

令和元年5月28日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16151

研究課題名(和文) インスリン抵抗性の制御に関与するメタロプロテアーゼの同定とその調節機序の解析

研究課題名(英文) Identification and regulation of metalloproteinases involved in insulin resistance.

研究代表者

川崎 修二 (KAWASAKI, SHUJI)

熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医師

研究者番号：70706415

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍壊死因子のひとつであるTNFは、肥満や糖尿病におけるインスリン抵抗性を惹起する。TNFの産生は、メタロプロテアーゼ(蛋白切断酵素)によって調節されている。本研究では、肥満・糖尿病状態の内臓脂肪組織でどのようなメタロプロテアーゼが活性化しているかを検討した。肥満・糖尿病状態では、メタロプロテアーゼの少なくとも一部が内臓脂肪組織で活性化しており、それらは炎症によって制御を受けていた。また、カロリー制限や阻害薬によって炎症を抑制することでメタロプロテアーゼの活性化およびTNFの産生が抑制された。これらの結果は、インスリン抵抗性の治療戦略につながると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在まで、肥満や糖尿病におけるインスリン抵抗性発症に蛋白切断酵素であるメタロプロテアーゼが関与するかを検討した研究は少ない。本研究では、メタロプロテアーゼの少なくとも一部が糖尿病状態で活性化していること、それが炎症により制御を受けていることを証明した。この研究成果は、インスリン抵抗性、糖尿病および合併症の発症や進展といったあらゆる段階での治療にメタロプロテアーゼの制御が有用である可能性を示している。本研究の成果が、メタロプロテアーゼの制御を主眼とした全く新たな糖尿病治療薬の創薬につながっていくと期待している。

研究成果の概要(英文)：Tumor necrosis factor (TNF) is a cell signaling protein (cytokine) involved in systemic inflammation and one of the major mediators of insulin resistance in obesity and diabetes. The production of TNF is regulated by metalloproteinases (proteolytic enzymes). This study aimed to investigate what metalloproteinases are activated in visceral adipose tissue in obese and diabetic states. In the obese and diabetic state, at least a portion of the metalloproteinases are activated in visceral adipose tissue and they are regulated by inflammation. In addition, inhibition of inflammation by caloric restriction and inhibitors suppressed activation of metalloproteinase and subsequent TNF production. The results presented in this study may provide insight into the treatment strategy of insulin resistance in obesity.

研究分野：糖尿病

キーワード：インスリン抵抗性 メタロプロテアーゼ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 慢性炎症とインスリン抵抗性について

インスリン抵抗性の基盤病態として、内臓脂肪蓄積と全身の慢性炎症反応が注目されている。肥満状態では TNF を始めとした炎症性サイトカインの分泌が亢進し、アディポネクチンに代表される抗炎症サイトカインの産生が減少している。この現象は脂肪組織だけでなく、全身のインスリン抵抗性発症に寄与している。

(2) ADAMs による膜蛋白切断・分泌機構

申請者は、成熟 TNF の分泌に不可欠なメタロプロテアーゼである A disintegrin and metalloproteinase 17 (ADAM17) に着目し、肥満や糖尿病状態における ADAM17 の制御や病態生理学的意義について研究を進めてきた。ADAM17 は、細胞膜上の TNF 前駆体を切断して成熟 TNF を放出させるが、他にも ADAM10 が TNF 前駆体の切断能力を持つことが知られている。

(3) TNF 受容体 1 (TNFR1) の切断およびシグナル制御

TNFR1 が細胞膜直上で切断されると、TNFR1 の減少のみならず、細胞外成分 (可溶性 TNFR1; sTNFR1) は組織液や血中へ放出され、TNF と結合し、その生物学的作用を中和・減弱させる。ADAM8、10 および 17 は TNFR1 の切断能力を持つこと報告されているが、特に、ADAM8 は神経細胞において TNFR 切断を介して、神経細胞の保護や機能保持に機能することが報告されている (J Neurosci. 30:12210-18, 2010)。さらに、ADAM8 は細胞膜上においても酵素活性を持つが、細胞膜上で切断を受けた可溶性 ADAM8 (sADAM8) へ変化しても酵素活性を保持している (Immunol Lett. 102:67-73, 2006; J Immunol. 178:8053-63, 2007)。

