

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07166

研究課題名(和文) 血糖・血圧・脂質の蓄積・変動効果を基にした糖尿病合併症発症予測モデルの構築と応用

研究課題名(英文) Construction and application of a prediction model for the development of diabetic complications based on the effects of accumulation and variation of blood glucose, blood pressure, and lipids.

研究代表者

鬼木 健太郎 (Oniki, Kentaro)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・准教授

研究者番号：00613407

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)：本研究では、メタボリックメモリーの観点から糖尿病合併症発症に関わる因子について検討し、以下の知見を得た。

1) 持続的な高血糖状態をHbA1c曲線下面積で表現し、その増加が腎機能低下に関係することを明らかにすることで、糖尿病患者では曝露された高血糖の程度や期間の重要性を示した。2) HbA1c変動の指標として「HbA1c-時間曲線下面積(HbA1c-AUC)」を新たに考案し、HbA1c-AUCが、平均HbA1c値と独立して2型糖尿病患者の微量アルブミン尿発現に関係することを明らかにした。また、HbA1c変動が大きい患者の血清アルブミン酸化度は高く、酸化ストレス状態が関係していることを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本検討では、血糖値の築盛効果と変動効果の両方について検討し、メタボリックメモリーの定量的評価を腎機能低下との関連性の観点から証明した。本研究結果から、曝露された高血糖の程度や期間並びに変動の重要性が示され、合併症発症・進行における詳細な病態生理機序の解明や、合併症予防のための個別化治療目標の設定等に繋がることを期待される。また、HbA1cの変動については、生活習慣の乱れやアドヒアランス不良、HbA1cの季節変動、治療薬の変更に起因すると考えられる。今後、変動が大きい患者に積極的介入を行うことで、糖尿病性腎臓病発症予防につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the factors involved in the development of diabetic complications from the perspective of metabolic memory and obtained the following findings.

1) By expressing persistent hyperglycemia as the area under the HbA1c curve and clarifying that its increase is related to renal function decline, we showed the importance of the degree and duration of hyperglycemia exposed in type 2 diabetes patients. 2) We newly devised "area under the HbA1c-time curve (HbA1c-AUC)" as an index of HbA1c variability and showed that HbA1c-AUC is related to the development of microalbuminuria in type 2 diabetes patients independently of mean HbA1c values. In addition, serum albumin oxidation level was higher in patients with higher HbA1c variability, suggesting that oxidative stress status is involved in the association between HbA1c variability and microalbuminuria.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：メタボリックメモリー modeling simulation HbA1c 糖尿病性腎臓病 微量アルブミン尿

1. 研究開始当初の背景

血糖値の異常は身体に記憶され、“メタボリックメモリー”としてその後、長年にわたって糖尿病合併症の発症・進展に影響を及ぼす。近年では血糖だけでなく、血圧や脂質の異常による“メタボリックメモリー”にも注目が集まっており、糖尿病合併症の予防には、糖尿病 早期から総合的な管理が必要である。しかし、メタボリックメモリーと糖尿病合併症発症の関係性を定量的かつ総合的に評価することはできておらず、その関係が持続する期間も明らかではない。さらに、メタボリックメモリーには、血糖の異常値の持続（蓄積効果）に加えて、変動の大きさ（変動効果）が関与する他、合併症発症との関係に個人差も存在するため、その実態はより複雑である。

2. 研究の目的

本研究では、糖尿病患者の予後改善（健康寿命の延長）、アドヒアランスの向上、新規治療ターゲットの同定を目的として、モデリング&シミュレーションを基盤とした申請者独自の手法を駆使することで、メタボリックメモリーの実態解明と、糖尿病合併症発症予測モデルの構築を行うこととした。

3. 研究の方法

検討（1）：高血糖状態の蓄積を HbA1c 曲線下面積で表し、腎機能低下との量的関係性について NONMEM を用いてモデル化し（図 1）、メタボリックメモリーの定量的評価を試みた。2 型糖尿病患者 381 名（男/女：274/107 名、年齢：51.8±7.9 歳、観察期間：9.4±4.3 年）を対象とした。各患者の経時的な HbA1c の推移を基に、HbA1c ≥ 6% 曲線下面積 (AUC_{HbA1c ≥ 6%}) を算出し、性別、年齢、糖尿病性網膜症（非増殖性又は増殖性）の各患者因子を共変量として eGFR 変化量を予測するモデルを構築した。モデルの構築並びに予測性評価には NONMEM ver. 7.2.0 を用いた。

