

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22126008

研究課題名（和文）肥満におけるアディポサイトカイン異常と病態発症機構の解析

研究課題名（英文）Dysregulation of Adipocytokines and Pathogenesis of Obesity-Related Disorders

研究代表者

船橋 徹（Funahashi, Tohru）

大阪大学・医学（系）研究科（研究院）・寄附講座教授

研究者番号：60243234

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 71,000,000円

研究成果の概要（和文）：肥満形成過程早期より脂肪組織マクロファージはダイナミックに活動しS100A8阻害により抑制された。アディポネクチンは定常状態より脂肪組織間質細胞や大動脈内皮細胞に結合しており、肥満では脂肪組織間質への集積が増加、動脈硬化ではプラーク内平滑筋細胞に集積した。大動脈局在にはT-cadherinが必須であった。急性冠症候群では低アディポネクチン血症にも関わらず流血中でC1qとの複合体濃度が増加していた。アディポネクチンは新たな概念の内分泌因子と考えられた。2型糖尿病症例で全身血管エコーや内臓脂肪評価を行いメタボリックシンドローム型は特に多発性動脈硬化病変やアディポサイトカイン異常と関連していた。

研究成果の概要（英文）：Adipocytes overexpressed S100A8 in early phase of obesity. Anti-S100A8 antibody suppressed dynamic movement of macrophage in adipose tissue of obesity. Exogenous adiponectin accumulated mainly to stromal vascular fraction (SVF) of adipose tissue and aorta without ectopic expression. Adipose SVF adiponectin increased in obesity. Adiponectin covered surface of endothelial cells in aorta, and was additionally detected on smooth muscle cells in atherosclerotic lesion. Binding of adiponectin to aorta required T-cadherin. Also, concentration of adiponectin binding to C1q was elevated in spite of hypo adiponectinemia in patients with acute coronary syndrome. These data suggest adiponectin belongs to a new category of endocrine factors. Type 2 diabetics with metabolic syndrome often had polyvascular lesions by ultrasonography and abnormalities of adipocytokines. Estimation of arteriosclerosis and visceral fat are potentially useful for the management of these patients.

研究分野：内分泌代謝学

キーワード：内科 糖尿病 循環器・高血圧

## 1. 研究開始当初の背景

内臓脂肪の過剰蓄積は糖代謝・脂質代謝異常、高血圧、脂肪肝、慢性腎臓病等、多彩な病態と関わる。中でも内臓脂肪蓄積に加え、脂質異常、高血圧を合併するメタボリックシンドローム型糖尿病は動脈硬化疾患の基盤として重要な位置を占める。教室では多彩な病態の背景に脂肪細胞の機能異常があり、様々な脂肪細胞分泌因子(アディポサイトカイン)の異常による流血を介した機序を示してきた。特に私達が発見したアディポネクチンは脂肪細胞特異的に合成され血中に高濃度存在し傷害組織に集積して抗動脈硬化、抗炎症作用を発揮するが、内臓脂肪蓄積時に分泌不全(低アディポネクチン血症)がおこる。しかし脂肪組織の病態は充分解明されておらず、従ってメタボリックシンドローム型糖尿病対策が確立されているとはいえない。

## 2. 研究の目的

本研究は、1) 脂肪組織の病態研究を進め古典的内分泌因子と全く異なるアディポネクチンの特性を解析しアディポネクチン学の樹立に努めるとともに、2) 血管エコー、内臓脂肪、アディポサイトカイン評価を含めた臨床研究でメタボ型糖尿病の病態を明らかにし予防医学に繋げんとするものである。

## 3. 研究の方法

1) 新規アディポサイトカインとしてのS100A8の研究: 教室ではS100A8が脂肪組織に高発現することを見いだした(ATVB2010)。S100A8はstabilizerであるS100A9とカルプレクシンとよぶ複合体を形成し、免疫系の内因性リガンドとしての機能や動脈硬化との関連が報告されている。

(1) ob/ob マウスの脂肪組織を成熟脂肪画分、間質細胞画分にわけ、S100A8、S100A9 mRNA発現を検討した。高脂肪高シヨ糖食負荷による食餌誘導性肥満マウスにおいて負荷後5日、8週のS100A8 mRNA発現変化を検討した。