(4) ADAMs と肥満の関連

申請者は、肥満動物の内臓脂肪細胞において ADAM17 の発現・活性が増強していること、カロリー制限によってこれらが抑制されることを明らかとした (Biochem. Biophys. Res. Commun. 430:1189-94, 2013)。さらに、ADAM8 および 10 の発現も同様に制御されていることを見出した (未発表データ)。

申請者は、特異的な ADAMs が成熟 TNF 分泌または TNFR1 切断のいずれか、または両者に関与すると推察している。

(5) 可溶性 ADAMs (sADAMs) とエクソソーム

エクソソームは多胞性エンドソームと呼ばれる細胞内小胞で産生される膜小胞で、多胞性エンドソームが細胞膜と融合することにより細胞外に放出される。エクソソーム内には蛋白や microRNA が含まれ、標的細胞へのシグナル伝達のひとつの方法となっている。ADAMs については、マクロファージから ADAM15 がエクソソームを介して細胞外に放出され、腫瘍細胞の増殖抑制に関与すると報告された (FASEB J. 26:3084-95, 2012)。糖尿病領域においては、エクソソーム内の microRNA に関する研究が進み、インスリン抵抗性や糖尿病合併症に関わる microRNA の報告がなされてきた。近年、インスリン受容体の切断酵素がエクソソームに封入された状態で細胞外に分泌されることが報告された (Diabetologia. 59:2711-2721, 2016)。

これまで、可溶性の存在が報告されている ADAMs には ADAM8, 10, 12 および 15 がある。申請者は、細胞外に放出される sADAMs にはエクソソームが介在している可能性を考えており、特に脂肪細胞において ADAMs がエクソソームに封入されるか検討した報告は無い。

2. 研究の目的

TNF は、肥満におけるインスリン抵抗性惹起に重要な炎症性サイトカインである。ADAMs のうち、ADAM17 をはじめとする TNF 前駆体の切断 (成熟 TNF 分泌) に関わる ADAMs はインスリン抵抗性を惹起する効果を持ち、TNF 受容体 1 (TNFR1) の切断 (TNF シグナル減少) に関わる ADAMs はインスリン抵抗性の軽減に機能する。しかし、脂肪細胞での TNF 前駆体および TNFR1 の切断酵素については不明な点が多い。

研究開始当初の背景も合わせ、申請者は『ADAMs が成熟 TNF 分泌や TNFR1 切断を介して TNF シグナルを調節し、インスリン抵抗性を制御している、ADAMs がエクソソームを介して細胞外に放出される』という仮説に至った。本研究では、ADAMs の制御がインスリン抵抗性の新規治療法となり得るか検討する。

3. 研究の方法

A. 肥満動物における成熟 TNF 分泌の評価

(1) 肥満・糖尿病モデル KK-Ay マウスおよび対照モデル KK マウスを用いて以下の実験を行う。

a) 体重や血糖値などの代謝パラメータを評価しながら飼育し、内臓脂肪組織を試料として採取する。

b) 内臓脂肪組織における ADAMs の蛋白発現をウェスタンブロットにて評価する。

c) 内臓脂肪組織における ADAMs の mRNA 発現を定量的 RT-PCR にて評価する。

d) TNF 前駆体の細胞膜上の切断を評価するため、内臓脂肪組織における TNF 蛋白および mRNA 発現を評価する。さらに、内臓脂肪組織の膜分画を抽出し、TNF に対する抗体を用いてウェスタンブロットを行う。

e) 成熟 TNF の放出を評価するため、ELISA 法を用いて血清中の TNF を測定する。

d) TNF シグナルの下流として想定される炎症性シグナルを評価するため、JNK のリン酸化、MAPK のリン酸化、PKC のリン酸化をウェスタンブロットにて評価する。