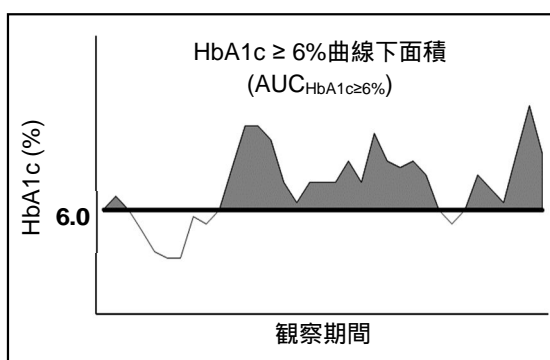


図 1. AUC_{HbA1c ≥ 6%} の算出

検討（2）：糖尿病性腎臓病（DKD）は、日本における透析導入の主な原因である他、心血管疾患のリスク因子であり、早期予防・治療が重要である。DKD 予防には HbA1c の低減が重視されるが、それだけでは不十分であり、近年、血糖値の変動に注目が集まっている。これまでに、受診毎の HbA1c の変動が DKD 発症に関わることが報告されてきたが、血糖変動の指標には主に標準偏差（SD）が用いられており、測定回数による影響や、変動と高血糖状態の相関性から、その意義は未解明である。本研究では、HbA1c 変動の定量化に SD の他、新たに考案した HbA1c-時間曲線下面積を用いた指標（AUC、図参照）を含め複数の指標を用いて、DKD との関連性を検討した。2 型糖尿病患者 699 名（男/女 477/222 名、年齢：59.1±10.4 歳）を対象に、後ろ向き縦断研究を行った。観察開始 3 年間に測定された HbA1c から SD、変動係数（CV：SD/平均値）、最大値と最小値の差、AUC を算出し、対象者をそれぞれ四分位で群分けした。その後 10 年間の GFR ステージ悪化及び微量アルブミン尿発現への影響を Cox 回帰分析により検討した。また、傾向スコアマッチングにより、平均 HbA1c や、観察開始時の HbA1c、性別、年齢、糖尿病罹病期間、収縮期血圧を一致させた集団での検証も実施した。他に、HbA1c 変動と酸化ストレスの関係を検討するために、血清アルブミン酸化度を TOF-MS により測定した。

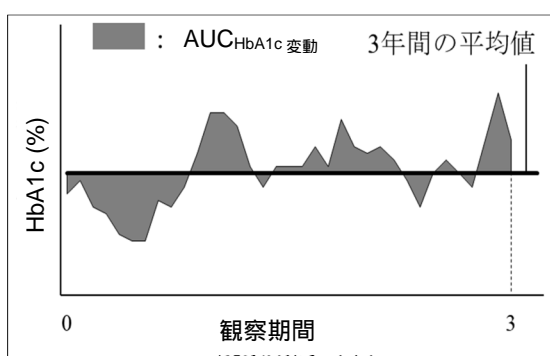


図 2. AUC_{HbA1c} 変動の算出

4. 研究成果

検討（1）：観察開始時からの eGFR 変化量と AUC_{HbA1c ≥ 6%} の関係について、線形 / E_{max} / シグモイド曲線モデルで検討し、最も適合したシグモイド曲線をベースモデルに採用した。その後、各患者因子の影響を加味した上で、以下の最終モデル式を構築した。

$$\text{観察開始時からの eGFR 変化量 (mL/min/1.73m}^2) = 3.62 + \frac{I_{\max} \times \text{AUC}_{\text{HbA1c} \geq 6\%}^{1.23}}{\text{AUC}_{50}^{1.23} + \text{AUC}_{\text{HbA1c} \geq 6\%}^{1.23}}$$

$$I_{\max} = -33.7 \times (\text{eGFR}_{\text{baseline}}/94.2)^{1.28} \times 1.10_{\text{非増殖性網膜症}} \times 1.35_{\text{増殖性網膜症}} \times 1.17_{\text{高血圧}}$$

$$\text{AUC}_{50} = 12.4 \times 0.605_{\text{脂質異常症}} \times (\text{性別\&年齢})$$

*I_{max}: eGFR 低下の最大値

性別&年齢	<50 歳	50-59 歳	60-69 歳	≥70 歳
男性	1	0.751	0.547	0.306
女性	5.11	1.30	0.800	0.447