(2) リコンビナントS100A8が脂肪組織内マクロファージに及ぼす効果を、myelomonocyte系細胞が蛍光標識されるlysosomal M-EGFP transgenic (LysM-EGFP) マウスを用いて動態解析した。また食餌誘導性肥満の脂肪組織マクロファージ動態に対する抗S100A8抗体の作用を検討した。

(3) 血中S100A8/S100A9複合体濃度とBMI, CTスキャンによる体脂肪分布の関連を500名の健診受診者において検討した。

2) アディポネクチンの分子特性の研究: 教室では脂肪組織に高発現し血中に多量存在する分子としてアディポネクチンを同定した。本分子は傷害組織に集積してその作用を示すとともに、種々の生理活性物質と結合し活性を修飾する可能性を示してきた。しかし本分子の特性は十分に明らかでない。

(1) アディポネクチンノックアウト(KO)マウスに野生型血清を静注し、外因性アディポネ

クチンの各組織への分布をウェスタンブロットティングで検討した。

(2) アディポネクチンKOマウス脂肪組織を成熟脂肪画分、間質細胞画分にわけ組織アディポネクチン量をウェスタンブロットティング、組織 Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)で分析した。食餌誘導性肥満による変化を検討した。

(3) 大動脈におけるアディポネクチンの局在を免疫組織及び免疫電子顕微鏡を用いて検討した。またアポE KOマウスの動脈硬化巣におけるアディポネクチンの局在を検討した。多量体アディポネクチンの結合蛋白と考えられているT-カドヘリンKOマウスを用い大動脈局在を検討した。またアディポネクチンKOマウスにおける大動脈T-カドヘリンの検討をおこなった。

(4) アディポネクチンは血中で構造的相同性をもつ補体C1qと複合体を形成する。冠動脈疾患の有無を評価した107名の2型糖尿病症例、および冠動脈造影をうけた138名(急性冠症候群78名、安定狭心症41名、正常冠動脈19名)において、血中アディポネクチン、C1q、C1q-アディポネクチン複合体の濃度をELISA法で検討した。

3) 2型糖尿病における全身血管エコーを用いた動脈硬化評価と内臓脂肪量、アディポサイトカインに関する臨床研究: (1) 2型糖尿病症例において頸動脈、腎動脈、腹部大動脈、腸骨動脈の動脈硬化病変を血管エコー検査(全身血管エコー検査と呼ぶ)により評価した。4つの動脈(7部位)の病変をスコア化(0~4点)した。また内臓脂肪面積は腹部インピーダンスを用いた内臓脂肪計で測定・評価した。冠動脈疾患の存在は2人以上の循環器専門医が心電図、心筋シンチグラフィ、冠動脈CT検査等によって診断した。血管エコー検査による全身血管スコアと冠動脈疾患の関連を検討した。また内臓脂肪蓄積と全身血管スコアの関連を検討した。

(2) 全身血管エコー検査を行った連続2型糖尿病症例で私達が新たなアディポサイトカインとしての性質を検討したS100A8/S100A9、C1q-アディポネクチン複合体と動脈硬化病変の関連につき検討した。臨床研究は大阪大学倫理委員会の承認を得ておこなった。

## 4. 研究成果

1) 新規アディポサイトカインとしてのS100A8の研究

(1) 対照マウスに比べ ob/ob マウスではS100A8は脂肪組織の成熟脂肪細胞画分で、S100A9はマクロファージ、血管内皮細胞、線維芽細胞などを含む間質細胞画分で発現が増加していた。食餌誘導性肥満モデルでは脂肪細胞肥大化を認める以前の負荷後5日で成熟脂肪細胞画分S100A8 mRNAの増加がみられ脂肪組織LysM-EGFPマクロファージは活発に活動していた。