- e) 臓器の組織切片を作製し、免疫学的組織染色法にて ADAMs や炎症マーカーのリン酸化、TNF の発現局在や発現強度を評価する。
- (2) 正常耐糖能モデル C57BL/6 マウスを用いて以下の実験を行う。
- a) 通常食、高脂肪・高シヨ糖食負荷の代謝パラメータへの影響を評価する。
- b) 高脂肪・高シヨ糖食負荷により肥満モデルとした C57BL/6 マウスにおいて、A-(1)と同様の実験を実施・評価する。
- c) 炎症惹起モデルとして、通常食で飼育した C57BL/6 マウスに TNF を腹腔内投与し、A-(1)と同様の実験を実施・評価する。
- B. ADAMs 抑制の TNF 分泌への影響
- 培養細胞を用いて以下の実験を行う。培養細胞には、脂肪細胞として 3T3-L1 細胞、マクロファージとして RAW264.7 細胞を用いる。
- (1) TNF 分泌の評価は以下の方法で行う。
- a) TNF の蛋白および mRNA 発現を Total cell lysate および膜分画で比較する。
- b) ELISA 法を用いて培養液中の TNF を測定する。
- (2) ADAM 阻害薬や JNK 阻害薬の前処置を行った細胞を LPS 添加などで刺激し、TNF 分泌への影響を評価する。
- C. エクソソーム内への ADAMs 封入の証明
- (1) エクソソームの単離
- 簡便性および再現性を担保するため、Total Exosome Isolation Kit (Invitrogen) を使用して行う。単離したエクソソームのマーカーには CD63 を用いる (Diabetologia. 59:2711-2721, 2016)。
- a) A にて用いたマウスから内臓脂肪組織を摘出、4 mm 未満の断片としてから培養し、培養液上清からエクソソームを単離する (J Surg Res. 192:268-75, 2014)。
- b) TNF や LPS 添加などで細胞を刺激し、培養液上清からエクソソームを単離する。
- (2) 単離したエクソソーム蛋白を使用し、A および B の実験で TNF 分泌に関与すると考えられる ADAM について、ウェスタンブロットにて蛋白検出を行う。
- D. エクソソームの培養細胞への添加実験
- 培養細胞には、脂肪細胞として 3T3-L1 細胞、マクロファージとして RAW264.7 細胞、肝細胞として HepG2 細胞を用いる。エクソソーム内への ADAMs 封入が証明できた場合は、単離したエクソソームを培養細胞に添加し、TNF 分泌への影響を B-(1)と同様の方法で評価する。