本検討では、modeling & simulation の手法を用いて、AUC_{HbA1c≥6%}がメタボリックメモリーの定量的評価指標となり得ることを、腎機能低下との関連性の観点から証明した。本モデルにより、AUC_{HbA1c≥6%}の増加と共に eGFR が非線形的に低下し、曝露された高血糖の程度や期間の重要性が示された。加えて、各患者要因により AUC_{HbA1c≥6%}と eGFR の関係が変化したことから、実臨床での患者の経過を十分に反映していることが示唆された。本モデルに共変量として組み込まれた糖尿病性網膜症は、観察開始以前の高血糖状態など、モデルに反映できていないメタボリックメモリーを一定程度反映したものと考えた。また、女性は年齢で高血糖による腎機能低下の影響が大きく異なったことから、閉経に伴うエストロゲンによる血管保護作用の減弱が関係した可能性が考えられた。本結果は、合併症発症・進行における詳細な病態生理機序の解明や、合併症予防のための個別化治療目標の設定等に繋がることを期待される。

検討(2): いずれの HbA1c 変動の指標でも、変動が最も大きい第4四分位群は、第1四分位群と比較して GFR ステージ G1 からのステージ悪化が早かったが[ハザード比 (95%信頼区間): SD 2.22 (1.28-3.87); CV 1.77 (1.15-2.73); 最大値と最小値の差 1.76 (1.04-2.96); AUC 1.72 (1.01-2.91)]、傾向スコアマッチングによる解析では有意差は認めなかった。ステージ G2 及び G3 からのステージ悪化については、いずれの指標においても影響を認めなかった。微量アルブミン尿の発現については、いずれの指標でも HbA1c 変動の影響を認め [SD 1.50 (0.99-2.28); CV 2.21 (1.60-3.07); 最大値と最小値の差 1.52 (1.02-2.28); AUC 1.51 (1.01-2.27)]、傾向スコアマッチングによる解析では、AUC でのみ差を認めた [1.96 (1.05-3.66)]。また、直近半年間の HbA1c 変動が大きい患者では、血清アルブミン酸化度が高い傾向にあった。本研究では、HbA1c 変動が早期の腎機能低下、特に微量アルブミン尿の発現に影響することを示した。中でも、傾向スコアマッチングによる解析で微量アルブミン量の発現に影響を認めた AUC は、より鋭敏に HbA1c 変動を反映する可能性が考えられた。また、HbA1c 変動が大きい患者の血清アルブミン酸化度は高く、HbA1c 変動と腎機能低下の間に酸化ストレスの増大が関係している可能性が考えられた。一方で、HbA1c 変動は GFR ステージ G2 以降のステージ悪化に影響しなかったが、糖尿病罹病期間や血圧など、他の因子の影響が強かったと考えられる。HbA1c の変動は生活習慣の乱れやアドヒアランス不良、HbA1c の季節変動、治療薬の変更に関連すると考えられ、年齢や性別との関連も示唆される。今後、変動が大きい患者に積極的介入を行うことで、DKD 発症予防につながることを期待される。

表 1. HbA1c 変動と DKD の関係

	SD	CV	最大-最小	AUC
GFRカテゴリ				
G1からの悪化	↑	↑	↑	↑
↳ 患者背景を揃えて検証	-	-	-	-
G2からの悪化	-	-	-	-
G3からの悪化	-	↑	-	-
微量アルブミン尿				
↳ 患者背景を揃えて検証	↑	-	-	↑