(2) リコンビナントS100A8はLysM-EGFPマ

ウスの脂肪組織内マクロファージの動態を活性化した。抗 S100A8 抗体の投与は食餌誘導性肥満マウスの脂肪組織マクロファージ活動を有意に抑制した。

(3) 血清 S100A8/S100A9 複合体濃度は内臓脂肪面積、BMI、皮下脂肪面積、白血球数と正相関した。

## 2) アディポネクチンの分子特性の研究

(1) アディポネクチン KO マウスに野生型マウスの血清を静注すると外因性アディポネクチンは、本来の産生臓器である脂肪組織（内因性アディポネクチンは欠損）に加え、大動脈、心臓、筋肉などに分布した。

(2) 脂肪組織において外来性アディポネクチン蛋白は成熟脂肪画分、間質細胞画分ともに検出された。組織蛋白あたりのアディポネクチン量は lean に比べ肥満マウスの脂肪組織間質細胞画分で有意に増加していた。

(3) 大動脈においてアディポネクチン蛋白は血管内皮に検出され、内皮細胞マーカーである CD36 と merge した。免疫電顕による観察ではアディポネクチン蛋白は血管内皮細胞の管腔側に検出された。動脈硬化病変（アポ E KO マウス）では、アディポネクチン蛋白は血管内皮細胞表面に加え、内膜内の血管平滑筋細胞や一部内皮に接着した単球表面にも観察された。ウェスタンブロットングにおいて、アディポネクチン蛋白と T-カドヘリンは大動脈、心臓、筋肉に共局在していた。T-カドヘリン KO マウスでは組織アディポネクチン蛋白は著減していた。一方アディポネクチン KO マウスでは mRNA 量が変化しないにもかかわらず T-カドヘリン蛋白量が著しく減少しており、アディポネクチンによる positive feedback 制御が示唆された。

## (4) C1q-アディポネクチン複合体の研究

2 型糖尿病、冠動脈疾患はともに低アディポネクチン血症をしめす病態である。2 型糖尿病症例の中で冠動脈疾患(+)群は冠動脈疾患(-)群より血清総アディポネクチン値は低い傾向にあったが有意差はなかった。しかし総アディポネクチンに占める C1q-アディポネクチン複合体の比率(C1q-APN/APN)は冠動脈疾患群で有意に高値を示した。年齢、性補正ロジスティック解析では C1q-APN/APN と血圧が冠動脈疾患の有無に独立して関連していた。冠動脈造影を行った例における検討では、急性冠症候群、安定狭心症群ともに正常冠動脈群に比べ血清アディポネクチンは低値で差は認めなかった。血清 C1q-APN 値は安定狭心症群に比し急性冠症候群で有意に高値であった。

## 3) 2 型糖尿病における全身血管エコーを用いた動脈硬化評価と内臓脂肪量、アディポサイトカインに関する臨床研究

(1) 2 型糖尿病症例において複数箇所動脈硬化病変を認める全身血管スコア 2 点以上の症例は全体の 63%を占めた。冠動脈疾患(+)群は (-)群より有意に全身血管スコアが高かった。年齢、性補正ロジスティック解析で

は全身血管スコア 2 点以上が冠動脈疾患の存在と関連していた。また 2 型糖尿病の中で内臓脂肪蓄積に加え、脂質、血圧の異常も合併するメタボリックシンドローム型が多発性動脈硬化病変と有意に関連していた。

(2) 2 型糖尿病症例において頸動脈エコーにおける低輝度プラークの存在は、メタボリックシンドローム型であること、腎症や末梢血管病の存在、高尿酸血症に加え、血中 S100A8/S100A9 複合体高値、S100A8/S100A9 複合体/アディポネクチン比高値と関連していた。また C1q-APN/APN は年齢、性で補正しても多発性動脈硬化病変と有意に関連していた。

