

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08505

研究課題名(和文) 高脂肪食負荷による心筋障害における新規治療標的としてのM2マクロファージ

研究課題名(英文) M2 macrophages as a novel therapeutic target in high-fat diet-induced cardiomyopathy

研究代表者

八木 邦公(Yagi, Kunimasa)

富山大学・学術研究部医学系・准教授

研究者番号：30293343

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は局所マクロファージであるM2マクロファージのマーカーであるCD206を遺伝的に欠損したマウスが心筋症のモデルとなることを見出した。従来マクロファージと心機能・心不全は心筋炎を含む炎症や損傷修復との関連での議論しかなく想定外ではあったが、MRI、心エコー、組織での心肥大、BNPおよび心筋線維化関連遺伝子の発現上昇が確認された。心筋にもCD206は発現しているが、CD206のKOにより、心筋の組織マクロファージに影響が出ていることが確認された。高脂肪食と正常食では、むしろ正常食で心筋肥大が顕著であった。以上よりCD206の欠損や減少が心筋線維化を介して心筋肥大に繋がることを確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義の第一としては、従来サルコメア蛋白の異常による心筋症モデルしか存在していなかった所で、M2マクロファージのマーカーであるCD206をノックアウトしたり欠損したりしたモデルが心筋線維化を促進させBNP上昇を示す心筋症類似病態を呈するということが明らかとなったことが挙げられる。当初の推測とは逆で、高脂肪食と正常食では、むしろ正常食で心筋肥大が顕著であったことも興味深い。本モデルの検討を進めることにより、特に生活習慣病を背景とする心筋拡張障害の病態の解明や新規治療の可能性が広がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We have found that mice genetically deficient in CD206, a marker of M2 macrophages, could be a cardiomyopathy model. The relationship between macrophages and heart failure has been discussed only with inflammation and damage repair, including myocarditis. Our results showed cardiac hypertrophy, increased expression of BNP, and myocardial fibrosis-related genes in MRI, echocardiography, and tissue. Although CD206 is expressed in the myocardium, tissue macrophages in the myocardium were confirmed to affect by CD206 KO. Furthermore, myocardial hypertrophy was more pronounced in the regular diet than in the high-fat diet. Thus, loss or decreased expression of CD206 leads to myocardial hypertrophy through myocardial fibrosis.

研究分野：糖尿病代謝

キーワード：CD206 心筋症 線維化

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

SGLT2 阻害剤の導入以降、糖尿病における心不全が「生活の質」低下「健康寿命」短縮に関与しているとして注目されている。糖尿病の慢性心不全では虚血性心疾患等による左室駆出率 (LVEF) の低下した heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) のみならず LVEF の保持された heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) が多い。HFpEF には心筋拡張障害の関与が大きいと考えられ、心筋拡張障害は糖尿病発症早期より出現しインスリン抵抗性や酸化ストレス、慢性炎症の影響を受ける。高脂肪食摂取はミトコンドリアへの代謝負荷⇒酸化ストレス⇒心筋障害を起こす。心筋拡張障害は線維化によるものと考えられ、線維化にはマクロファージ由来の TGF- β 1 の関与が大きいことが知られている。

高脂肪食摂取を含む障害心筋における組織マクロファージは、まず炎症性 M1 マクロファージが、引き続いて M2 マクロファージが集積する。この M2 マクロファージの役割については議論がある。M2 マクロファージは高発現する IL-10 の“抗炎症作用”を介して M1 マクロファージによる炎症を収束に向かわせる一方で、線維化を誘導する TGF- β 1 をも高発現している。

脂肪組織における M2 マクロファージについては、我々の教室の Nawaz らが病態の維持促進に寄与していることを 2017 年に明らかにしており、慢性炎症病態における治療標的としての M2 マクロファージが注目されていた。

2. 研究の目的

本研究の開始時点での仮説は以下 2 つであった。1) M2 マクロファージは TGF- β 1 発現を介して心筋線維化を促進し糖尿病における心筋拡張障害を悪化させているのではないかと? 2) M2 マクロファージの除去もしくは薬剤的介入で心筋拡張障害進行を阻止できるのではないかと?