HbA1c変動が大きいと ↑: リスク上昇 ↑: リスク上昇傾向

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Matsumoto E, Oniki K, Ota-Kontani A, Seguchi Y, Sakamoto Y, Kaneko T, Imafuku T, Maeda H, Watanabe H, Maruyama T, Ogata Y, Yoshida M, Harada-Shiba M, Saruwatari J, Ogura M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Additive Effects of Drinking Habits and a Susceptible Genetic Polymorphism on Cholesterol Efflux Capacity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	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） 10.5551/jat.63277	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 Yan Y, Kondo N, Oniki K, Watanabe H, Imafuku T, Sakamoto Y, Shigaki T, Maruyama A, Nakazawa H, Kaneko T, Morita A, Yoshida A, Maeda H, Maruyama T, Jinnouchi H, Saruwatari J.	4. 巻 2022
2. 論文標題 Predictive Ability of Visit-to-Visit Variability of HbA1c Measurements for the Development of Diabetic Kidney Disease: A Retrospective Longitudinal Observational Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Research	6. 最初と最後の頁 6934188-6934188
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2022/6934188	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 Maeda H, Ishima Y, Saruwatari J, Mizuta Y, Minayoshi Y, Ichimizu S, Yanagisawa H, Nagasaki T, Yasuda K, Oshiro S, Taura M, McConnell MJ, Oniki K, Sonoda K, Wakayama T, Kinoshita M, Shuto T, Kai H, Tanaka M, Sasaki Y, Iwakiri Y, Otagiri M, Watanabe H, Maruyama T.	4. 巻 341
2. 論文標題 Nitric oxide facilitates the targeting Kupffer cells of a nano-antioxidant for the treatment of NASH	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 457-474
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jconrel.2021.11.039	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 Yamashita T, Arima Y, Hoshiyama T, Tabata N, Sueta D, Kawahara Y, Ito M, Kanazawa H, Ishii M, Yamanaga K, Hanatani S, Takashio S, Araki S, Suzuki S, Yamamoto E, Kaikita K, Oniki K, Saruwatari J, Matsushita K, Tsujita K.	4. 巻 2
2. 論文標題 Effect of the ALDH2 Variant on the Prevalence of Atrial Fibrillation in Habitual Drinkers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JACC: Asia	6. 最初と最後の頁 62-70
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jacasi.2021.10.009	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 Ishida T, Arima Y, Mizuno Y, Harada E, Yamashita T, Sueta D, Sakamoto K, Suzuki S, Kaikita K, Yamada Y, Shimomura H, Oniki K, Saruwatari J, Hokimoto S, Yasue H, Tsujita K.	4. 巻 37
2. 論文標題 East Asian variant aldehyde dehydrogenase type 2 genotype exacerbates ischemia/reperfusion injury with ST-elevation myocardial infarction in men: possible sex differences	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 184-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01907-x	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 Narahara S, Watanabe T, Nagaoka K, Fujimoto N, Furuta Y, Tanaka K, Tokunaga T, Kawasaki T, Yoshimaru Y, Setoyama H, Oniki K, Saruwatari J, Tateyama M, Naoe H, Tanaka M, Tanaka Y, Sasaki Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Clusterin and Related Scoring Index as Potential Early Predictors of Response to Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	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) 10.1002/hep4.1872	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 Kam L, Huang DQ, Teng MLP, Takahashi H, Tanaka K, Yasuda S, Fung J, Lee TY, Hyogo H, Ono M, Saruwatari J, Oniki K, Yeo YH, Barnett S, Henry L, Li J, Zou B, Cheung RC, Kumada T, Yuen MF, Eguchi Y, Toyoda H, Nguyen MH.	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical profiles of Asians with NAFLD: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestive Diseases(Basel, Switzerland)	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) 10.1159/000521662	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 Nishimura F, Ushijima T, Nojima M, Hamada S, Hara K, Hamada Y, Kadowaki D, Miyamura S, Oniki K, Saruwatari J.	4. 巻 44