本研究より 1) 肥満脂肪組織病態の早期に関わるアディポサイトカインとして S100A8 を同定し、この時期からマクロファージ（炎症細胞）がダイナミックに活動することを示した。2) これまで極めて高濃度で血中に存在するアディポネクチンは定常状態より大動脈の血管内皮細胞を覆っており、その結合には T-カドヘリンが必須であった。アディポネクチンが欠損すると結合蛋白の T-カドヘリンも減少するという通常のリガンド-受容体とは異なる調節を受けていた。動脈硬化病変内にはアディポネクチンが集積し内膜平滑筋細胞に結合しており本分子の抗動脈硬化作用との関連が示唆された。またアディポネクチン蛋白は産生臓器である脂肪組織の間質画分に存在し流血からも移行した。肥満では間質画分のアディポネクチン集積が増加し脂肪組織の抗炎症作用と関わることを示唆された。本分子は血中で多量体を形成しているがホモポリマーのみでなく他の生理活性物質と結合している可能性も考えられる。2 型糖尿病、冠動脈疾患では低アディポネクチン血症をきたすが、本研究で C1q-APN 複合体/APN 比が高くなっておりアディポネクチンの質的異常がおこっていた。特に急性冠症候群、安定狭心症とも低アディポネクチン血症だが C1q-APN 複合体は急性冠症候群の方が高く、冠動脈疾患急性期の炎症病態防御に関連する可能性が考えられた。以上より「ネクチン」様生体防御内分泌因子と呼ぶべき本分子のユニークな特性が明らかになった。3) 2 型糖尿病例において、特に内臓脂肪が蓄積したメタボリックシンドローム病態が、多発性動脈硬化病変や不安定と考えられる低輝度プラークと関連することを示した。またこれらの病態にアディポネクチンや S100A8/S100A9 複合体などのアディポサイトカインの質的、量的異常が関連していた。これらの病態を踏まえ、全身血管エコー、内臓脂肪蓄積、アディポサイトカイン評価と食事や運動指導、禁煙などを含む生活指導を組み合わせる臨床ユニットがメタボリックシンドローム型糖尿病の冠動脈疾患予防に有用である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 35 件)

