

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：84305

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K19769

研究課題名(和文)単球・ミクログリアを介した腸-脳-筋連関による認知症・サルコペニア進展機序の解明

研究課題名(英文) Mechanism of progression of dementia and sarcopenia through gut-brain-muscle linkage mediated by monocytes and microglia

研究代表者

浅原 哲子(佐藤哲子)(SatoH-Asahara, Noriko)

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)・内分泌代謝高血圧研究部・研究部長

研究者番号：80373512

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は糖尿病患者において腸内細菌叢の機能悪化、認知症やサルコペニアのリスクである慢性炎症を認め、本研究では腸内環境の悪化を起点とした脳や筋肉との病的連関による認知症とサルコペニアの発症(腸-脳-筋連関)を検討した。特に、病的連関の担い手として単球・マクロファージ・ミクログリア機能(M1/M2極性・TREM2)に着目し、血中sTREM2が認知症・脳内炎症の予知指標となる事を一般住民、糖尿病・肥満患者や肥満モデルマウスで証明した。TREM2欠損マウスを作製し、進展機序を検討した。また、至適予防法確立に向け、糖尿病薬やフラボノイド投与による腸-脳-筋連関への影響を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では糖尿病・肥満患者において慢性炎症、特に免疫担当細胞である単球・マクロファージ極性(M1/M極性・TREM2発現)異常を基盤に病的な腸-脳-筋連関が生じ、認知症やサルコペニアが発症・進展する可能性が示唆された。本研究の成果は、加齢・代謝性疾患にて悪化する腸-脳-筋連関の包括的な予知バイオマーカーや予防法の確立に繋がり、超高齢社会の本邦で増加し問題となる生活習慣病に伴う認知症・サルコペニアに対する包括的・革新的先制医療の実現や健康寿命延伸に寄与でき、本邦の医療と福祉に多大な波及効果と貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We recognized the deterioration of intestinal microflora function and chronic inflammation, which is a risk for dementia and sarcopenia, in diabetic patients. In this study, we examined the pathogenesis of dementia and sarcopenia (gut-brain-muscle linkage) due to pathological interactions with the brain and muscle starting from the deterioration of the intestinal environment. In particular, we focused on function of monocyte/macrophage/microglia (M1/M2 polarity, TREM2) as a player of the pathological linkage, and found that serum sTREM2 is a predictive indicator of dementia and brain inflammation in the general population, diabetes mellitus and obese diabetic model mice. We generated TREM2-deficient mice to elucidate the mechanism of progression. In addition, we have clarified the effects of administration of diabetic drugs and flavonoids on the gut-brain-muscle interaction to establish optimal prophylaxis.

研究分野：内分泌・代謝学

キーワード：単級極性 ミクログリア 腸内細菌叢 認知機能 サルコペニア 臓器連関 腸脳筋連関

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた本邦では、加齢に伴い認知症やサルコペニアが急増し、健康寿命の重大な障害となっており、その包括的で効果的な予防法と治療戦略の開発は急務である。認知症のリスク因子として加齢、糖尿病、炎症や動脈硬化等が考えられる。特に炎症亢進による動脈硬化進展には免疫細胞である単球・マクロファージ (M) の質的变化 (抗炎症性 M2 型 [IL-10, CD206 高値] から炎症性 M1 タイプ [TNF , IL-6 高値] へのシフト : M1/M2 極性悪化) が関与し、様々な液性因子がトリガーとして極性に関わる可能性がある (Front Mol Neurosci 2017)。さらに、脳内 M であるミクログリアの M1/M2 極性悪化は、脳内炎症・神経細胞傷害を惹起し認知機能低下に繋がる。よって、単球 M1/M2 極性とその悪化を誘導する責任分子 (トリガー分子) の同定と分子機構の解明は、認知症発症の新規予防法開発の鍵となる。