2. 論文標題 Comparison between the Effects of Loxoprofen and Acetaminophen on Postoperative Pain Following Radical Prostatectomy: A Propensity Score Matching Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1427-1432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00215	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 Nishimura F, Ushijima T, Hamada S, Kadowaki D, Miyamura S, Oniki K, Saruwatari J.	4. 巻 46
2. 論文標題 Evaluation of renal function using cystatin C-based estimated glomerular filtration rate in patients with urothelial carcinoma treated with gemcitabine and cisplatin chemotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1622-1628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpt.13501	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 Imafuku T, Watanabe H, Oniki K, Yoshida A, Kato H, Nakano T, Tokumaru K, Fujita I, Arimura N, Maeda H, Sakamoto Y, Kondo N, Morita A, Saruwatari J, Tanaka M, Matsushita K, Wada T, Fukagawa M, Otagiri M, Fitzgerald ML, Jinnouchi H, Maruyama T.	4. 巻 44
2. 論文標題 Cysteinylated Albumin as a Potential Biomarker for the Progression of Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 e115-e117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc20-3003	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 Ito T, Ishigami M, Zou B, Tanaka T, Takahashi H, Kurosaki M, Maeda M, Thin KN, Tanaka K, Takahashi Y, Itoh Y, Oniki K, Seko Y, Saruwatari J, Kawanaka M, Atsukawa M, Hyogo H, Ono M, Ogawa E, Barnett SD, Stave CD, Cheung RC, Fujishiro M, Eguchi Y, Toyoda H, Nguyen MH.	4. 巻 15
2. 論文標題 The epidemiology of NAFLD and lean NAFLD in Japan: a meta-analysis with individual and forecasting analysis, 1995?2040	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology International	6. 最初と最後の頁 366-379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-021-10143-4	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 Huang DQ, Yeo YH, Tan E, Takahashi H, Yasuda S, Saruwatari J, Tanaka K, Oniki K, Kam LY, Muthiah MD, Hyogo H, Ono M, Barnett SD, Li J, Zou B, Fung J, Lee TY, Wong VW, Yuen MF, Dan YY, Lim SG, Cheung R, Toyoda H, Eguchi Y, Nguyen MH.	4. 巻 4
2. 論文標題 ALT Levels for Asians With Metabolic Diseases: A Meta-analysis of 86 Studies With Individual Patient Data Validation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology communications	6. 最初と最後の頁 1624-1636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1593	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 Miike T, Toyoura M, Tonooka S, Konishi Y, Oniki K, Saruwatari J, Tajima S, Kinoshita J, Nakai A, Kikuchi K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Neonatal irritable sleep-wake rhythm as a predictor of autism spectrum disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms	6. 最初と最後の頁 100053-10053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbscr.2020.100053	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 Inazumi T, Yamada K, Shirata N, Sato H, Taketomi Y, Morita K, Hohjoh H, Tsuchiya S, Oniki K, Watanabe T, Sasaki Y, Oike Y, Ogata Y, Saruwatari J, Murakami M, Sugimoto Y.	4. 巻 33
2. 論文標題 Prostaglandin E2-EP4 Axis Promotes Lipolysis and Fibrosis in Adipose Tissue Leading to Ectopic Fat Deposition and Insulin Resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108265-108265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108265	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 Takata K, Oniki K, Tateyama Y, Yasuda H, Yokota M, Yamauchi S, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Saruwatari J.	4. 巻 20