4. 研究成果

- (1) 肥満・糖尿病モデルマウスにおける ADAMs および metalloproteinase (MP) の発現
- 肥満・糖尿病モデル KK-Ay マウス (Ay) および対照 KK マウス (KK) を用いて、肝、骨格筋および内臓脂肪組織 (WAT) における ADAMs (ADAM9、10、12、17) および matrix metalloproteinase 9 (MMP9) の mRNA 発現を検討した。結果、Ay では KK と比較して肝および WAT にて ADAM9、10、17 が上昇、骨格筋では変化が無く、カロリー制限 (caloric restriction; CR) によって WAT の ADAM10、17、MMP9 が減少、ADAM12 が上昇したが、肝および骨格筋では影響がなかった。肥満・糖尿病状態により mRNA 発現が上昇、かつ CR により減少するのは、WAT の ADAM10、17 であった。
- (2) 食餌誘導性肥満モデルマウスにおける ADAMs および MP の発現
- 高脂肪・高シヨ糖食負荷により肥満モデルとした C57BL/6 マウスにおいて ADAMs および MMP9 の mRNA 発現を検討すると、肝にて ADAM12、17 が上昇、WAT にて ADAM9、10、17 が上昇、骨格筋では変化がなかった。Ay の WAT と共通した変化が ADAM9、10、17 で認められた。
- (3) 肥満・糖尿病モデルマウスにおける ADAM17 蛋白発現および活性の制御
- Ay の WAT において、ADAM17 蛋白は proform (135 kDa) と mature form (95 kDa) の 2 つが強く検出され、かつ活性も増大、JNK のリン酸化も増強していた。そこで、JNK 阻害薬を Ay に投与すると、TACE mature form がほぼ完全に消失、活性も抑制された。
- (4) 炎症惹起モデルにおける ADAM17 蛋白発現および活性
- KK に TNF を腹腔内投与して炎症を惹起すると、WAT における JNK のリン酸化、ADAM17 蛋白発現および活性が増強されていた。
- (5) 内臓脂肪組織における ADAM17 発現の局在
- WAT の免疫組織染色を行うと、Ay マウスでは ADAM17 が強く染色され、マクロファージの浸潤・集簇を示す F4/80 でも強く染色されていた。CR により、これらは減少した。マクロファージが浸潤している部位を拡大すると、ADAM17 の染色は、マクロファージおよび脂肪細胞の双方ともに認められた。
- (6) TNF 前駆体の細胞膜上での切断、血中への TNF 分泌の制御
- TNF の血中濃度および WAT における mRNA 発現は、Ay マウスにて上昇し、CR にて減少した。Ay へ JNK 阻害薬投与すると、TNF の血中濃度が減少するが、mRNA 発現は変化がなかった。次に、膜蛋白中の TNF 量を測定すると、JNK 阻害薬投与によって上昇していた。すなわち、Ay マウスで発現上昇した TNF は、あまり細胞膜に残らず、ADAM17 によって速やかに血中へと放出される。逆に CR では TNF の発現が減少しているにも関わらず、ADAM17 活性の抑制により TNF が細胞膜に残り、血中への放出が減少する。JNK 阻害薬投与については、TNF の発現は減少しないものの、TACE 活性の抑制により多くの TNF が細胞膜にとどまるため、血中への放

出が減少したと考えられた。

(7) 培養細胞における ADAM 発現制御および TNF 放出

3T3-L1 脂肪細胞、マクロファージ培養細胞を LPS または TNF で刺激すると、ADAM17 の蛋白発現が上昇した。その際、JNK のリン酸化も増強していた。マクロファージ培養細胞を ADAM 阻害薬で前処置後に LPS 添加にて刺激したところ、培養液中への TNF 放出に影響を認めなかったため、JNK 阻害薬の前処置に変更したところ、TNF の放出が抑制された。

(8) エクソソーム内への ADAMs 封入の証明

WAT または培養細胞を培養し、培養液上清からエクソソームを単離することに成功した。単離したエクソソーム内には、ADAM10、17 が封入されていることをウェスタンブロットにて確認した。

(9) エクソソームの培養細胞への添加実験

単離したエクソソームの培養細胞への添加実験を行ったが、TNF の培養液中への放出に影響は認めなかった。

WAT の ADAM10、17 は、肥満・糖尿病状態にて発現が上昇かつ CR にて発現が低下した。両分子は成熟 TNF 産生を促す酵素であり、これらは JNK などの炎症性シグナルにより制御を受け、肥満・糖尿病状態におけるインスリン抵抗性に関与することが予想され、治療戦略の重要因子のひとつと考えられる。成熟 TNF 放出に、エクソソームを介した可溶性 ADAM10、17 の放出が関連しているかは、さらなる検討が必要である。また、今回の研究期間に十分に検討を進めることができなかった TNFR 切断の制御、ADAMs のトランスジェニックマウスやノックアウトマウスの作製・解析を進めていくことで、ADAMs と炎症およびインスリン抵抗性との関連の詳細を明らかにできると考える。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 13 件)

