

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 15 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590646

研究課題名（和文）肥満代謝症候群の単球機能を標的とした動脈硬化早期診断パネルの構築と心腎疾患予防法

研究課題名（英文）Establishment of biomarker panel for the early detection of atherosclerosis and the prevention of the cardio-renal syndromes in obesity and metabolic syndrome -role of the phenotypes and the function of peripheral blood monocytes-

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

研究成果の概要（和文）：

申請者らが構築した肥満・糖尿病・メタボリック症候群のデータベース 1050 例を対象に、ヒト単球の採取とその機能解析により、単球機能（炎症 M1・抗炎症 M2 マーカーなどの質的異常）と既知の心血管病リスクが強く関連し、さらに糖尿病薬や高脂血症薬によりヒト血中単球機能が改善することを初めて報告した。この研究成果より、肥満・糖尿病・メタボリック症候群における単球機能改善を標的とした早期動脈硬化進展の診断法や心血管病予防・治療戦略の可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We have revealed that the phenotypes of monocyte (inflammatory M1 type and anti-inflammatory M2 type: qualitative changes) are significantly associated with the known cardiovascular risks and that unfavorable pro-inflammatory (M1)/ anti-inflammatory (M2)-like phenotypes of peripheral blood monocytes are improved by the treatment with diabetic or anti-hyperlipidemic drugs in Japanese patients with obesity and metabolic syndrome from 1050 subjects in the database of National Hospital Organization. Accordingly, these data suggest the efficacy of the measurement of phenotypes of monocytes for early detection of atherosclerosis and the prevention of cardiovascular diseases in obesity and metabolic syndrome.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：内科、脂質、医療・福祉、遺伝子、動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

急増する内臓肥満を基盤とした代謝症候

群(メタボリック症候群：MetS)は、脳卒中や心筋梗塞など致命的動脈硬化性疾患の高リ

スク群であり、それに伴う動脈硬化や心血管病(CVD)・慢性腎臓病(CKD)発症リスクを総合的に評価する至適指標の確立と標準化は急務の課題である。脂肪細胞由来のアディポネクチンはインスリン感受性や抗動脈硬化作用を、レプチンは血管新生や動脈硬化促進作用を有し、肥満の動脈硬化進展の重要なメディエーターであると考えられる。

申請者は肥満症にてレプチン/アディポネクチン比と脈波伝播速度(PWV)との有意な相関を認め、動脈硬化の生化学指標としての有用性を示した(Diabetes Care 27, 2004)。最近、CVD 発症には脂質の量に加え、脂質の質：動脈硬化惹起性リポ蛋白質(レムナントやsd-LDL 等)の異常や炎症反応が重要視されてきたが、申請者はMetSの重症度に比例して、炎症指標のCRPや酸化LDLの一種SAA-LDLが上昇する事を認めた(Atherosclerosis 204, 2009)。生理学的検査では、頸動脈エコーによる中内膜肥厚度(IMT)やPWV等が非侵襲な動脈硬化検査として普及し、更にPWVの問題点を改良した血压非依存性の動脈血管弾性機能：心臓足首血管指数(CAVI: Cardio Ankle Vascular Index)が開発された。我々は、これまでに肥満やMetSの動脈硬化指標として、sd-LDL、SAA-LDLやCAVI測定の有用性を証明した(Circ J 72, 2008, Hypertes in press, 2008)。しかし、肥満から血管炎症・動脈硬化に至る迄の分子機序の詳細、メディエーターや至適指標は確立されていない。血管内の炎症やマクロファージ(M ϕ)の活性化は、動脈硬化プラークの破綻や血栓形成を誘導し、CVD 発症を促進する。近年、動脈硬化病変と同様に、肥満マウスや肥満者の脂肪組織でも、M ϕ が侵入し炎症を惹起している事が報告され(J. Clin. Invest. 112, 2003)、肥満に伴う内臓脂肪の炎症、特にサイトカイン産生やM ϕ 浸潤の増加(=M ϕ の「量的変化」)が注目されている(J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 2005)。最近、M ϕ には炎症を惹起する活性化M1 M ϕ と抗炎症反応に働く非活性化M2 M ϕ が存在すると報告された(Trends. Immunol. 23, 2002)。非肥満マウスの脂肪組織中M ϕ はM2状態であり、高脂肪食負荷によりM2からM1 M ϕ に転換し炎症性変化が促進され(J. Clin. Invest. 117, 2007)、M ϕ の量的変化に加え、質的变化の重要性が示唆されている。