2. 論文標題 The associations of the number of medications and the use of anticholinergics with recovery from tubal feeding: a longitudinal hospital-based study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC geriatrics	6. 最初と最後の頁 373-373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12877-020-01778-3	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 Fujikawa H, Sakamoto Y, Masuda N, Oniki K, Kamei S, Nohara H, Nakashima R, Maruta K, Kawakami T, Eto Y, Takahashi N, Takeo T, Nakagata N, Watanabe H, Otake K, Ogata Y, Tomioka N, Hosoyamada M, Takada T, Ueno-Shuto K, Suico MA, Kai H, Saruwatari J, Shuto T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Higher Blood Uric Acid in Female Humans and Mice as a Protective Factor Against Pathophysiological Decline of Lung Function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antioxidants (Basel, Switzerland)	6. 最初と最後の頁 387-387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox9050387	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 Oniki K, Nohara H, Nakashima R, Obata Y, Muto N, Sakamoto Y, Ueno-Shuto K, Imafuku T, Ishima Y, Watanabe H, MARUYAMA T, Otake K, Ogata Y, Suico MA, Kai H, Shuto T, Saruwatari J.	4. 巻 10
2. 論文標題 The DsbA-L gene is associated with respiratory function of the elderly via its adiponectin multimeric or antioxidant properties	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 5973-5973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62872-5	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 Tabata N, Sueta D, Arima Y, Okamoto K, Shono T, Hanatani S, Takashio S, Oniki K, Saruwatari J, Sakamoto K, Kaikita K, Sinning JM, Werner N, Nickenig G, Sasaki Y, Fukui T, Tsujita K.	4. 巻 27
2. 論文標題 Cytotoxin-associated gene-A-seropositivity and Interleukin-1 polymorphisms influence adverse cardiovascular events.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International journal of cardiology. Heart & vasculature	6. 最初と最後の頁 100498-100498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2020.100498	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 Oniki K, Kawakami T, Nakashima A, Miyata K, Watanabe T, Fujikawa H, Nakashima R, Nasu A, Eto Y, Takahashi N, Nohara H, Suico MA, Kotani S, Obata Y, Sakamoto Y, Seguchi Y, Saruwatari J, Imafuku T, Watanabe H, Maruyama T, Kai H, Shuto T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Melinjo seed extract increases adiponectin multimerization in physiological and pathological conditions.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 4313-4313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61148-2	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 Muto N, Oniki K, Kudo M, Obata Y, Sakamoto Y, Tokumaru N, Izuka T, Watanabe T, Otake K, Ogata Y, Saruwatari J.	4. 巻 13
2. 論文標題 A Pilot Study Assessing the Possible Combined Effect of Physical Activity and PNPLA3 rs738409 Polymorphism on the Risk for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Japanese Elderly General Population.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy	6. 最初と最後の頁 333-341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/DMSO.S217597	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 Maeda H, Minayoshi Y, Ichimizu S, Mizuta Y, Nagasaki T, Matsusaka K, Oshiro S, Oniki K, Saruwatari J, Ishima Y, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Repeated Administration of Kupffer Cells-Targeting Nanoantioxidant Ameliorates Liver Fibrosis in an Experimental Mouse Model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological & pharmaceutical bulletin	6. 最初と最後の頁 93-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00599	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 Sakamoto Y, Oniki K, Kumagae N, Morita K, Otake K, Ogata Y, Saruwatari J.	4. 巻 2019