1. Kitano S, Kondo T, Matsuyama R, Ono K, Goto R, Takaki Y, Hanatani S, Sakaguchi M, Igata M, Kawashima J, Motoshima H, Matsumura T, Kai H, Araki E. Impact of hepatic HSP72 on insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 316(2): E305-E318 2019. Peer-reviewed.
2. Kondo T, Nakamura M, Kawashima J, Matsumura T, Ohba T, Yamaguchi M, Katabuchi H, Araki E. Hyperemesis gravidarum followed by refeeding syndrome causes electrolyte abnormalities induced rhabdomyolysis and diabetes insipidus. *Endocr J* 66(3):253-258, 2019. Peer-reviewed.
3. Kondo T, Miyakawa N, Motoshima H, Hanatani S, Ishii N, Igata M, Yoshinaga K, Kukidome D, Senokuchi T, Kawashima J, Furukawa N, Matsumura T, Araki E: Impacts of the 2016 Kumamoto Earthquake on glycemic control in patients with diabetes. *J Diab Investig* 10(2):521-530, 2018. Peer-reviewed.
4. Araki E, Senokuchi T, Furukawa N: Impacts of tight multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes: Implications from J-D01T3. *J Diab Investig* 9(5): 1022-1024, 2018. Peer-reviewed.
5. Haneda M, Noda M, Origasa H, Noto H, Yabe D, Fujita Y, Goto A, Kondo T, Araki E: Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016. *J Diab Investig* 9(3): 657-697, 2018. Peer-reviewed.
6. Sakakida K, Wei FY, Senokuchi T, Shimoda S, Kakuma T, Araki E, Tomizawa K: The eperisone for diabetes with impaired tRNA(EDIT) study group: Study design of a phase II clinical trial to assess the efficacy and safety of eperisone in Japanese type 2 diabetes patients with risk and non-risk alleles of CDKAL1. *Acta Med Okayama* 72(4):423-426, 2018. Peer-reviewed.
7. Yamada S, Senokuchi T, Matsumura T, Morita Y, Ishii N, Fukuda K, Murakami S, Nishida S, Kawasaki S, Motoshima H, Furukawa N, Komohara Y, Fujiwara Y, Koga T, Yamagata K, Takeya M, Araki E: Inhibition of local macrophage growth ameliorates focal inflammation and suppresses atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 38(5):994-1006, 2018. Peer-reviewed.
8. Ono K, Igata M, Kondo T, Kitano S, Takaki Y, Hanatani S, Sakaguchi M, Goto R, Senokuchi T, Kawashima J, Furukawa N, Motoshima H, Araki E: Identification of microRNA that represses IRS-1 expression in liver. *PLoS One* 13:e0191553, 2018. Peer-reviewed.
9. Kondo T, Nakamura M, Kitano S, Kawashima J, Matsumura T, Ohba T, Yamaguchi M, Katabuchi H, Araki E: The clinical course and pathophysiological investigation of adolescent gestational diabetes insipidus: a case report. *BMC Endocr Disord* 18:4, 2018. Peer-reviewed.
10. Yano S, Shinojima N, Kawashima J, Kondo T, Hide T: Intraoperative Scoring System to Predict Postoperative Remission in Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for

- Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas. World neurosurgery 105:375-385, 2017. Peer-reviewed.
11. Matsumura T, Yamamoto E, Tsujita K, Araki E: Potential of Monocyte Count for the Assessment of Cardiovascular Disease. Cardiovasc Pharmacol 6:217, 2017. Peer-reviewed.
 12. Kajihara N, Kukidome D, Sada K, Motoshima H, Furukawa N, Matsumura T, Nishikawa T, Araki E: Low glucose induces mitochondrial reactive oxygen species via fatty acid oxidation in bovine aortic endothelial cells. J Diabetes Investig 8:750-761, 2017. Peer-reviewed.
 13. Araki E, Haneda M, Kasuga M, Nishikawa T, Kondo T, Ueki K, Kadowaki T: New glysemic targets for patients with diabetes from the Japan Diabetes Society. J Diabetes Investig 8(1):123-125, 2017. Peer-reviewed.

[学会発表](計 23 件)