最近、申請者らは脂肪細胞とM ϕ の共培養系を確立し、肥満に伴う脂肪細胞・M ϕ 相互作用や飽和脂肪酸/TLR4/NF- κ Bシグナル系の病態意義(ATVB 25, 2005)などパラクリン調節系の「悪循環」(脂肪組織リモデリング)を提唱した(BBRC 354, 2007)。これはM ϕ の質的变化の重要性を示唆し、実際TLR4変異マウスやM ϕ 特異的IKK β KOマウスのM ϕ でも「質的变化」の重要性が示されている(Nat. Med. 11, 2005)。以前、我々はチアゾリジン

誘導体(TZDs)のアディポネクチン、CRPやPWVの改善効果を報告したが(Diabetes Care 26, 2003)、その受容体・PPAR γ のM ϕ 特異的欠損マウスではM2 M ϕ の欠如が認められ、単球の質的变化が示され(Nature 447, 2007)、更にTZDsの糖代謝改善作用の一部はM ϕ のPPAR γ を介する事が証明され(J. Clin. Invest. 117, 2007)、単球機能の重要性が示唆されている。しかし、内臓脂肪のM ϕ の質的变化から動脈硬化症を繋ぐメディエーターや進展機序は未解明である。

CVDの重症度に応じて炎症指標は上昇するので、慢性炎症の場合である単球/M ϕ がMetSにおけるCVD・CKD発症の重要な担い手である可能性が大きい。一方、是迄にヒト肥満やMetSの末梢血単球機能の報告はなく、末梢血単球機能と内臓脂肪のM ϕ 機能が相関するか不明であり、また既知のCVD・CKDリスク、遺伝素因との関連の検討はない。今回、ヒト肥満における末梢血単球機能の病態意義が明確になれば、内臓脂肪の炎症反応・M ϕ 機能のsurrogateマーカーとして、またCVD・CKD発症予防の早期診断・治療指標として有用である可能性が考えられる。申請者は既に820例以上の肥満症/MetSデータベース(体組成、内臓脂肪、糖脂質、炎症・動脈硬化指標等)を構築し、減量や薬物治療の短期・長期的縦断解析も可能である。FACS/MACSを用いたヒト単球機能の解析系も確立している。申請者は、CVD発症抑制効果が発表されたPPAR α リガンドでもある高脂血症薬・Eicosapentaenoic Acid(EPA)によるアディポネクチン上昇、脂質の質(sdLDL・酸化LDL低下)の改善や抗動脈硬化作用も報告した(Diabetes Care 27, 2007, ATVB 27, 2007)。またCVDに加え、急増するCKDの指標としてシスタチンCの有用性も検討した(Clin J Am Soc Nephrol 6, 2011)。更に多数の肥満・動脈硬化・脂質関連候補遺伝子のSNPs(一塩基多型)などの遺伝素因について検索可能である。

以上の学術的背景と現在までの成果を踏まえ、肥満/MetSの単球機能の病態意義に着目して、「新規動脈硬化早期診断パネル構築と心腎疾患予防法」の確立を目指す研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

血管内の炎症や単球・マクロファージ(M ϕ)の活性化は、動脈硬化プラークの破綻や血栓形成を誘導し、心血管病発症を促進する。また、肥満モデルの内臓脂肪など組織における単球・M ϕ の活性化(M ϕ の量的変化)が注目されている。最近、M ϕ には炎症を惹起する活性化M1 M ϕ と抗炎症反応に働く非活性化M2 M ϕ が存在すると報告されたが、肥満症や

メタボリック症候群 (MetS)における、単球機能 (M1/M2 の変化、炎症性サイトカインの発現) についての詳細とその役割は不明である。

本研究では、肥満・MetS において、単球機能を標的とした日本人の「新規動脈硬化早期診断パネルと心腎疾患予防法」を構築するため、下記について明らかにする。

(1)末梢血単球機能 (M1/M2 の変化など) と脂肪組織内炎症、既知の動脈硬化指標、心血管病 (CVD) /慢性腎臓病 (CKD) リスク、遺伝素因及び予後との関連。