その上で本研究の開始時点の目的は、糖尿病における心不全の増悪に繋がる心筋拡張障害に対して、心臓の resident macrophage の観点から病態を解明し、新規治療を提案すること、であった。具体的には以下 2 つを目的に検討を進めた。

目的 1 M2 マクロファージの除去は、いかなる分子メカニズムで高脂肪食負荷マウスにおける心筋拡張能障害の進行を抑制するのか? を解明すること

目的 2 心不全に対する薬物療法のマクロファージに対する効果 M2 マクロファージを標的にした検討で検証すること

3. 研究の方法

任意のタイミングでの M2 マクロファージの除去を可能にした遺伝子改変マウス (CD206DTR) および CD206 ノックアウトマウスに、高脂肪食負荷 (HFD) および HFD+大動脈縮窄手術 (TAC) を加えて酸化ストレス障害による心筋線維化を伴う心機能障害を誘導する。その後の過程における M2 マクロファージの除去により心筋線維化の進展抑制が観察されるかを検証した。

[1] 線維化を伴う心機能障害の誘導: 2 通りの方法を行う;

① 24 週間の HFD による酸化ストレス障害

② 12 週間の HFD に続き大動脈縮窄手術 (TAC) による酸化ストレス+圧負荷

状況によっては HFD+高頻度心室刺激を加えて血行動態による心不全誘導も検討する。

[2] 解析評価項目

1) 生存率, 組織重量

2) 心エコー, インピーダンス法による非侵襲的血行動態測定 (エスクロンミニ: オピスカ社, 独)

3) 組織学的解析, リアルタイム PCR, 免疫ブロット法 (ERK, p38, JNK パスウェイや Tgf β シグナル), 免疫組織染色

4) フローサイトメトリー: マクロファージ (CD11b+F4/80+), 心筋線維芽細胞 (CD45-, CD31-, PDGFR α +) を採取した上での、炎症性サイトカイン, 抗炎症性サイトカイン等の M2 マーカー, Tgf β シグナル, ミトコンドリア関連遺伝子, 血管新生因子, 低酸素関連遺伝子等の検討

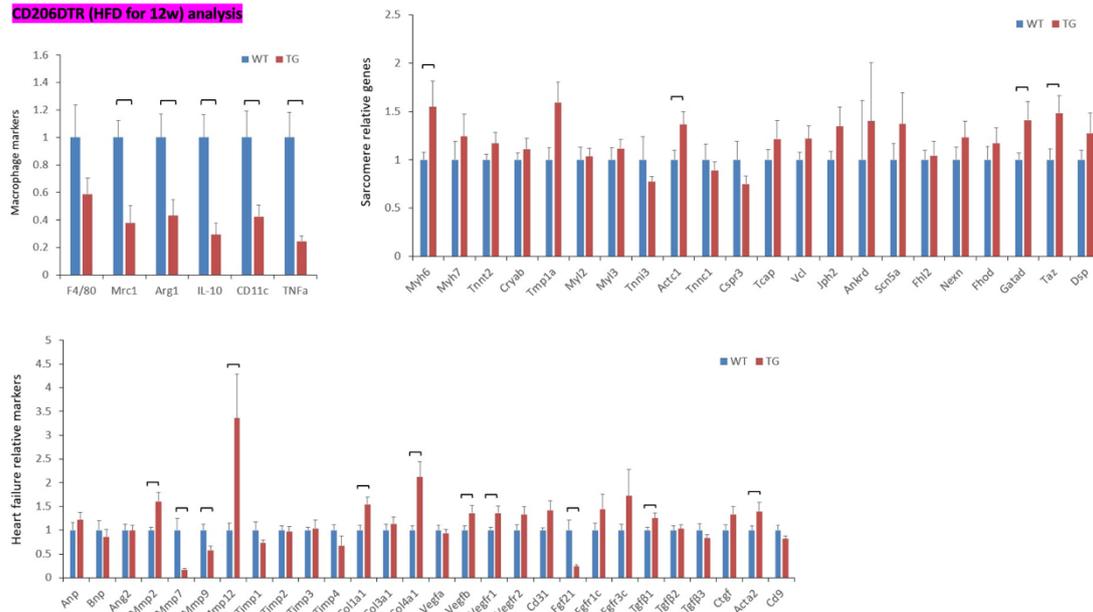
5) マクロファージのマーカー (F4/80, CD11c, CD206) および炎症性サイトカインの遺伝子発現の経時変化