最近、認知症は炎症を介してサルコペニアと関連する事 (Curr Alzheimer Res 2016) (脳-筋連関) や糖尿病・肥満では腸内環境の悪化より腸内細菌由来分子が血中に侵入して、単球・M・ミクログリアが刺激され炎症が亢進し、認知症に繋がる可能性が提唱された (Nat Neurosci 2017) (腸-脳連関)。同時に腸内環境悪化に伴う炎症亢進が骨格筋量減少に関与する (Int J Biochem Cell Biol 2013) (腸-筋連関)。よって、血中に侵入した腸内細菌由来分子が M1/M2 極性悪化のトリガー分子となり、腸-脳-筋連関の炎症を介した新たな病的マルチクロストークによる認知症・サルコペニア発症・進展の可能性が考えられる。申請者は糖尿病・肥満症コホートや単球・M・ミクログリア機能 (M1/M2) 関連遺伝子欠損マウスの検討から、炎症、心血管病 (CVD)、認知症、サルコペニアや腸内環境に関する臨床・基礎的知見を集積してきた (Satoh-Asahara N et al. Diabetes Care 2012, 2013; PLoS One 2015; Biochim Biophys Acta 2017, 他)。特に、糖尿病・肥満者の単球 M1/M2 極性が認知機能低下や腸内環境悪化に関連する事 (Satoh-Asahara N et al. Diabetes Metab 2017, 他)、肥満による骨格筋萎縮には炎症亢進が関与する事 (Satoh-Asahara N et al. Acta Physiol 2017)、単球・M M1/M2 極性悪化・炎症を軸とした腸-脳-筋の多臓器連関の解明の手掛かりを掴んでいる。しかし、現在、腸-脳-筋連関の病的臓器連関の詳細な進展機序や進展予防の至適評価系・バイオマーカー・至適治療法は不明である。

超高齢社会である本邦において、健康長寿に向けて、生活習慣病の合併症予防、認知症とサルコペニアの効果的な予防対策の確立は喫緊の課題である。よって、加齢や生活習慣病において腸内環境・免疫機能の悪化を起点とした脳や筋肉への病的多臓器連関の解明と認知症・サルコペニアの新たな予知評価系・指標・治療戦略の開発は極めて重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究では、加齢や生活習慣病において腸を起点とした脳や筋肉への病的多臓器連関により、認知症やサルコペニアが発症・進展すると考え (腸-脳-筋連関)、腸-脳-筋の炎症のイニシエーター/メディエーターとして、免疫担当細胞である単球・マクロファージ (M)・ミクログリアの M1/M2 極性と単球・M・ミクログリアに発現する TREM2 に着目し、その極性悪化のトリガーとなる腸内細菌叢由来の新規分子の同定・TREM2 異常の病態生理学的意義の解明を端緒として、加齢や代謝性疾患に伴い同時進行する多臓器障害の分子機構の解明を目指す。以上より、加齢・代謝性疾患にて悪化する腸-脳-筋連関の進展予防のための分子標的を明らかにし、健康寿命延伸の為の認知症・サルコペニアの包括的かつ革新的な予知バイオマーカー・治療戦略の開発を目指す。

3. 研究の方法

本研究は糖尿病・肥満症コホート患者の検体を用いた臨床研究とマウス・ヒト単球やミクログリア細胞や老化マウス・TREM2 欠損マウス等を用いた基礎研究により施行する。

(1) 単球・M・ミクログリア M1/M2 極性悪化の新規規定分子の網羅的探索 [基礎研究]

M1/M2 極性悪化の特徴化 : 糖尿病・肥満症コホートの肥満・非肥満群又は糖尿病・非糖尿病群別に、各群の単球中の網羅的遺伝子発現解析 (DNA マイクロアレイ)、microRNA 発現解析 (microRNA アレイ) とエピゲノム解析を施行し、各情報の連結により、M1/M2 極性悪化のプロセス (エピゲノム変化 ~ M1/M2 マーカー / 炎症関連分子・TREM2 遺伝子発現変化) を可視化し、糖尿病・肥満・加齢による M1/M2 極性パターンを明らかにする。