- Fukuda S, Hirata A, Nishizawa H, Nagao H, Kashine S, Kimura T, Inoue K, Fujishima Y, Yamaoka M, Kozawa J, Kitamura T, Yasuda T, Maeda N, Imagawa A, Funahashi T, Shimomura I. Systemic arteriosclerosis and eating behavior in Japanese type 2 diabetic patients with visceral fat accumulation. (査読有) *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Jan 16;14(1):8. (査読有) doi: 未
- Sekimoto R, Fukuda S, Maeda N, Tsushima Y, Matsuda K, Mori T, Nakatsuji H, Kishida K, Kikuta J, Maijima Y, Funahashi T, Ishii M, Shimomura I. Visualized macrophage dynamics and significance of S100A8 in obese fat. (査読有) *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015 Apr 21;112(16):E2058-66. doi: 10.1073/pnas.1409480112. Epub 2015 Apr 6.
- Matsuda K, Fujishima Y, Maeda N, Mori T, Hirata A, Sekimoto R, Tsushima Y, Masuda S, Yamaoka M, Inoue K, Nishizawa H, Kita S, Ranscht B, Funahashi T, Shimomura I. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. (査読有) *Endocrinology*. 2015 Mar;156(3):934-46. doi:10.1210/en.2014-1618.
- Yamaoka M, Maeda N, Takayama Y, Sekimoto R, Tsushima Y, Matsuda K, Mori T, Inoue K, Nishizawa H, Tominaga M, Funahashi T, Shimomura I. Adipose hypothermia in obesity and its association with period homolog 1, insulin sensitivity, and inflammation in fat. (査読有) *PLoS One*. 2014 Nov 14;9(11):e112813. doi: 10.1371/journal.pone.0112813. eCollection 2014.
- Kishida K, Nakagawa Y, Kobayashi H, Yanagi K, Funahashi T, Shimomura I. Increased serum C1q-binding adiponectin complex to total-adiponectin ratio in men with multi-vessel coronary disease. (査読有) *Diabetol Metab Syndr*. 2014 May 27;6:64. doi: 10.1186/1758-5996-6-64. eCollection 2014.
- Mori T, Koyama Y, Maeda N, Nakamura Y, Fujishima Y, Matsuda K, Funahashi T, Shimada S, Shimomura I. Ultrastructural localization of adiponectin protein in vasculature of normal and atherosclerotic mice. (査読有) *Sci Rep*. 2014 May 8;4:4895. doi:10.1038/srep04895.
- Nakatsuji H, Kishida K, Sekimoto R, Komura N, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I. Accumulation of adiponectin in inflamed adipose tissues of obese mice. (査読有) *Metabolism*. 2014 Apr;63(4):542-53. doi: 10.1016/j.metabol.2013.12.012.
- Nakatsuji H, Kishida K, Sekimoto R, Funahashi T, Shimomura I. Tracing the movement of adiponectin in a parabiosis model of wild-type and adiponectin-knockout mice. (査読有) *FEBS Open Bio*. 2014 Mar 12;4:276-82. doi:10.1016/j.fob.2014.03.002. eCollection 2014.
- Inoue K, Maeda N, Mori T, Sekimoto R, Tsushima Y, Matsuda K, Yamaoka M, Suganami T, Nishizawa H, Ogawa Y, Funahashi T, Shimomura I. Possible involvement of Opa-interacting protein 5 in adipose proliferation and obesity. (査読有) *PLoS One*. 2014 Feb 6;9(2):e87661. doi: 10.1371/journal.pone.0087661. eCollection 2014.
- Fujishima Y, Maeda N, Matsuda K, Komura N, Hirata A, Mori T, Sekimoto R, Tsushima Y, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I. Effect of adiponectin on cardiac  $\beta$ -catenin signaling pathway under angiotensin II infusion. (査読有) *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Feb 7;444(2):224-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.01.043.
- Kishida K, Nakagawa Y, Kobayashi H, Mazaki T, Yokoi H, Yanagi K, Funahashi T, Shimomura I. High serum C1q-binding adiponectin levels in male patients with acute coronary syndrome. (査読有) *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Jan 9;13:9. doi: 10.1186/1475-2840-13-9.
- Mori T, Maeda N, Inoue K, Sekimoto R, Tsushima Y, Matsuda K, Yamaoka M, Suganami T, Nishizawa H, Ogawa Y, Funahashi T, Shimomura I. A novel role for adipose ephrin-b1 in inflammatory response. (査読有) *PLoS One*. 2013 Oct 1;8(10):e76199. doi: 10.1371/journal.pone.0076199. eCollection 2013.
- Komura N, Maeda N, Mori T, Kihara S, Nakatsuji H, Hirata A, Tochino Y, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin protein exists in aortic endothelial cells. (査読有) *PLoS One*. 2013 Aug 13;8(8):e71271. doi: 10.1371/journal.pone.0071271. eCollection 2013.
- Nagao H, Kashine S, Nishizawa H, Okada T, Kimura T, Hirata A, Fukuda S, Kozawa J, Maeda N, Kitamura T, Yasuda T, Okita K, Hibuse T, Tsugawa M, Imagawa A, Funahashi T, Shimomura I. Vascular complications and changes in body mass index in Japanese type 2 diabetic patients with abdominal obesity. (査読有) *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Jun 18;12:88. doi: 10.1186/1475-2840-12-88.
- Nakatsuji H, Kishida K, Kobayashi H,