4. 研究成果

我々はまず代謝負荷による心筋症モデルの作成のため、CD206 ノックアウトマウスおよび任意のタイミングで CD206 陽性細胞を除去できる CD206DTR マウスを用いて、そこに高脂肪食負荷、TAC による圧負荷、冠動脈結紮による心筋虚血の負荷を行うべく準備および検討を行った。しかしながら TAC については東京大学循環器内科に技術を学びに行くなどしたもの系が安定せず活用できなかった。

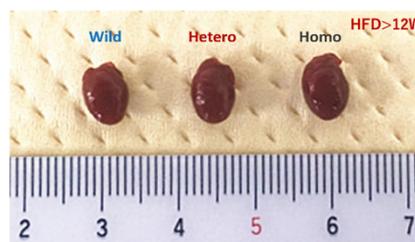
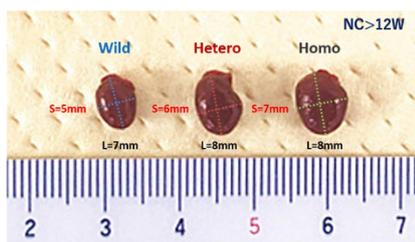
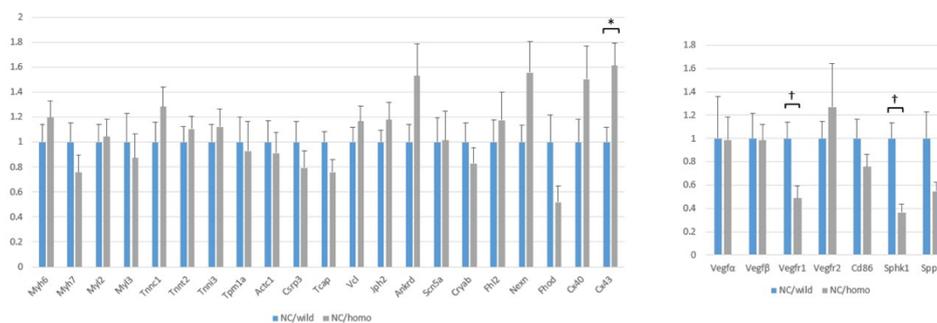
CD206DTR マウスを用いた検討では心不全関連マーカーである ANP や BNP の上昇は認められていないが、心筋サルコメアタンパクおよびその関連因子の数種に上昇が認められ、心筋症-慢性心不全の病態成立に繋がりをうるものと考えられた。