(2)単球機能異常から動脈硬化進展・CVD/CKD 発症に至るまでの分子メカニズム。

(3)減量・薬物治療による単球機能改善効果と分子機序。

(4)肥満/MetS における単球機能測定 of 早期動脈硬化診断・治療効果指標としての有用性。

以上の横断・縦断解析により、肥満・MetS における「動脈硬化早期診断新規パネル」を構築し、肥満・MetS の早期動脈硬化の検出法や発症・進展予防法についての EBM の確立に繋げることを目的とする。

3. 研究の方法

(1)肥満・MetS の前向きコホート集団における検討。

申請者らが構築した肥満・糖尿病・メタボリック症候群 (MetS) データベースに登録された 1050 例を対象に、ヒト単球の採取とその機能解析法により、日本人肥満・糖尿病・脂質異常症における単球機能 (炎症 M1・抗炎症 M2 マーカーなど質的異常) と既知の心血管病 (CVD) リスクとの関連について検討した。

(2)インスリン抵抗性改善薬の単球機能改善効果に関する検討。

肥満合併糖尿病 31 例を対象に、無作為割付にてインスリン抵抗性改善薬 (TZDs) (ピオグリタゾン 30 mg) を 3 ヶ月間追加投与する投与群と、追加投与を行わない対照群に振り分け、単球機能の変化を比較検討した。

(3)高脂血症薬の単球機能改善効果に関する検討。

肥満合併高脂血症 56 例を対象に、無作為割付にて高脂血症薬・EPA (1.8g/day) を 3 ヶ月間投与する群と、追加投与を行わない対照群に振り分け、血中 EPA/アラキドン酸比 (EPA/AA 比) や単球機能の変化を検討した。

(4)インクレチン関連薬 (DPP-4 阻害剤) の単球機能改善効果に関する検討。

2 型糖尿病 48 例を対象に、無作為割付にてインクレチン関連薬・シタグリプチン 50mg

を 3 ヶ月間追加投与する群と、追加投与を行わない対象群に振り分け、単球機能の変化を比較検討した。

4. 研究成果

(1)肥満・MetS の前向きコホート集団における検討。

肥満例の末梢血単球では、非肥満例に比し M1 マーカー (TNF α , IL-6) の発現上昇や M2 マーカー (IL-10) の発現低下、更に肥満合併糖尿病例では、肥満・非糖尿病例に比し M2 マーカー (IL-10, CD163) が有意に低下していた。肥満者中 MetS 群では非 MetS 群よりも M2 マーカー (IL-10, CD163) の低下を認めた。多変量解析では単球中 M2 マーカーの独立した関連因子は IRI、HbA1c と動脈硬化指標・PWV であり、PWV の独立した関連因子は年齢と低 CD163 であった。肥満・糖尿病・MetS の単球中 M1/M2 の質的变化が動脈硬化・CVD リスク進展に関与する事が示された (Diabetes Care 33:e7, 2010)。

(2)インスリン抵抗性改善薬の単球機能改善効果に関する検討。

我々は既に、PPAR α リガンドであるインスリン抵抗性改善薬 (TZDs) による PWV 改善など抗動脈硬化作用を報告している。今回、肥満・糖尿病・MetS における TZDs の 3 ヶ月投与により、糖脂質代謝や PWV の改善と伴に、単球中 M2 マーカー (IL-10, CD163) の上昇や M1 マーカー (IL-6) の低下など単球機能の有意な改善を認めた (Diabetes Care 33:e7, 2010)。

(3)高脂血症薬の単球機能改善効果に関する検討。

最近、大規模スタディ JELIS により、高脂血症薬・エイコサペンタエン酸 (EPA) による CVD 発症抑制作用が報告された。今回肥満症において、EPA の 3 ヶ月投与により単球中 M2 マーカー (IL-10) の上昇を認め、動脈硬化指標：PWV の改善に関連していた。更に、THP-1 細胞において、EPA 投与による IL-10 の発現上昇を認め、その効果は阻害剤や siRNA の実験より、PPAR γ を介する可能性が示された (Diabetes Care, in press, 2012)。

(4)インクレチン関連薬 (DPP-4 阻害剤) の単球機能改善効果に関する検討。

2 型糖尿病において、シタグリプチン 50mg の 3 ヶ月投与により、体重に有意な変化は認められなかったが、空腹時血糖、HbA1c の有意な低下と血中 GLP-1 濃度の上昇を認めた。また、酸化 LDL の一つである SAA-LDL と、高感度 CRP の有意な低下を認めた。また、シタグリプチン投与により血中及び末梢血単球