2. 論文標題 Beta-3-adrenergic Receptor rs4994 Polymorphism Is a Potential Biomarker for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Overweight/Obese Individuals.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Disease markers	6. 最初と最後の頁 4065327-4065327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/4065327	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 Nishimura F, Ushijima T, Mishima A, Sugino Y, Yanagi S, Miyamura S, Oniki K, Saruwatari J.	4. 巻 26
2. 論文標題 Risk factors associated with delirium after cardiovascular surgery and development of a check sheet to screen for postoperative delirium.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Japanese Society of Intensive Care Medicine	6. 最初と最後の頁 438-444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3918/jsicm.26_438	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 Maeda T, Oniki K, Miike T.	4. 巻 61
2. 論文標題 Sleep Education in Primary School Prevents Future School Refusal Behavior.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society	6. 最初と最後の頁 1036-1042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13976	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 Inaba I, Kondo Y, Iwasaki S, Tsuruhashi S, Akaishi A, Morita K, Oniki K, Saruwatari J, Ishitsuka Y, Irie T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Risk Evaluation for Acute Kidney Injury Induced by the Concomitant Use of Valacyclovir, Analgesics, and Renin-Angiotensin System Inhibitors: The Detection of Signals of Drug-Drug Interactions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in pharmacology	6. 最初と最後の頁 874-874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2019.00874	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29件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 酒井伽音、守田彩文、鬼木健太郎、坂本優季、近藤亜美、松尾萌花、丸山阿加里、吉田陽、西村博之、塩山由紀、高田雅文、井島廣子、宮本文夫、杉山正悟、稗島州雄、栗並昇、梶原敬三、陣内克紀、陣内富男、陣内秀昭、猿渡淳二
2. 発表標題 SLC5A2遺伝子多型がSGLT2阻害薬による血糖・体重減少作用に及ぼす影響に関する臨床的検討
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤正、内田和彦、鬼木健太郎、田中素美、板井八重子、片山義勝、猿渡淳二、松田博史、納光弘
2. 発表標題 熊本地震後の女性左側海馬体積減少とe4因子保持者のMCIリスク上昇について
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤亜美、守田彩文、鬼木健太郎、坂本優季、酒井伽音、吉田陽、今福匡司、前田仁志、渡邊博志、丸山徹、陣内秀昭、猿渡淳二
2. 発表標題 糖尿病患者の動脈硬化と酸化ストレスに対するALDH2遺伝子多型の性別依存的な影響に関する臨床研究
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松瀬彰仁、金子哲也、鬼木健太郎、石津棟暎、猿渡淳二
2. 発表標題 抗てんかん薬clobazam及びその代謝物N-desmethyloclobazamの母集団薬物動態同時解析並びに治療効果との関連性評価
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本英里香、鬼木健太郎、小倉正恒、今福匡司、前田仁志、渡邊博志、丸山徹、吉田稔、斯波真理子、辻田賢一、猿渡淳二
2. 発表標題 HDL機能の臨床的意義の解明：コレステロール引き抜き能に対する飲酒喫煙習慣や心筋梗塞病態の影響に関する検討
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yunyi Yan、近藤望、坂本優季、今福匡司、前田仁志、渡邊博志、丸山徹、吉田陽、陣内秀昭、猿渡淳二、鬼木健太郎
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病の予防最適化に向けたHbA1cの個体内変動の有用性評価
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鬼木健太郎
2. 発表標題 DsbA-L遺伝子に着目した肥満関連疾患予防に関する多角的臨床研究
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州支部大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本英里香、鬼木健太郎、小倉正恒、吉田稔、猿渡淳二
2. 発表標題 HDLコレステロール引き抜き能と飲酒・喫煙習慣の関連についての検討
3. 学会等名 第61回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鬼木健太郎
2. 発表標題 血糖のメタボリックメモリーと変動を基にした糖尿病合併症発症予測モデル
3. 学会等名 第61回日本臨床化学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本英里香、鬼木健太郎、小倉正恒、紺谷愛美、瀬口優里、坂本優季、今福匡志、渡邊博志、丸山徹、斯波真理子、緒方康博、吉田稔、有馬勇一郎、辻田賢一、猿渡淳二
2. 発表標題 心筋梗塞患者におけるコレステロール引き抜き能の臨床的意義に関する検討