CD206DTR (HFD for 12w) analysis



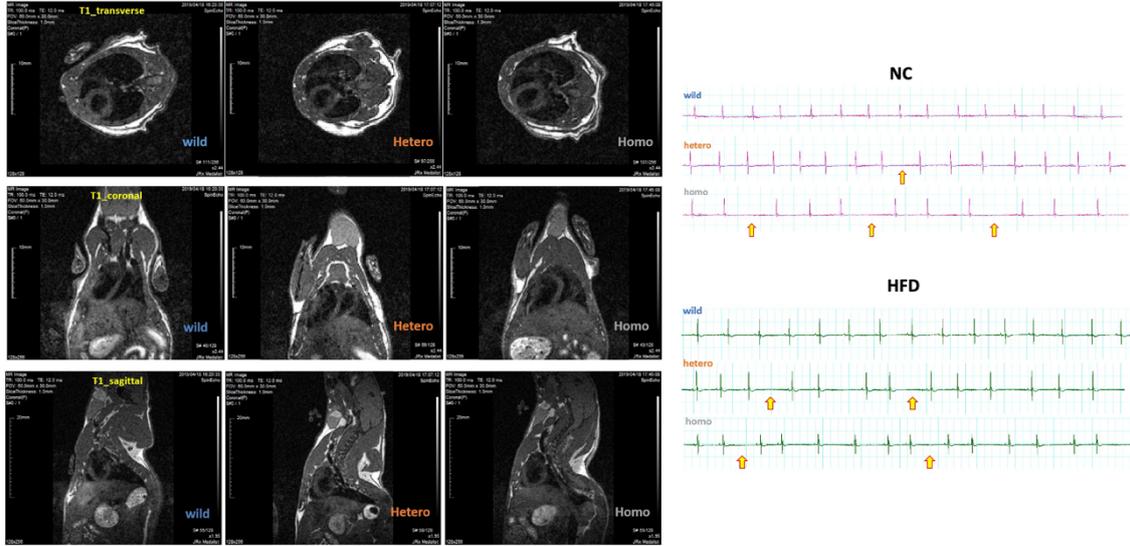
CD206 を遺伝的に欠損したマウスにおいて心筋肥大、心房負荷、特に右心系の負荷が示され、心筋症のモデルとなることが見出された。従来マクロファージと心機能・心不全は心筋炎を含む炎症や損傷修復との関連での議論しかなく想定外ではあったが、MRI、心エコー、組織での心肥大、BNP および心筋線維化関連遺伝子の発現上昇が確認された。