中の IL-10 発現の有意な上昇と TNF- α 発現の有意な低下が認められた (Metabolism, in submission)。

以上より、肥満・糖尿病・MetS における単球機能改善を標的とした早期動脈硬化進展の検出や心血管病予防・治療戦略の可能性が示唆された。

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 17 件)

- ① Satoh-Asahara N, Shimatsu A, Sasaki Y, Nakaoka H, Himeno A, Tochiya M, Kono S, Takaya T, Ono K, Wada H, Suganami T, Koji Hasegawa K, and Ogawa Y. Diabetes Care, 査読有, in press, 2012
- ② Himeno A, Satoh-Asahara N, Usui T, Wada H, Tochiya M, Kono S, Yamada-Goto N, Katsuura G, Hasegawa K, Nakao K, Shimatsu A. Salivary cortisol levels are associated with outcomes of weight reduction therapy in obese Japanese patients. Metabolism, 査読有, 61, 2012, 255-261.
- ③ Wada H, Ura S, Satoh-Asahara N, Kitaoka S, Mashiba S, Akao M, Abe M, Ono K, Morimoto T, Fujita M, Shimatsu A, Takahashi Y, Hasegawa K. $\alpha 1$ -Antitrypsin-low-density-lipoprotein Serves as a Marker of Smoking-specific Oxidative Stress. J Atheroscler Thromb, 査読有, 19, 2012, 47-58.
- ④ Wada H, Ura S, Kitaoka S, Satoh-Asahara N, Horie T, Ono K, Takaya T, Takanabe-Mori R, Akao M, Abe M, Morimoto T, Murayama T, Yokode M, Fujita M, Shimatsu A, Hasegawa K. Distinct Characteristics of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor-A and C Levels in Human Subjects. PLoS ONE, 査読有, 6, 2012, e29351, DOI: 10.1371/journal.pone.0029351.
- ⑤ Kotani K, Satoh-Asahara N, Kato Y, Araki R, Himeno A, Yamakage H, Koyama K, Tanabe T, Oishi M, Okajima T, Shimatsu A, The Japan Obesity Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group. Remnant-like particle cholesterol and serum amyloid A-low-density lipoprotein levels in obese subjects with metabolic syndrome. J Clin Lipidol, 査読有, 5, 395-400.
- ⑥ Kotani K, Satoh-Asahara N, Kato Y, Araki R, Himeno A, Yamakage H, Koyama K, Tanabe T, Oishi M, Okajima T, Shimatsu A, The Japan Obesity Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group. Serum Amyloid A Low-density Lipoprotein Levels and Smoking Status in Obese Japanese Patients. J Int Med Res, 査読有, 39, 2011, 1917-1922.
- ⑦ Arai D, Yamaguchi S, Murakami M, Nakakuki T, Fukuda S, Satoh-Asahara N, Tsukahara T. Characteristics of carotid plaque findings on ultrasonography and black blood magnetic resonance imaging in comparison with pathological findings. Acta Neurochir Suppl, 査読有, 112, 2011, 15-19.
- ⑧ Ichioka M, Suganami T, Tsuda N, Shirakawa I, Hirata Y, Satoh-Asahara N, Shimoda Y, Tanaka M, Kim-Saijo M, Miyamoto Y, Kamei Y, Sata M, Ogawa Y. Increased Expression of Macrophage-inducible C-type Lectin in Adipose Tissue of Obese Mice and Humans. Diabetes, 査読有, 60, 2011, 15-19.
- ⑨ Satoh-Asahara N, Sugamami T, Majima T, Kotani K, Kato Y, Araki R, Koyama K, Okajima T, Tanabe M, Oishi M, Himeno A, Kono S, Sugawara A, Masakazu H, Ogawa Y, and Shimatsu A, The Japan Obesity Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group. Urinary Cystatin C as a Potential Risk Marker for Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol, 査読有, 6, 2011, 265-273.
- ⑩ Kotani K, Satoh N, Yamada T, Gugliucci A. The potential of serum amyloid A-LDL as a novel biomarker for cardiovascular disease risk. Clin Lipidol, 査読有, 6, 2010, 489-495.
- ⑪ Kotani K, Satoh N, Yamada K, Taniguchi N, Shimatsu A. The influence of metabolic syndrome and chronic kidney disease on the hemorheology assessed by the microchannel method. J Physiol Anthropol, 査読有, 29, 2010, 157-160.
- ⑫ Shimada S, Hasegawa K, Wada H, Terashima S, Satoh-Asahara N, Yamakage H, Kitaoka S, Akao M, Shimatsu A, Takahashi Y. High blood viscosity is closely associated with cigarette smoking and markedly reduced by smoking cessation. Circ J, 査読有, 75, 2010, 185-189.
- ⑬ Takanabe-Mori R, Ono K, Sowa N, Wada H, Takaya T, Horie T, Satoh-Asahara N, Shimatsu A, Fujita M, Sawamura T, Hasegawa K. LOX-1 is required for the adipose tissue expression of proinflammatory cytokines in high-fat diet-induced obese mice. Biochem