- Nakagawa T, Funahashi T, Shimomura I. Correlation of circulating C1q and C1q-binding adiponectin concentrations with aging in males: a preliminary report. (査読有) *Diabetol Metab Syndr*. 2013 Mar 27;5(1):17. doi: 10.1186/1758-5996-5-17.
- Yamaoka M, Maeda N, Nakamura S, Mori T, Inoue K, Matsuda K, Sekimoto R, Kashine S, Nakagawa Y, Tsushima Y, Fujishima Y, Komura N, Hirata A, Nishizawa H, Matsuzawa Y, Matsubara K, Funahashi T, Shimomura I. Gene expression levels of S100 protein family in blood cells are associated with insulin resistance and inflammation (Peripheral blood S100 mRNAs and metabolic syndrome). (査読有) *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Apr 19;433(4):450-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.02.096.
- Inoue K, Kishida K, Hirata A, Funahashi T, Shimomura I. Low serum eicosapentaenoic acid / arachidonic acid ratio in male subjects with visceral obesity. (査読有) *Nutr Metab (Lond)*. 2013 Mar 12;10(1):25. doi: 10.1186/1743-7075-10-25.
- Kishida K, Kishida N, Arima M, Nakatsuji H, Kobayashi H, Funahashi T, Shimomura I. Serum C1q-binding adiponectin in maintenance hemodialysis patients. (査読有) *BMC Nephrol*. 2013 Feb 26;14:50. doi: 10.1186/1471-2369-14-50.
- Hirata A, Kishida K, Nakatsuji H, Kobayashi H, Funahashi T, Shimomura I. High serum C1q-adiponectin/total adiponectin ratio correlates with coronary artery disease in Japanese type 2 diabetics. (査読有) *Metabolism*. 2013 Apr;62(4):578-85. doi: 10.1016/j.metabol.2012.10.011.
- Nakatsuji H, Kishida K, Kobayashi H, Funahashi T, Shimomura I; The Senri Study II Group. Three-month treatment with pioglitazone reduces circulating C1q-binding adiponectin complex to total-adiponectin ratio, without changes in body mass index, in people with type 2 diabetes. (査読有) *Diabetes Res Clin Pract*. 99(1):e14-7, 2013
- 21 Hirata A, Kishida K, Kobayashi H, Nakatsuji H, Funahashi T, Shimomura I. Correlation between serum C1q-adiponectin/total adiponectin ratio and polyvascular lesions detected by vascular ultrasonography in Japanese type 2 diabetics. *Metabolism*. (査読有) 62(3):376-85, 2013
- 22 Nakatsuji H, Kobayashi H, Kishida K, Nakagawa T, Takahashi S, Tanaka H, Akamatsu S, Funahashi T, Shimomura I. Binding of adiponectin and C1q in human serum, and clinical significance of the measurement of C1q-adiponectin / total adiponectin ratio. (査読有) *Metabolism*. 2013 Jan;62(1):109-20. doi: 10.1016/j.metabol.2012.06.006.
- 23 Nakagawa Y, Kishida K, Funahashi T, Yanagi K, Shimomura I. Coexistence of visceral fat accumulation and sleep-disordered breathing correlates with coronary artery disease. (査読有) *J Atheroscl Thromb*. 2012;19(8):728-35.
- 24 Nakanishi-Minami T, Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Sleep-wake cycle irregularities in type 2 diabetics. (査読有) *Diabetol Metab Syndr*. 2012 May 2;4(1):18. doi: 10.1186/1758-5996-4-18.
- 25 Kishida K, Funahashi T, Shimomura I.: Importance of assessing the effect of statins on the function of high-density lipoproteins on coronary plaque. (査読有) *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2012 Sep;12(1):28-34.
- 26 Nakatsuji H, Kishida K, Funahashi T, Nakagawa T, Shimomura I. Hyperinsulinemia correlates with low levels of plasma B-type natriuretic peptide in Japanese men irrespective of fat distribution. (査読有) *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Mar 7;11:22. doi: 10.1186/1475-2840-11-22.
- 27 Sekimoto R, Kishida K, Nakatsuji H, Nakagawa T, Funahashi T, Shimomura I. High circulating levels of S100A8/A9 complex (calprotectin) in male Japanese with abdominal adiposity and dysregulated expression of S100A8 and S100A9 in adipose tissues of obese mice. (査読有) *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Mar 23;419(4):782-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.02.102.
- 28 Nakanishi-Minami T, Kishida K, Nakagawa Y, Nishio M, Nakagawa C, Nishida Y, Yanagi K, Yoshida R, Funahashi T, Shimomura I. Metabolic syndrome correlates intracoronary stenosis detected by multislice computed tomography in male subjects with sleep-disordered breathing. (査読有) *Diabetol Metab Syndr*. 2012 Mar 1;4:6. doi: 10.1186/1758-5996-4-6.
- 29 Hirata A, Kishida K, Nakatsuji H, Hiuge-Shimizu A, Funahashi T, Shimomura I. High serum S100A8/A9 levels and high cardiovascular