CD206KO_G1_wild/hetero/homo_NC/HFD

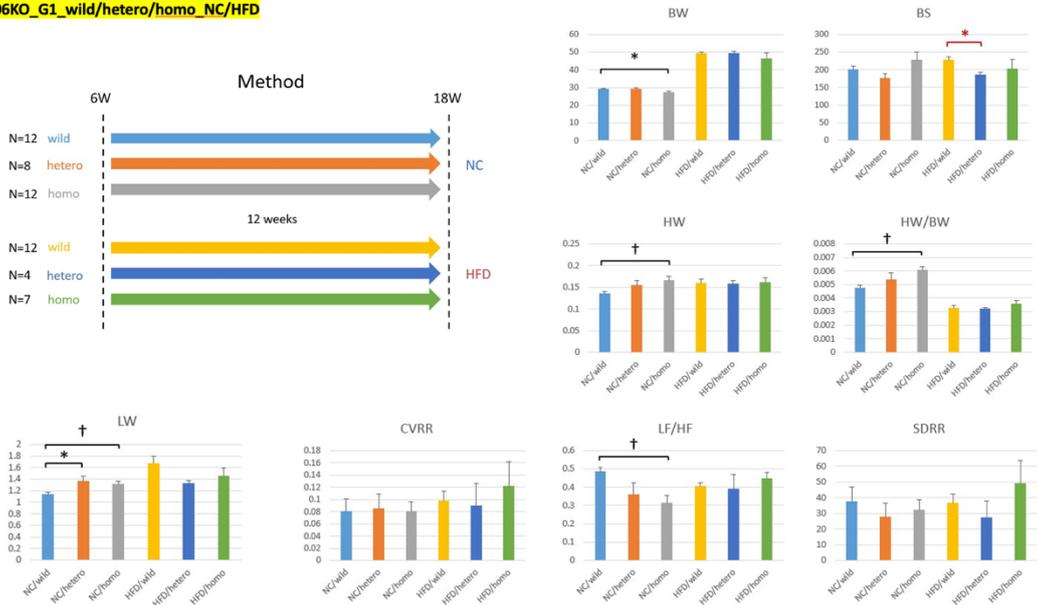


CD206 の遺伝的欠損により F4/80 は上昇、IL-10 も上昇、一方で M2 マクロファージの数は減ることが見出され、心筋にも CD206 は発現しているが、CD206 のノックアウトにより、心筋の組織マクロファージに影響が出ていることが確認された。CD206KO での高脂肪食摂取と正常食摂取の比較では、むしろ正常食のほうが心筋肥大が顕著に現れた。加えて CD206DTR の結果より、CD206 陽性細胞を後天的に除去することで、心重量は有意差は付かないものの増加傾向、collagen 関連遺伝子の発現亢進は確認された。上記より CD206 の欠損や減少が心筋繊維化を介して心筋肥大に繋がることが確認された。心電図上 RR 変動係数(CVRR)低下が認められ、CD206-/-マウスの心臓が神経細胞との連絡を失っている状態であることが判明した。さらなる検討の中で、Cx43 の mRNA 発現は CD206-/-マウスの心筋では亢進が認められた。これはヒトの HCM の初期に観察されることが知られており、不完全な gap junction 形成に対する代償反応で細胞間連絡の不全を反映するものと考えられており、標的遺伝子の検索の手掛かりと考えられた。