M1/M2 極性悪化のトリガー分子の探索 : 非肥満・肥満群、糖尿病・非糖尿病群の血清にてメタボローム解析や microRNA 発現解析、便サンプルにて腸内細菌叢のメタゲノム・メタボローム解析を施行し、肥満や糖尿病に特徴的な腸内細菌に由来する血清中代謝物分子群を絞り込む。化学構造から物性を推定し候補分子群を抽出する。

M1/M2 極性悪化トリガー分子同定、新規分子と TREM2 の認知症・サルコペニア進展への病態意

義の解明；候補分子を化学合成し、マウス・ヒト単球やミクログリアを刺激し、炎症応答・関連シグナル分子活性化・エピゲノム変化を検討する。また、候補分子をモデルマウス（糖尿病・肥満、アルツハイマー病）に投与し、単球・M₁/M₂・ミクログリアのM₁/M₂極性悪化、炎症性サイトカインの検討と脳内炎症や認知機能に対する影響（腸-脳連関）、骨格筋萎縮への影響（筋-腸連関）、海馬や骨格筋にて産生され神経機能維持に働く液性因子・BDNF 発現量や脳内炎症・骨格筋量への影響（脳-筋連関）を検討する。

(2)単球・M₁・ミクログリア M₁/M₂ 極性悪化とその規定分子の病態生理学的意義の解明

[トランスレーショナルリサーチ]：一般住民コホートと糖尿病・肥満症コホートでの検討：申請者や分担者の一般住民と糖尿病・肥満症コホートにて、ガイドライン準拠下の食事・運動指導・薬物療法の下（観察研究）単球極性（M₁/M₂ マーカー・TREM2 発現）・血中可溶性 TREM2 (sTREM2) 濃度、トリガー分子を中心に横断・縦断解析する。

【横断解析】登録時の認知機能（認知機能検査・MMSE）、サルコペニア指標〔骨格筋量指標、握力等〕単球機能（M₁/M₂ 指標・TREM2 発現）、血中 sTREM2・新規トリガー分子の血清濃度、糖脂質代謝、動脈硬化指標（PWV）、炎症指標（hsCRP）、血中代謝物、腸内細菌叢・代謝物、年齢や遺伝素因（SNPs）との関連解析にて、認知機能（MMSE）低下・骨格筋量/機能（骨格筋量、握力など）減少に影響する因子を同定する。

【縦断解析（0, 1, 2 年後に評価・5 年追跡）】認知機能や骨格筋量の変化と単球 M₁/M₂ 極性・sTREM2・トリガー分子濃度の変化との関連解析から、認知症・サルコペニアへの影響因子を同定し、単球 M₁/M₂ 極性・トリガー分子の臨床的意義を解明する。