Biophys Res Commun, 査読有, 398, 2010, 576-580.

- ⑭ Kotani K, Satoh N, Yamada Y. Bezafibrate and Serum Amyloid A-low-density Lipoprotein Complex in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertriglyceridemia. Eur J Intern Med, 査読有, 21, 2010, e10.
- ⑮ Satoh N, Shimatsu A, Himeno A, Sasaki Y, Yamakage H, Yamada K, Suganami T, and Ogawa Y. Unbalanced M1/M2 Phenotype of Peripheral Blood Monocytes in Obese Diabetic Patients: Effect of Pioglitazone. Diabetes Care, 査読有, 33, 2010, e7.
- ⑯ Wada H, Satoh N, Kitaoka S, Ono K, Morimoto T, Kawamura T, Nakano, T, Fujita M, Kita T, Shimatsu A, Hasegawa K. Soluble VEGF receptor-2 is increased in sera of subjects with metabolic syndrome in association with insulin resistance. Atherosclerosis, 査読有, 208, 2010, 512-517.
- ⑰ Wada H, Satoh N, Hasegawa K. Transmittal E/A ratio decreases in association with abdominal fat accumulation in patients with impaired glucose tolerance or mild diabetes without left ventricular hypertrophy. Heart Vessels, 査読有, 25, 2010, 45-50.

[学会発表] (計 54 件)

- ① 浅原哲子, 村中和哉, 佐々木洋介, 山陰一, 塚原徹也. 頸動脈プラーク内のマクロファージ浸潤と炎症性サイトカイン発現に対する糖尿病の影響. 第 37 回日本脳卒中学会総会, 2012 年 4 月 26-28 日, 福岡.
- ② 浅原哲子, 佐々木洋介, 椽谷真由, 村中和哉, 山陰一, 河野茂夫, 島津章. メタボリック症候群における高脂血症薬・EPA の抗動脈硬化作用の分子機構-PPAR γ を介する IL-10 の上昇作用-. 第 85 回日本内分泌学会学術総会, 2012 年 4 月 19-21 日, 愛知.
- ③ 浅原哲子. 生活習慣病におけるリポ蛋白の質的検査の意義. 第 22 回生物試料分析科学会年次学術集会 (招待講演), 2012 年 3 月 10-11 日, 福岡.
- ④ 浅原哲子. 血管機能と糖尿病 ① (PWV, CAVI). 第 46 回糖尿病学の進歩 (招待講演), 2012 年 3 月 2-3 日, 岩手.
- ⑤ 浅原 (佐藤) 哲子. 日本人肥満症における心腎合併症予防のためのアディポサイトカインの臨床的意義と減量治療効果に関する多施設共同研究. 神戸成人血管病シンポジウム (招待講演), 2011 年 12 月 10 日, 兵庫.
- ⑥ 浅原哲子. 肥満・メタボリック症候群における単球機能を標的とした動脈硬化早期診

断パネルの構築と心腎疾患予防法. 第 32 回日本肥満学会 学術奨励賞 (招待講演), 2011 年 9 月 23-24 日, 兵庫.