CD206KO_G1_wild/hetero/homo_NC/HFD



CD206KO_G1_wild/hetero/homo_NC/HFD



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 24件）

1. 著者名 Watanabe Yoshiyuki, Fujisaka Shiho, Ikeda Kazutaka, Ishikawa Masaki, Yamada Takahiro, Nawaz Allah, Kado Tomonobu, Kuwano Takahide, Nishimura Ayumi, Bilal Muhammad, Liu Jianhui, Yagi Kunimasa, Hase Koji, Tobe Kazuyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Gut microbiota, determined by dietary nutrients, drive modification of the plasma lipid profile and insulin resistance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102445 ~ 102445
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2021.102445	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 Nishida Yasuhiro, Nawaz Allah, Kado Tomonobu, Takikawa Akiko, Igarashi Yoshiko, Onogi Yasuhiro, Wada Tsutomu, Sasaoka Toshiyasu, Yamamoto Seiji, Sasahara Masakiyo, Imura Johji, Tokuyama Kumpei, Usui Isao, Nakagawa Takashi, Fujisaka Shiho, Kunimasa Yagi, Tobe Kazuyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Astaxanthin stimulates mitochondrial biogenesis in insulin resistant muscle via activation of AMPK pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle	6. 最初と最後の頁 241 ~ 258
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcsm.12530	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 Honoki Hisae, Yagi Kunimasa, Tsuda Sayaka, Wada Tsutomu, Enkaku Asako, Nakagawa-Yokoyama Maki, Kamigishi Miki, Shikata Masataka, Takikawa-Nishiday Akiko, Fujisaka Shiho, Chujo Daisuke, Sasaoka Toshiyasu, Nakashima Akitoshi, Saito Shigeru, Tobe Kazuyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Type 1 diabetes woman with repeated miscarriages successfully gave birth after introducing an insulin pump with a predictive low glucose suspend feature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 324 ~ 329
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13340-020-00489-9	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 Fujisaka Shiho, Usui Isao, Nawaz Allah, Igarashi Yoshiko, Okabe Keisuke, Furusawa Yukihiro, Watanabe Shiro, Yamamoto Seiji, Sasahara Masakiyo, Watanabe Yoshiyuki, Nagai Yoshinori, Yagi Kunimasa, Nakagawa Takashi, Tobe Kazuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Bofutsushosan improves gut barrier function with a bloom of Akkermansia muciniphila and improves glucose metabolism in mice with diet-induced obesity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62506-w	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 Iwata Minoru, Kamura Yutaka, Honoki Hisae, Kobayashi Kaori, Ishiki Manabu, Yagi Kunimasa, Fukushima Yasuo, Takano Atsuko, Kato Hiromi, Murakami Shihou, Higuchi Kiyohiro, Kobashi Chikaaki, Fukuda Kazuhito, Koshimizu Yukiko, Tobe Kazuyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Family history of diabetes in both parents is strongly associated with impaired residual cell function in Japanese type 2 diabetes patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 564 ~ 572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13176	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 Mahmuda Naila Al, Yokoyama Shigeru, Munesue Toshio, Hayashi Kenshi, Yagi Kunimasa, Tsuji Chiharu, Higashida Haruhiro	4. 巻 8
2. 論文標題 One Single Nucleotide Polymorphism of the TRPM2 Channel Gene Identified as a Risk Factor in Bipolar Disorder Associates With Autism Spectrum Disorder in a Japanese Population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diseases	6. 最初と最後の頁 4 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diseases8010004	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 Nishida Yasuhiro, Nawaz Allah, Kado Tomonobu, Takikawa Akiko, Igarashi Yoshiko, Onogi Yasuhiro, Wada Tsutomu, Sasaoka Toshiyasu, Yamamoto Seiji, Sasahara Masakiyo, Imura Johji, Tokuyama Kumpei, Usui Isao, Nakagawa Takashi, Fujisaka Shiho, Kunimasa Yagi, Tobe Kazuyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Astaxanthin stimulates mitochondrial biogenesis in insulin resistant muscle via activation of AMPK pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle	6. 最初と最後の頁 241 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.12530	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 Chujo Daisuke, Kawabe Akitsu, Matsushita Maya, Takahashi Nobuyuki, Tsutsumi Chiharu, Haseda Fumitaka, Imagawa Akihisa, Hanafusa Toshiaki, Ueki Kohjiro, Kajio Hiroshi, Yagi Kunimasa, Tobe Kazuyuki, Shimoda Masayuki	4. 巻 105
2. 論文標題 Distinct Phenotypes of Islet Antigen-Specific CD4+ T Cells Among the 3 Subtypes of Type 1 Diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 3141~3151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgaa447	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 Kodera Yuki, Yagi Kunimasa, Shikida Mikifumi	4. 巻 2020