4. 研究成果

本研究では加齢や生活習慣病に伴う腸内環境の悪化が単球・ミクログリアの極性悪化を来し、腸を起点とし慢性炎症を軸とした軸脳や筋肉との病的連関による認知症やサルコペニアの発症・進展とその機序を検討した。申請者は是まで肥満・糖尿病患者における単球・マクロファージ（M₁）機能（M₁/M₂ 極性）異常を報告してきた（Diabetes Care 2010, 2012; Metabolism 2013）。申請者はマウスの骨髄のマイクロアレイより、糖尿病・肥満マウスにおいて発現上昇する遺伝子として、Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) 遺伝子を見出した。脳内ミクログリアに発現する TREM2 は A β の除去に関与し、ADAM10 による切断後、血中に可溶性 TREM2 (sTREM2) として放出され脳内炎症を惹起する。これまで構築してきた肥満症・糖尿病コホートにて糖尿病患者の血中 sTREM2 濃度と認知機能との関連を見出し（Diabetes Metab 2019）、また久山町研究との共同研究より、一般住民コホートにて血中 sTREM2 と 10 年後の認知症発症との有意な関連を認めた（Annals of Neurology 2019）。また糖尿病コホートの縦断研究により、血糖管理が不良な患者では血中 sTREM2 濃度が高いほど、2 年後の認知機能が低下することを明らかにした（Frontiers in Endocrinology 2022）。また、動物実験では、老化促進による認知症発症モデルマウス（SAMP8）の高脂肪食負荷モデルにおいて、脳内炎症および速筋（前脛骨筋）量の減少を惹起することを認めた。さらに、認知症モデルマウスに対する植物由来フラボノイド・タキシフォリン（TX）が海馬の TREM2 発現抑制に伴い、脳内炎症低下、脳内血流量改善や脳内 A β 量減少等より認知機能を改善する事を報告した（Proc Natl Acad Sci U S A 2019）。さらに、肥満・糖尿病モデルマウスにおいて、腸-脳-筋連関改善の治療法の一つの候補として、糖尿病薬・SGLT2 の投与を施行したところ、糖脂質代謝（インスリン感受性・インスリン分泌・TG 低下）と脂肪肝の改善と共に、筋肉量の増加を認めた（BMJ Open Diabetes Res Care 2020）。最終年度は申請者が作製した TREM2 欠損マウスに対し高脂肪食負荷実験を行い、腸内細菌叢の profile（糞便・盲腸・血清のメタゲノム解析や胆汁酸や短鎖脂肪酸の解析）と脳内炎症・筋代謝との関連解析を推進している。現在、対照群と比較して、TREM2 欠損マウスでは体重増加が抑制される傾向を認めており、肥満・糖脂質代謝と腸内環境・認知症・サルコペニア病態との関連に対する TREM2 の病態生理学的意義・腸-脳-筋連関の分子機構を検討している。さらに、初年度より施行している非肥満・肥満群、糖尿病・非糖尿病群の血中や腸内細菌叢における M₁/M₂ 極性悪化トリガー分子探索研究により、数個の候補分子を得ており、現在その機能を検討中である。以上より、本研究の成果として、糖尿病・肥満症等の生活習慣病における腸内環境の悪化を起点とした老年症候群（認知症・サルコペニア）の悪化（腸-脳-筋連関）の重要なトリガーとして免疫担当細胞（単球・M₁・ミクログリア）に特異的に発現する TREM2 が重要である可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Saito Satoshi, Tanaka Masashi, Satoh-Asahara Noriko, Carare Roxana Octavia, Ihara Masafumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Taxifolin: A Potential Therapeutic Agent for Cerebral Amyloid Angiopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 643357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.643357	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 Tanaka Masashi, Saito Satoshi, Inoue Takayuki, Satoh-Asahara Noriko, Ihara Masafumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Potential Therapeutic Approaches for Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1992 ~ 1992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21061992	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 Tanaka Masashi, Saito Satoshi, Inoue Takayuki, Satoh-Asahara Noriko, Ihara Masafumi	4. 巻 20
2. 論文標題 Novel Therapeutic Potentials of Taxifolin for Amyloid- β -associated Neurodegenerative Diseases and Other Diseases: Recent Advances and Future Perspectives	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2139 ~ 2139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20092139	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 該当する
1. 著者名 Inoue Takayuki, Saito Satoshi, Tanaka Masashi, Yamakage Hajime, Kusakabe Toru, Shimatsu Akira, Ihara Masafumi, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 116
2. 論文標題 Pleiotropic neuroprotective effects of taxifolin in cerebral amyloid angiopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 10031 ~ 10038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1901659116	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 該当する

1. 著者名 Tanaka Masashi, Saito Satoshi, Inoue Takayuki, Satoh-Asahara Noriko, Ihara Masafumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Potential Therapeutic Approaches for Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1992 ~ 1992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21061992	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 該当する

1. 著者名 Tanaka Masashi, Yamakage Hajime, Inoue Takayuki, Odori Shinji, Kusakabe Toru, Shimatsu Akira, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 59
2. 論文標題 Beneficial Effects of Ipragliflozin on the Renal Function and Serum Uric Acid Levels in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, 12-week, Open-label, Active-controlled Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 601 ~ 609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3473-19	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 該当する

1. 著者名 Yamakage Hajime, Tanaka Masashi, Inoue Takayuki, Odori Shinji, Kusakabe Toru, Satoh Asahara Noriko	4. 巻 none
2. 論文標題 Effects of dapagliflozin on the serum levels of fibroblast growth factor?21 and myokines and muscle mass in Japanese patients with type?2 diabetes: A randomized, controlled trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 none
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13179	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 該当する