1. Matsumura T, Murakami-Nishida S, Senokuchi T, Ishii N, Nishida S, Kondo T, Motoshima H, Araki E. Empagliflozin suppresses atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E deficient mice by inhibiting macrophage activation. 54th EASD Annual Meeting, 2018/10/1-2018/10/5, Messe Berlin, Berlin, Germany, Oral.
2. Kondo T, Miyakawa N, Motoshima H, Ishii N, Igata M, Yoshinaga K, Kukidome D, Senokuchi T, Kawashima J, Matsumura T, Araki E: Impacts of the Kumamoto Earthquake 2016 on glycemic control in diabetic patients. The 78th ADA Scientific Meetng. 2018/6/22-2018/6/26. Orange County Convention Center in Orlando, Florida. Poster.
3. Kukidome D, Kajihara N, Hanatani S, Kawashima J, Matsumura T, Araki E: Impaired balance strongly correlated with advanced microvascular complications in younger participants with diabetes. IDF congress 2017, 2017/12/4-2017/12/8, Abu Dhabi. UAE, Poster
4. Kondo T, Kitano S, Miyakawa N, Goto R, Ono K, Igata M, Kawashima J, Motoshima H, Matsumura T, Kai H, Araki E: The therapeutic potential of heat shock protein 72 in mice model of type 2 diabetes. IDF congress 2017, 2017/12/4-2017/12/8, Abu Dhabi. UAE, Oral
5. Ono K, Igata M, Kondo T, Kitano S, Takaki Y, Hanatani S, Goto R, Senokuchi T, Kawashima J, Furukawa N, Motoshima H, Araki E: Obesity-induced microRNA-222 impairs insulin signaling through the repression of IRS-1 expression in hepatocytes. 53th EASD Annual Meeting, 2017/9/11-2017/9/15, Feira Internacional de Lisboa, Lisbon, Portugal, Poster
6. Kukidome D, Kajihara N, Hanatani S, Kawashima J, Matsumura T, Araki E: Renal protective effect of sodium dependent glucose transporter 2 inhibitor in combination with the renin angiotensin system blockers in early stage of diabetic nephropathy. 53th EASD Annual Meeting, 2017/9/11-2017/9/15, Feira Internacional de Lisboa, Lisbon, Portugal, Poster
7. Kondo T, Kitano S, Goto R, Ono K, Igata M, Kawashima J, Motoshima H, Matsumura T, Kai H, Araki E: The anti diabetic role of heat shock protein 72 in mice model of type 2 diabetes. 53th EASD Annual Meeting, 2017/9/11-2017/9/15, Feira Internacional de Lisboa, Lisbon, Portugal, Poster
8. Kondo T, Kitano S, Goto R, Ono K, Igata M, Kawashima J, Motoshima H, Matsumura T, Kai H, Araki E: The Metabolic Roles of Heat Shock Protein 72 in Mice Model of Type 2 Diabetes. The 77th ADA scientific meeting, 2017/6/9-2017/6/13, San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA, Poster
9. Murakami S, Matsumura T, Senokuchi T, Ishii N, Fukuda K, Nishida S, Kondo T, Araki E: Empagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, suppresses the progression of atherosclerosis in diabetic apoE-deficient mice. The 77th ADA scientific meeting, 2017/6/9-2017/6/13, San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA, Oral
10. 近藤 龍也: ヒートパッドによる熱ストレス応答経路活性化. 第 56 回日本糖尿病学会九州地方会. 2018/10/13,福岡,シンポジウム「薬剤に頼らない糖尿病治療」
11. 瀬ノ口 隆文, 山田 沙梨恵, 守田 雄太郎, 和田 敏明, 松村 剛, 本島 寛之, 荒木 栄一: 動脈硬化の進展, インスリン抵抗性発現における組織浸潤マクロファージ増殖の意義. 第 33 回日本糖尿病合併症学会. 2018/10/19-10/20, 東京, ワークショップ
12. 西田 周平, 松村 剛, 瀬ノ口 隆文, 西田 彩子, 石井 規夫, 山田 沙梨恵, 守田 雄太郎, 和田 敏明, 近藤 龍也, 本島 寛之, 荒木 栄一: 高脂肪食負荷 apoE 欠損マウスに対しリナグリプチンは血糖改善効果に依存しない抗動脈硬化作用を発揮する. 第 33 回日本糖尿病合併症学会. 2018/10/19-10/20, 東京, ワークショップ
13. 松村 剛, 荒木 栄一: 基礎研究から読み取る糖尿病大血管合併症発症機序とその臨床的意義. 第 56 回日本糖尿病学会総会. 2018/10/13-10/14, 福岡, シンポジウム
14. 瀬ノ口 隆文: 慢性炎症性疾患としての動脈硬化発症・進展におけるマクロファージ増殖の意義. 第 50 回 日本動脈硬化学会. 2018/7/12-7/13, 大阪, シンポジウム
15. 本島 寛之: 災害時の糖尿病診療 -災害時に糖尿病患者を守るために-. 第 52 回糖尿病学