2. 論文標題 A proposal of evaluation method using a pressure sensor for supporting auscultation training	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 15th International Joint Symposium on Artificial Intelligence and Natural Language Processing (iSAI-NLP),	6. 最初と最後の頁 267-272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/iSAI-NLP51646.2020.9376779	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 Yagi Kunimasa, Nagata Yoshiki, Yamagami Takashi, Kamigishi Miki, Yokoyama Maki Nakagawa, Shikata Masataka, Enkaku Asako, Nishida Akiko Takikawa, Honoki Hisae, Fujisaka Shiho, Chujo Daisuke, Origasa Hideki, Tobe Kazuyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 High prevalence of fragmented QRS on electrocardiography in Japanese subjects with diabetes irrespective of metabolic syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21203/rs.3.rs-123784/v1	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 Yagi Kunimasa, Imamura Teruhiko, Tada Hayato, Chujo Daisuke, Liu Jianhui, Shima Yuuki, Ohbatake Azusa, Miyamoto Yukiko, Okazaki Satoko, Ito Naoko, Nakano Kaoru, Shikata Masataka, Enkaku Asako, Takikawa Akiko, Honoki Hisae, Fujisaka Shiho, Origasa Hideki, Tobe Kazuyuki	4. 巻 2021
2. 論文標題 Diastolic Cardiac Function Improvement by Liraglutide Is Mainly Body Weight Reduction Dependent but Independently Contributes to B-Type Natriuretic Peptide Reduction in Patients with Type 2 Diabetes with Preserved Ejection Fraction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Research	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/8838026	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 Kuwano Takahide, Izumi Hironori, Aslam Muhammad Rahil, Igarashi Yoshiko, Bilal Muhammad, Nishimura Ayumi, Watanabe Yoshiyuki, Nawaz Allah, Kado Tomonobu, Ikuta Koichi, Yamamoto Seiji, Sasahara Masakiyo, Fujisaka Shiho, Yagi Kunimasa, Mori Hisashi, Tobe Kazuyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Generation and characterization of a Meflin-CreERT2 transgenic line for lineage tracing in white adipose tissue	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0248267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0248267	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 Honoki Hisae, Yagi Kunimasa, Kambara Kenta, Chujo Daisuke, Shikata Masataka, Enkaku Asako, Takikawa Nishida Akiko, Liu Jianhui, Fujisaka Shiho, Tobe Kazuyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Anti programmed death ligand-1 therapy induced type 1 diabetes presenting with multiple islet related autoantibodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 253 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13099	査読の有無 無
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 Honoki Hisae, Yagi Kunimasa, Kambara Kenta, Chujo Daisuke, Shikata Masataka, Enkaku Asako, Takikawa Nishida Akiko, Liu Jianhui, Fujisaka Shiho, Tobe Kazuyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Anti programmed death ligand?1 therapy induced type?1 diabetes presenting with multiple islet related autoantibodies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 253 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13099	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 Omura Yoshiyuki, Yagi Kunimasa, Honoki Hisae, Iwata Minoru, Enkaku Asako, Takikawa Akiko, Kuwano Takahide, Watanabe Yoshiyuki, Nishimura Ayumi, Liu Jianhui, Chujo Daisuke, Fujisaka Shiho, Enya Mayumi, Horikawa Yukio, Tobe Kazuyuki	4. 巻 66
2. 論文標題 Clinical manifestations of a sporadic maturity-onset diabetes of the young (MODY) 5 with a whole deletion of HNF1B based on 17q12 microdeletion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1113 ~ 1116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0020	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 Iwata Minoru, Kamura Yutaka, Honoki Hisae, Kobayashi Kaori, Ishiki Manabu, Yagi Kunimasa, Fukushima Yasuo, Takano Atsuko, Kato Hiromi, Murakami Shihou, Higuchi Kiyohiro, Kobashi Chikaaki, Fukuda Kazuhito, Koshimizu Yukiko, Tobe Kazuyuki	4. 巻 2019
2. 論文標題 Family history of diabetes in both parents is strongly associated with impaired residual cell function in Japanese type 2 diabetes patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13176	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 Takikawa Akiko, Usui Isao, Fujisaka Shiho, Tsuneyama Koichi, Okabe Keisuke, Nakagawa Takashi, Nawaz Allah, Kado Tomonobu, Jojima Teruo, Aso Yoshimasa, Hayakawa Yoshihiro, Yagi Kunikimi, Tobe Kazuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Macrophage specific hypoxia inducible factor 1 deletion suppresses the development of liver tumors in high fat diet fed obese and diabetic mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1411 ~ 1418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13047	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 Hashimoto Kana, Urata Koki, Yoshida Ayano, Horiuchi Reiko, Yamaaki Naoto, Yagi Kunimasa, Arai Kunizo	4. 巻 5
2. 論文標題 The relationship between patients' perception of type 2 diabetes and medication adherence: a cross-sectional study in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-019-0132-8	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 Tada Hayato, Nomura Akihiro, Okada Hirofumi, Nakahashi Takuya, Nozue Tsuyoshi, Hayashi Kenshi, Nohara Atsushi, Yagi Kunimasa, Inazu Akihiro, Michishita Ichiro, Mabuchi Hiroshi, Yamagishi Masakazu, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 488