- complication rate in type 2 diabetics with ultrasonographic low carotid plaque density. (査読有) *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Jul;97(1):82-90. doi: 10.1016/j.diabres.2012.01.026.
- 30 Hirata A, Kishida K, Nakatsuji H, Hiuge-Shimizu A, Funahashi T, Shimomura I. Metabolic syndrome correlates with polyvascular lesions detected by systemic vascular ultrasonography in Japanese people with type 2 diabetes. (査読有) *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 May;96(2):e26-9. doi: 10.1016/j.diabres.2012.01.020.
- 31 Hirata A, Kishida K, Nakatsuji H, Inoue K, Hiuge-Shimizu A, Funahashi T, Shimomura I. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in type 2 diabetics with hypoalbuminemia and metabolic syndrome. (査読有) *Nutr Metab (Lond).* 2012 Jan 25;9(1):4. doi:10.1186/1743-7075-9-4.
- 32 Nakatsuji H, Kishida K, Funahashi T, Shimomura I; The Senri Study II Group. Three-month treatment with pioglitazone reduces circulating levels of S100A8/A9 complex, a bio- marker of inflammation, without changes in body mass index, in type 2 diabetics with abdominal obesity. (査読有) *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Mar;95(3):e58-60. doi:10.1016/j.diabres.2011.11.018.
- 33 Okauchi Y, Kishida K, Funahashi T, Noguchi M, Ogawa T, Okita K, Iwahashi H, Ohira T, Imagawa A, Nakamura T, Shimomura I. Cross-sectional and longitudinal study of association between circulating thiobarbituric acid-reacting substance levels and clinicobiochemical parameters in 1,178 middle-aged Japanese men - the Amagasaki Visceral Fat Study. (査読有) *Nutr Metab (Lond).* 2011 Nov 22;8:82. doi: 10.1186/1743-7075-8-82.
- 34 Nakagawa Y, Kishida K, Mazaki T, Yokoi H, Nobuyoshi M, Funahashi T, Shimomura I. Impact of Sleep-Disordered Breathing, Visceral Fat Accumulation and Adiponectin Levels in Patients with Night-Time Onset of Acute Coronary Syndrome. (査読有) *Am J Cardiol.* 2011 Nov 1;108(9):1266-71. doi: 10.1016/j.amjcard.
- 35 Hirata A, Kishida K, Hiuge-Shimizu A, Nakatsuji H, Funahashi T, Shimomura I. Qualitative score of systemic arteriosclerosis by vascular ultrasonography as a predictor of coronary artery disease in type 2 diabetes. (査読有) *Atherosclerosis.* 2011 Dec;219

(2):623-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.

[学会発表](計7件)

Tohru Funahashi: Impact of Metabolic Syndrome in Asia, APSA-V-D-JAS Joint Symposium in 46<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Atherosclerosis Society, 2014.7.11, Tokyo, Japan

Tohru Funahashi: New Insights in Visceral Fat Syndrome and Adiponectin, 9th Metabolic Syndrome, Type 2

Diabetes and Atherosclerosis Congress (MSDA2014) 2014. 9. 13, Kyoto, Japan

船橋 徹: 教育講演アディポサイトカイン、第57回日本糖尿病学会年次学術集会 2014年5月23日、大阪国際会議場(大阪市、大阪)

船橋 徹: 教育講演肥満症の内科治療、第58回日本糖尿病学会年次学術集会 2013年5月17日、熊本市民会館(熊本市、熊本)

Tohru Funahashi: Dysregulation of Adipocytokines and Pathogenesis of Obesity-Related Disorders, Symposium for the Study of Obesity Translational Science and Epidemiology on Adipomedicine. 2014.10.14, Kyoto, Japan

Tohru Funahashi: Adiponectin and Obesity-Related Disorders, Inter-

national Symposium on Adiponectin Biology and Medicine, 2012.8.5

船橋 徹: 教育講演肥満2型糖尿病の課題と克服、第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月20日 口イイトン札幌(札幌市、北海道)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

船橋 徹 (Funahashi Tohru)

大阪大学大学院 医学(系)研究科 寄附講座教授

研究者番号: 60243234

### (2) 研究分担者

岸田 堅 (Kishida Ken)

大阪大学大学院 医学(系)研究科 非常勤講師

研究者番号: 10437329

### (2) 研究分担者

前田 法一 (Maeda Norikazu)

研究者番号: 30506308

### (2) 研究分担者

西澤 均 (Nishizawa Hitoshi)

大阪大学大学院 医学(系)研究科 助教

研究者番号: 20379259