の進歩. 2018/3/2-2018/3/3, 福岡, 糖尿病診療に必要な知識

16. 工藤 泉璃, 川崎 修二, 和田 敏明, 竹下 実, 玉野井 愛, 佐藤 明子, 久木留 大介, 河島 淳司, 荒木 栄一: Werner 症候群に合併した高アンドロゲン血症の女性例. 第 27 回臨床内分泌代謝 Update. 2017/11/24-2017/11/25, 神戸, ポスター
17. 久木留 大介, 梶原 伸宏, 松村 剛, 荒木 栄一: SGLT2 阻害薬に RAS 阻害薬併用有無による早期腎症の進展抑制効果への検討. 第 32 回日本糖尿病合併症学会, 2017/10/27-2017/10/29, 東京, ワークショップ
18. 松村 剛, 村上 彩子, 瀬ノ口 隆文, 石井 規夫, 山田 沙理恵, 守田 雄太郎, 西田 周平, 久木留 大介, 本島 寛之, 近藤 龍也, 沼田 朋大, 荒木 栄一: SGLT-2 阻害薬によるマクロファージ活性抑制を介した糖尿病大血管症進展抑制効果の解析. 第 32 回日本糖尿病合併症学会, 2017/10/27-2017/10/29, 東京, ワークショップ
19. 井伊 美和, 平上 真紀子, 小林 真理子, 池田 洋一郎, 赤星 一信, 岩根 英治, 岩倉 雄一郎, 田口 哲也, 豊永 哲至, 川崎 修二, 久木留 大介: 糖尿病重症化予防に向けた医療と地域保健連携の取り組み ~ 連絡用の台帳を導入して ~. 第 55 回日本糖尿病学会九州地方会. 2017/10/13-2017/10/14, 宮崎, 口演
20. 松村 剛, 瀬ノ口 隆文, 荒木 栄一: 動脈硬化と体質. 第 67 回日本体質医学会年次学術集会, 2017/9/2-2017/9/3, 松山, シンポジウム
21. 近藤 龍也, 荒木 栄一: 1 型糖尿病の成因と治療: 最近の新展開. 第 17 回内分泌学会九州地方会九州支部. 2017/9/2, 福岡, 教育講演
22. 川崎 修二, 本島 寛之, 和田 敏明, 佐藤 明子, 福田 一起, 石井 規夫, 久木留 大介, 瀬ノ口 隆文, 河島 淳司, 荒木 栄一: 腎機能低下した糖尿病患者における適切なインスリン分泌能指標の検討 尿中 C ペプチドおよびグルカゴン負荷試験の解析. 第 60 回日本糖尿病学会総会. 2017/5/18-2017/5/20, 名古屋, ポスター
23. 近藤 龍也, 北野 さやか, 後藤 理英子, 小野 薫, 松村 剛, 井形 元維, 河島 淳司, 本島 寛之, Mariam Piruzyan, 甲斐 広文, 荒木 栄一: 慢性炎症とインスリン抵抗性: 熱ストレス応答経路の関与. 第 60 回日本糖尿病学会総会. 2017/5/18-2017/5/20, 名古屋, シンポジウム

6. 研究組織

所属研究機関名: 熊本大学

部局名: 医学部附属病院

(1) 研究協力者

研究協力者氏名: 本島 寛之

ローマ字氏名: (MOTOSHIMA, Hiroyuki)

研究協力者氏名: 松村 剛

ローマ字氏名: (MATSUMURA, Takeshi)

研究協力者氏名: 近藤 龍也

ローマ字氏名: (KONDO, Tatsuya)

研究協力者氏名: 瀬ノ口 隆文

ローマ字氏名: (SENOKUCHI, Takafumi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。