1. 著者名 Ohara Tomoyuki, Hata Jun, Tanaka Masashi, Honda Takanori, Yamakage Hajime, Yoshida Daigo, Inoue Takayuki, Hirakawa Yoichiro, Kusakabe Toru, Shibata Mao, Teraoka Tadashi, Kitazono Takanari, Kanba Shigenobu, Satoh-Asahara Noriko, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 85
2. 論文標題 Serum Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 as a Biomarker for Incident Dementia: The Hisayama Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 47 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25385	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 Tanaka Masashi, Honda Takanori, Yamakage Hajime, Hata Jun, Yoshida Daigo, Hirakawa Yoichiro, Shibata Mao, Inoue Takayuki, Kusakabe Toru, Satoh-Asahara Noriko, Ninomiya Toshiharu	4. 巻 146
2. 論文標題 A potential novel pathological implication of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 2 in insulin resistance in a general Japanese population: The Hisayama study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 225 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2018.10.007	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 Tanaka M., Yamakage H., Masuda S., Inoue T., Ohue-Kitano R., Araki R., Matoba Y., Saito M., Nagaoka T., Yonezawa K., Tanaka T., Suzuki M., Sawamura M., Nishimura M., Odori S., Wada H., Kotani K., Kusakabe T., Shimatsu A., Hasegawa K., Satoh-Asahara N.	4. 巻 45
2. 論文標題 Serum soluble TREM2 is a potential novel biomarker of cognitive impairment in Japanese non-obese patients with diabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes & Metabolism	6. 最初と最後の頁 86 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabet.2017.06.006	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 Tanaka Masashi, Masuda Shinya, Yamakage Hajime, Inoue Takayuki, Ohue-Kitano Ryuji, Yokota Shigefumi, Kusakabe Toru, Wada Hiromichi, Sanada Kiyoshi, Ishii Kojiro, Hasegawa Koji, Shimatsu Akira, Satoh-Asahara Noriko	4. 巻 142
2. 論文標題 Role of serum myostatin in the association between hyperinsulinemia and muscle atrophy in Japanese obese patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 195 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2018.05.041	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25件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 単球・ミクログリアを介した認知症とサルコペニアの連関
3. 学会等名 第7回サルコペニア・フレイル学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 糖尿病・肥満と認知症 - 進展機序と予防戦略 -
3. 学会等名 第57回日本糖尿病学会近畿地方会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 TREM2の認知症発症における意義
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上隆之、田中将志、山陰一、村中和哉、日下部徹、浅原哲子
2. 発表標題 認知症発症予知マーカー・TREM2の肥満・脂肪組織における病態生理学的意義の検討
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山陰一、田中将志、井上隆之、村中和哉、和田啓道、長谷川浩二、日下部徹、浅原哲子
2. 発表標題 認知症・心血管病の早期評価系構築のための多施設共同大規模肥満症コホート研究
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山陰一、浅原哲子、JOMS/J-DOS2 Study Group
2. 発表標題 認知症・心血管病の早期評価系構築のための多施設共同大規模肥満症コホート研究
3. 学会等名 第5回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 大規模コホートを基盤とした糖尿病・肥満症における心腎脳合併症の早期評価系と治療戦略の構築に関する研究