2. 論文標題 Clinical whole exome sequencing in severe hypertriglyceridemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	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) 10.1016/j.cca.2018.10.041	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 Ohbatake A, Yagi K, Karashima S, Shima Y, Miyamoto Y, Asaka H, Okazaki S, Kometani M, Kawashiri MA, Takeda Y, Yoneda T, Chujo D.	4. 巻 10
2. 論文標題 C-Peptide Area Under the Curve at Glucagon Stimulation Test Predicts Glucose Improvements by GLP-1 Receptor Analogue: A Retrospective Observational Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes Ther	6. 最初と最後の頁 673-681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-019-0586-6	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 Shikida Mikifumi, Kodera Yuki, Inoue Shunya, Yagi Kunimasa	4. 巻 20190109
2. 論文標題 A Method for Supporting Medical-interview Training using Smart Devices	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IEEE Knowledge, Information and Creativity Support Systems (KICSS)	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/KICSS45055.2018.8950557	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 Iwata Minoru, Hara Kazuo, Kamura Yutaka, Honoki Hisae, Fujisaka Shiho, Ishiki Manabu, Usui Isao, Yagi Kunimasa, Fukushima Yasuo, Takano Atsuko, Kato Hiromi, Murakami Shihou, Higuchi Kiyohiro, Kobashi Chikaaki, Fukuda Kazuhito, Koshimizu Yukiko, Tobe Kazuyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Ratio of low molecular weight serum adiponectin to the total adiponectin value is associated with type 2 diabetes through its relation to increasing insulin resistance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0192609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0192609	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 Liu Jianhui, Yagi Kunimasa, Nohara Atsushi, Chujo Daisuke, Ohbatake Azusa, Fujimoto Aya, Miyamoto Yukiko, Kobayashi Junji, Yamagishi Masakazu	4. 巻 12
2. 論文標題 High frequency of type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Japanese subjects with the angiotensin-like protein 8 R59W variant	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 331 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2017.12.011	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 Sawada Kei, Karashima Shigehiro, Kometani Mitsuhiro, Oka Rie, Takeda Yoshimichi, Sawamura Toshitaka, Fujimoto Aya, Demura Masashi, Wakayama Ayako, Usukura Mikiya, Yagi Kunimasa, Takeda Yoshiyu, Yoneda Takashi	4. 巻 65
2. 論文標題 Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 461 ~ 467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endoerj.EJ17-0440	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 Nawaz Allah, Mehmood Arshad, Kanatani Yukiko, Kado Tomonobu, Igarashi Yoshiko, Takikawa Akiko, Yamamoto Seiji, Okabe Keisuke, Nakagawa Takashi, Yagi Kunimasa, Fujisaka Shiho, Tobe Kazuyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Sirt1 activator induces proangiogenic genes in preadipocytes to rescue insulin resistance in diet-induced obese mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29773-0	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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 八木邦公
2. 発表標題 教育講演：足病変
3. 学会等名 第54回糖尿病学の進歩 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八木邦公
2. 発表標題 教育講演：心不全
3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青山彩香、藤坂志帆、朴木久恵、圓角麻子、中川茉貴、瀧川章子、八木邦公、戸邊一之
2. 発表標題 入院を契機に減量・代謝改善した高度肥満症の一例
3. 学会等名 第116回日本内科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木邦公
2. 発表標題 合併症を持つ高齢者に対する薬物療法のポイント
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会・第25回日本糖尿病眼学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木邦公、岡崎智子、大畠 梓、劉 建輝、朴木久恵、藤坂志帆、小堀健一、筋 也寸志、袖本幸男、戸邊一之。
2. 発表標題 MELAS3243 変異を有する糖尿病 7 症例の剖検臓器の変異率の検討。
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 朴木久恵、岩田 実、上野麻子、渡邊善之、中嶋 歩、岡部圭介、角 朝信、瀧川章子、藤坂志帆、石木 学、八木邦公、戸邊一之
2. 発表標題 発症 24 年後にカベルゴリンを投与し血糖コントロールが良好となった末端肥大症の 1 例
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 藤坂志帆, 薄井 勲, ナワズアラール, 五十嵐喜子, 角 朝信, 古澤之裕, 八木邦公, 戸邊一之
2. 発表標題 防風通聖散は腸内 細菌 Akkermansia muciniphila を増加させ、高脂肪食負荷マウスの糖代謝を改善する
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 渡邊善之, 佐野 功, 大村佳之, 上野麻子, 中島 歩, 角 朝信, 岡部圭介, 瀧川章子, 藤坂志帆, 朴木久恵, 石木 学, 岩田 実, 八木邦公, 戸邊一之
2. 発表標題 無症候性の褐色細胞腫の一例
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 アラールナワズ, 五十嵐喜子, 角 朝信, 瀧川章子, 岡部圭介, 藤坂志帆, 中川 崇, 八木邦公, 戸邊一之
2. 発表標題 Depletion of CD206 M2 macophages promoters browning of white adipose tissue
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 八木邦公, 朴木久恵, 圓角麻子, 瀧川章子, 稲川慎哉, 桑野剛英, 渡邊善之, 西村 歩, 角 朝信, 岡部圭介, 藤坂志帆, 石木 学, 岩田 実, 戸邊一之.
2. 発表標題 手術加療を要した甲状腺機能亢進症5症例の心電図所見の検討.
3. 学会等名 第28回 臨床内分泌代謝 Update
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	戸辺 一之 (Tobe Kazuyuki) (30251242)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	

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