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021 第29回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本英里香、鬼木健太郎、小倉正恒、紺谷愛美、瀬口優里、坂本優季、今福匡志、渡邊博志、丸山徹、斯波真理子、緒方康博、吉田稔、猿渡淳二
2. 発表標題 HDLのコレステロール引き抜き能に対する飲酒習慣の影響
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021 第29回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤亜美、守田彩文、坂本優季、酒井伽音、丸山阿加里、近藤望、鬼木健太郎、吉田陽、西村博之、塩山由紀、高田雅文、井島廣子、宮本文夫、杉山正悟、稗島州雄、栗並昇、梶原敬三、陣内克紀、陣内富男、陣内秀昭、猿渡淳二
2. 発表標題 ALDH2遺伝子多型と性差の組み合わせがbaPWVに与える影響に関する臨床研究
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 志垣拓郎、鬼木健太郎、坂本優季、金子哲也、近藤望、丸山阿加里、吉田陽、西村博之、守田彩文、塩山由紀、高田雅文、井島廣子、陣内秀昭、猿渡淳二
2. 発表標題 Modeling&simulation解析を用いたメタボリックメモリーの定量的評価
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中澤瞳、古郡規雄、菅原典夫、鬼木健太郎、猿渡淳二、山崎學、下田和孝、寒河江豊昭、森隆夫、須貝拓朗、松田ひろし、鈴木雄太郎、尾関祐二、土嶺章子、岡本呉賦、染矢俊幸
2. 発表標題 抗精神病薬誘発性メタボリックシンドロームにおける用量依存性の検討
3. 学会等名 第30回日本臨床精神神経薬理学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸山阿加里、坂本優季、鬼木健太郎、近藤望、陣内秀昭、猿渡淳二
2. 発表標題 KCNQ1遺伝子多型 (rs2237892) とDPP-4阻害薬の血糖降下作用に関する検討
3. 学会等名 第60回日本臨床化学学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤望、鬼木健太郎、陣内秀昭、猿渡淳二
2. 発表標題 HbA1c値の個体内変動の定量化とその臨床的意義の検討
3. 学会等名 第60回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鬼木健太郎、松本英里香、小倉正恒、斯波真理子、大竹宏治、緒方康博、猿渡淳二
2. 発表標題 コレステロール引き抜き能の一般住民における臨床的意義に関する検討
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本英里香、鬼木健太郎、小倉正恒、瀬口優里、斉藤百香、坂本優季、今福匡司、渡邊博志、丸山徹、大竹宏治、緒方康博、有馬勇一郎、辻田賢一、斯波真理子、猿渡淳二
2. 発表標題 心筋梗塞でのコレステロール引き抜き能の臨床的意義を解明することを目指した探索的臨床研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳丸尚人、鬼木健太郎、佐藤崇雄、斉藤百香、松本英里香、緒方康博、大竹宏治、今福匡司、渡邊博志、丸山徹、猿渡淳二
2. 発表標題 生活習慣病予防に向けた脂肪酸不飽和化酵素SCD1の活性変動要因に関する多面的検討
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 那須葵、川上太聖、藤川春花、中嶋竜之介、江藤結花、高橋宜暉、野原寛文、鬼木健太郎、Mary Ann Suico、猿渡淳二、甲斐広文、首藤剛
2. 発表標題 メリンジョ種子抽出物 (MSE) による慢性閉塞性肺疾患モデルマウスの肺病態抑制作用
3. 学会等名 第71回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村彩、鬼木健太郎、野原寛文、坂本優季、大竹宏治、緒方康博、甲斐広文、首藤剛、猿渡淳二
2. 発表標題 新規肺機能低下予測因子の解明を目的としたInsulin-like growth factor 1遺伝子多型に関する臨床的検討
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田和弥、富田哲、猿渡淳二、上田幹人、青木顕子、土嶺章子、岩下知磨、西村美紀、鬼木健太郎、下田和孝、古郡規雄
2. 発表標題 母集団薬物動態 薬力学解析によるパロキセチンの個別化投与設計への試み
3. 学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鬼木健太郎、高田恵司、建山幸、安田広樹、横田美有、山内紗衣、猿渡淳二
2. 発表標題 高齢者における経管栄養から経口栄養への回復と服用薬剤との関連性を検討した長期観察研究
3. 学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鬼木健太郎、小畑祐衣、緒方康博、猿渡淳二
2. 発表標題 肺機能低下予測因子の解明を目的としたDsbA-L遺伝子とアディポネクチンの多量体化能に関する臨床的検討
3. 学会等名 第59回日本臨床化学会年会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 猿渡淳二、岩下知磨、富田哲、森田和弥、鬼木 健太郎、古郡 規雄
2. 発表標題 うつ病患者に対する治療反応性の早期予測を目指したパロキセチンの血中薬物濃度の意義に関する検討
3. 学会等名 第59回日本臨床化学会年会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鬼木健太郎、川上大聖、中嶋あずさ、宮田敬士、渡邊丈久、小畑祐衣、藤川春花、中嶋竜之介、江藤結花、高橋宣暉、Mary Ann Suico、坂本優季、瀬口優里、猿渡淳二、今福匡司、渡邊博志、丸山徹、甲斐広文、首藤剛
2. 発表標題 メリンジョによるアディポネクチン活性化効果：二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2019第27回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子 哲也、鬼木 健太郎、古郡 規雄、石津 棟暎、猿渡 淳二
2. 発表標題 カルバマゼピンによるCYP誘導を考慮したゾニサミド服用患者の母集団薬物動態解析
3. 学会等名 第36回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本優季、鬼木健太郎、田原迫昂佑、近藤望、丸山阿加里、熊谷直樹、吉田陽、西村博之、守田彩文、塩山由紀、高田雅文、井島廣子、宮本文夫、杉山正悟、稗島州雄、栗並昇、梶原敬三、陣内克紀、陣内富男、陣内秀昭、猿渡淳二
2. 発表標題 SGLT2阻害薬服用者における 3-adrenergic receptorの遺伝的寄与に関する臨床研究
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saruwatari J., Oniki K., Kaneko S., Ishitsu T.
2. 発表標題 A modeling & simulation approach to develop the personalized dosing system of antiepileptic drugs
3. 学会等名 The 3rd International Taiwanese Congress of Neurology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019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	猿渡 淳二 (Saruwatari Junji) (30543409)	熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・教授 (17401)	

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