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 単球-マクロファージ-ミクログリアを介した脳-腸-筋連関による認知症・サルコペニア進展機序の解明
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 肥満・糖尿病における効果的な動脈硬化予防
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会市民公開講座（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 糖尿病と認知症
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 広げよう！メタボ撲滅の輪 健康長寿を目指してー
3. 学会等名 第15回 名古屋大学ホームカミングデイ（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 広げよう！メタボ撲滅の輪～健康長寿を目指した食事・運動療法～
3. 学会等名 令和元年度近畿地域診療放射線技師学術大会 府民公開講座（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅原哲子
2. 発表標題 心血管病と認知症の発症予防を目指した糖尿病の治療戦略 up to date
3. 学会等名 久留米内科医会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上隆之、田中将志、山陰一、村中和哉、池上健太郎、日下部徹、浅原哲子
2. 発表標題 認知症発症予知因子・TREM2の脂肪組織における病態生理学的意義の解明
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山陰一、田中将志、井上隆之、村中和哉、和田啓道、長谷川浩二、日下部徹、浅原哲子
2. 発表標題 生活習慣病における新規認知症予知バイオマーカー候補・sTREM2 の臨床的意義の検討
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上隆之、田中将志、山陰一、村中和哉、日下部徹、浅原哲子
2. 発表標題 脂肪組織における認知症発症予知因子・TREM2 の病態生理学的意義の解明
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原 哲子、山陰 一、田中 将志、井上 隆之、村中 和哉、和田 啓道、日下部 徹、長谷川 浩二、笠原 正登
2. 発表標題 生活習慣病における新規認知症予知バイオマーカー候補・sTREM2の臨床的意義の検討
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山陰 一、田中 将志、井上 隆之、村中 和哉、和田 啓道、長谷川 浩二、日下部 徹、浅原 哲子
2. 発表標題 生活習慣病における新規認知機能低下予知バイオマーカー・sTREM2の臨床的意義の検討
3. 学会等名 第4回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 1)浅原哲子、北野隆司、井上亮、塚原隆充、田中将志、井上隆之、村中和哉、山陰一、日下部徹、島津章
2. 発表標題 日本人2型糖尿病におけるPICRUSt予測メタゲノム解析を用いた腸内細菌叢プロファイルと宿主の糖代謝との関連解析
3. 学会等名 第72回国立病院総合医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 3)井上隆之、田中将志、山陰一、村中和哉、島津章、日下部徹、浅原哲子
2. 発表標題 認知症予知因子・TREM2の脂肪細胞における病態意義の検討
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 5)田中将志、本田貴紀、山陰一、秦淳、吉田大悟、平川洋一郎、井上隆之、日下部徹、浅原哲子、二宮利治
2. 発表標題 地域住民における血清可溶性TREM2値と肥満、インスリン抵抗性の検討 久山町研究
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 7)小原知之、神庭重信、浅原哲子、田中将志、山陰一、日下部徹、井上隆之、二宮利治
2. 発表標題 老年期の血清TREM2が認知症発症におよぼす影響：久山町研究
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 13)田中将志、増田慎也、山陰一、井上隆之、北野隆司、横田繁史、村中和哉、日下部徹、和田哲道、真田樹義、石井好二郎、長谷川浩二、島津章、浅原哲子
2. 発表標題 肥満患者における骨格筋由来液性因子・マイオスタチンを介した対糖能悪化と骨格筋萎縮
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 16)浅原哲子、北野隆司、井上亮、塚原隆充、田中将志、井上隆之、横田繁史、村中和哉、山陰一、日下部徹、長谷川浩二、島津章
2. 発表標題 日本人2型糖尿病におけるPICRUS _t 予測メタゲノム解析を用いた腸内細菌叢プロファイルと宿主の糖代謝との機能的連関
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 17)浅原哲子、田中将志、山陰一、井上隆之、北野隆司、村中和哉、荒木里香、的場ゆか、齋藤美穂、栗田征一郎、米澤一也、田中剛史、鈴木雅裕、澤村守夫、西村元伸、小鳥真司、日下部徹、島津章
2. 発表標題 肥満・糖尿病における新規認知症予知指標・TREM2の病態意義 国立病院機構多施設共同研究
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 タキシフォリンを含有する肝線維化抑制剤及び褐色脂肪細胞活性化剤	発明者 浅原哲子、井上隆之、田中将志、猪原匡史、齊藤聡	権利者 独立行政法人国立病院機構、他3者
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-11729	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	菅波 孝祥 (Suganami Takayoshi) (50343752)	名古屋大学・環境医学研究所・教授 (13901)	
研究分担者	小谷 和彦 (Kotani Kazuhiko) (60335510)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	

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