- ⑦ 浅原哲子, 佐々木洋介, 椽谷真由, 姫野亜紀裕, 村中和哉, 山陰一, 小鳥真司, 河野茂夫, 和田啓道, 長谷川浩二, 島津章. 脂質代謝異常合併肥満症における EPA 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 32 回日本肥満学会, 2011 年 9 月 23-24 日, 兵庫.
- ⑧ 佐々木洋介, 浅原哲子, 村中和哉, 椽谷真由, 姫野亜紀裕, 山陰一, 河野茂夫, 島津章. 肥満・2 型糖尿病患者における末梢血単球 M1/M2 タイプに対するピオグリタゾンの効果. 第 32 回日本肥満学会, 2011 年 9 月 23-24 日, 兵庫.
- ⑨ 浅原哲子. メタボリックシンドロームにおける心血管病リスク指標としての CAVI の有用性と生活指導. 第 29 回日本肥満症治療学会学術集会 ランチョンセミナー (招待講演), 2011 年 6 月, 京都.
- ⑩ 浅原哲子, 佐々木洋介, 椽谷真由, 姫野亜紀裕, 村中和哉, 山陰一, 河野茂夫, 島津章. 肥満・メタボリック症候群におけるエイコサペンタエン酸による末梢血単球 M1/M2 タイプへの影響と抗動脈硬化作用. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2011 年 5 月, 北海道.
- ⑪ 浅原-佐藤哲子, 椽谷真由, 山田和範, 島津章. 肥満・2 型糖尿病の心血管病リスクとしての末梢血単球 M1/M2 タイプの意義とピオグリタゾンの効果. 第 31 回日本肥満学会, 2010 年 10 月, 群馬.
- ⑫ 浅原 (佐藤) 哲子, 姫野亜紀裕, 椽谷真由, 島津章. 肥満・メタボリック症候群の末梢血単球 M1/M2 タイプに対するエイコサペンタエン酸の効果. 第 3 回日本肥満症治療学会学術集会, 2010 年 9 月, 東京.
- ⑬ 佐々木洋介, 佐藤哲子, 姫野亜紀裕, 椽谷真由, 村中和哉, 山田和範, 菅波孝祥, 小川佳宏, 島津章. 肥満・メタボリック症候群の末梢血単球 M1/M2 タイプに対するエイコサペンタエン酸の効果. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2010 年 5 月, 岡山.
- ⑭ 佐藤哲子, 姫野亜紀裕, 椽谷真由, 佐々木洋介, 村中和哉, 山田和範, 菅波孝祥, 小川佳宏, 島津章. 肥満・2 型糖尿病の心血管病リスクとしての末梢血単球 M1/M2 phenotype の病態意義の検討-ピオグリタゾンの効果-. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2010 年 5 月, 岡山.

[図書] (計 14 件)

- ① 浅原 (佐藤) 哲子. メタボリックシンドロームの病態診断 メタボリックシンドロームの臨床マーカー-病態における意義-レプチン、高分子量アディポネクチン. 日本臨床

増刊号 メタボリックシンドローム(第2版),
2011, 507-511.

②浅原(佐藤)哲子. 魚油とω3 多価不飽和
脂肪酸 日本抗加齢医学会雑誌 vol.7, 2011.

③浅原哲子、小川佳宏. 動脈硬化症の危険因
子 動脈硬化症 一次予防から二次予防まで
メタボリックシンドローム 総合臨床
vol.60, 2011, 2039-2046.

④浅原(佐藤)哲子. メタボリックシンドロ
ームの新知見と未来展望 我が国のメタボリ
ックシンドロームの実際 -国立病院機構多
施設共同研究と肥満・メタボリックシンドロ
ーム外来10年の実績から-. メディカルビュー
ーポイント vol.32, 2011.

⑤浅原(佐藤)哲子. 飽和・不飽和脂肪酸と
肥満・動脈硬化性疾患 The Influence of
Saturated Fatty Acid and Unsaturated Fatty
Acid on Obesity and Atherosclerosis. オ
レオサイエンス vol.10, 2010, 17-22.

⑥佐藤哲子. 脂質代謝異常と心血管病～新
しい病態把握をめざして～. SEASONAL POST
vol.1, 2010, 6.

[その他]

ホームページ等

<http://www.hosp.go.jp/~kyotolan/html/guide/medicalinfo/clinicalresearch/diabetic/diabetic.html>

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)
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 臨床研究企
画運営部・客員室長
研究者番号：60335510

(3) 連携研究者

小川 佳宏 (Yoshihiro Ogawa)
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究
科 分子内分泌内科学分野・教授
研究者番号：70291424