佳恵、木俣米一、八木千佐子、三好晶雄、楠 宜樹、小西康輔、庄司拓仁、小山英則
2. 発表標題 糖代謝異常患者における潜在性左室拡張能障害に自律神経機能低下が関与する -HSCAA研究-
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中川拓也、角谷 学、國見奈央、木俣米一、八木千佐子、中野康佑、森本晶子、三好晶雄、角谷美樹、小阪佳恵、小西康輔、楠 宜樹、庄司拓仁、小山英則
2. 発表標題 2型糖尿病患者における睡眠と腎機能低下に関する前向き研究 - HSCAA研究 -
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中野康佑、角谷学、森本晶子、國見奈央、木俣米一、八木千佐子、三好晶雄、角谷美樹、小阪佳恵、小西康輔、楠 宜樹、庄司拓仁、小山英則
2. 発表標題 2型糖尿病における睡眠と左室拡張能指標との関連 - HSCAA研究 -
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大杉敬子、大東真菜、楠 宜樹、黒田訓宏、鷺尾佳穂里、松谷 聡、角田 拓、松尾俊宏、小西康輔、勝野朋幸、難波光義、小山英則、HDHCC グループ
2. 発表標題 外来高齢糖尿病患者の認知機能の実態 HDHCC研究
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新宅由佳、大杉敬子、大東真菜、楠 宜樹、鷺尾佳穂里、松谷 聡、角田 拓、松尾 俊宏、小西 康輔、勝野 朋幸、難波光義、小山 英則、HDHCC グループ
2. 発表標題 糖尿病患者の睡眠効率と海馬傍回の脳萎縮との関連についての検討 HDHCC研究
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大東真菜、大杉敬子、楠 宜樹、鷺尾佳穂里、松谷 聡、角田 拓、松尾俊宏、小西康輔、勝野朋幸、難波光義、小山英則、HDHCC グループ
2. 発表標題 糖尿病および耐糖能異常患者における認知症関連の頭部画像所見の実態
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 楠 宜樹、鷺尾佳穂里、大杉敬子、大東真菜、村瀬貴代、中村敬志、角谷 学、角田 拓、松尾俊宏、小西康輔、勝野朋幸、小山英則
2. 発表標題 非糖尿病・1型糖尿病・2型糖尿病におけるキサンチン酸化還元酵素活性の比較
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 國見奈央、角谷 学、木俣米一、八木千佐子、中野康佑、森本晶子、三好晶雄、角谷美樹、小阪佳恵、小西 康輔、楠 宜樹、庄司拓仁、小山英則
2. 発表標題 2型糖尿病患者における自律神経機能と腎機能低下に関する前向き研究 - HSCAA研究 -
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 小山英則、編集：細井雅之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 237
3. 書名 糖尿病の病態生理イラスト図鑑	

1. 著者名 楠 宜樹、小山英則、難波光義、監修：矢崎義雄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 1270
3. 書名 治療薬 UP-TO-DATE 2019	

1. 著者名 楠 宜樹、小山英則、難波光義、監修：矢崎義雄	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 1295
3. 書名 治療薬 UP-TO-DATE 2020	

〔産業財産権〕



〔その他〕

全学横断プロジェクト研究「Hyogo Innovative Challenge」事業  
[https://www.hyo-med.ac.jp/research\\_facilities/hic.html](https://www.hyo-med.ac.jp/research_facilities/hic.html)  
 高血糖による血管炎症が引き起こされる分子メカニズムと糖尿病性血管合併症の制御につながる新たな標的因子  
[https://www.hyo-med.ac.jp/research\\_facilities/output/gyoseki/20181203-01.html](https://www.hyo-med.ac.jp/research_facilities/output/gyoseki/20181203-01.html)

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	楠 宜樹  (Kusunoki Yoshiki)  (00792194)	兵庫医科大学・医学部・講師    (34519)	
研究分担者	庄司 拓仁  (Shoji Takuhito)  (40624044)	兵庫医科大学・医学部・講師    (34519)	
研究分担者	小西 康輔  (Konishi Kosuke)  (90532367)	兵庫医科大学・医学部・講師    (34519)	
研究分担者	角谷 学  (Kadoya Manabu)  (90755109)	兵庫医科大学・医学部・講師    (34519)	

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