

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04112

研究課題名（和文）脂肪との共存を介した糖尿病抑制策実現のための肝実質調節機構の探究

研究課題名（英文）Exploration of hepatic parenchymal regulatory mechanisms to realize diabetes suppression strategy via coexistence with fat

研究代表者

熊代 尚記（KUMASHIRO, Naoki）

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：20535207

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：非アルコール性脂肪肝を有しながらも1年以上肝インスリン感受性を良好に保持した患者の特徴を縦断的に網羅的に解析し、様々な因子の中で脂肪組織のインスリン感受性が肝インスリン感受性保持に最も重要であることを見出した。

さらに、除脂肪肝臓体積が肝インスリン感受性に強く関連していることが示唆されたため、肝生検試料を用いて除脂肪肝臓体積と肝インスリン感受性の双方に関連する遺伝子を探索した。その結果、Rho family GTPase2が有力な候補として浮上し、ノックアウトマウスを群馬大学の研究室で新規に作成していただいて入手した。F3まで継代して表現型の解析を開始し、結果の一部を日本内分泌学会で報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果では、脂肪肝において肝インスリン感受性を保持する（脂肪との共存を実現する）ために重要な因子として、脂肪組織のインスリン感受性を保持すること（脂肪の質を考えること）の重要性や、蓄積する脂肪を受け止める肝臓実質の調節が重要であることを提唱した。

本研究は肝臓への脂肪蓄積そのものに着目してきた従来の学術体系に大きな変革をもたらし、今後Rho family GTPase2遺伝子についてマウスでの介入研究を進めることで、減量が困難で肥満が深刻な問題となっている社会において、ブレークスルーをもたらしうる大きな意義のある研究である。

研究成果の概要（英文）：We conducted a comprehensive longitudinal analysis of the characteristics of patients who had non-alcoholic fatty liver but preserved hepatic insulin sensitivity for more than one year, and found that among various factors, insulin sensitivity of adipose tissue was the most important for the preservation of hepatic insulin sensitivity.

Furthermore, since lean hepatic volume was suggested to be strongly related to hepatic insulin sensitivity, we searched for genes associated with both lean hepatic volume and hepatic insulin sensitivity using liver biopsy samples. As a result, Rho family GTPase2 gene emerged as a strong candidate. We then obtained its knockout mice newly generated in the laboratory of Gunma University and started phenotypic analysis after passaging to F3. In 2022, we reported some of the results at the Japan Endocrine Society meeting.

研究分野：栄養、代謝、肝臓、健康科学

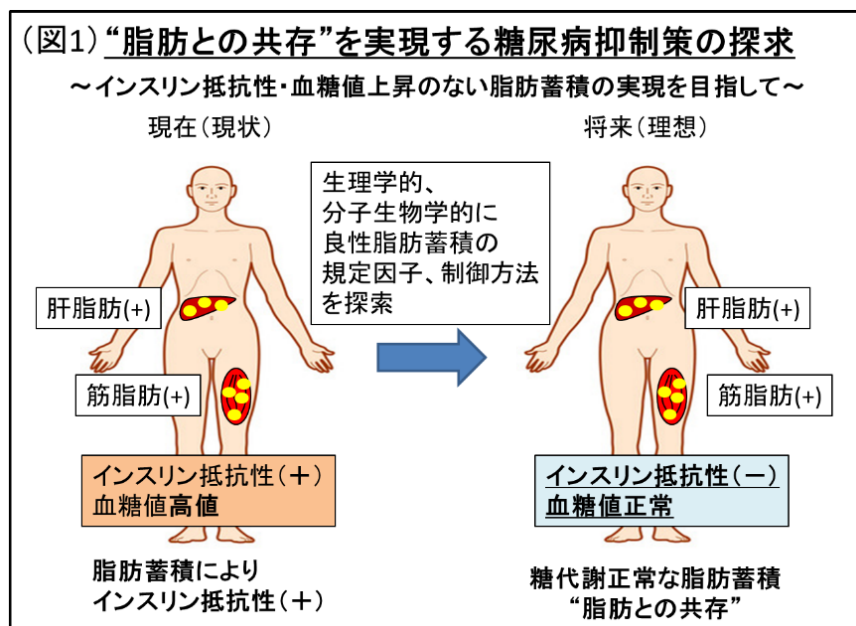
キーワード：脂肪肝 インスリン感受性 肝臓体積

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者数は1000万人に達し(厚生労働省 平成28年 国民健康・栄養調査)、多岐にわたる合併症のために患者や患者を支える家族はもちろん、社会的にも深刻な問題となっている。さらに、生活習慣の乱れが原因で発症・増悪する2型糖尿病の平均年齢は67歳(一般社団法人糖尿病データマネジメント研究会)で、2型糖尿病の過半数が高齢者となっている。しかも、60歳以上の3-4人に1人が体格指数(BMI)25 kg/m²以上の肥満を呈しており(厚生労働省 平成29年 国民健康・栄養調査)、食事・運動療法の徹底が困難な高齢者でも栄養過剰状態に適応していく方法を探さなければならない。近年は体重減少効果を有する糖尿病治療薬も存在するが、薬剤による強制的な体重減少は高齢者のもう一つの本質的な問題であるサルコペニアやフレイルといった筋肉減少・虚弱体質を招く恐れもあり、脂肪蓄積の抑制は重要であるが、高齢者には慎重にならざるを得ない。

そこで我々は2014年に、脂肪蓄積しながらもインスリン感受性を良好に保つ“脂肪との共存”という新規概念・目標を掲げて研究を開始した(図1)。一般に、インスリン標的臓器(肝臓・筋肉)

への脂肪蓄積はインスリン抵抗性を惹起し(Shulman GI, *N Engl J Med*, 2014)、インスリン抵抗性は2型糖尿病、心血管疾患(動脈硬化)、癌のリスクファクターであると考えられている(Bryne CD, *J Hepatol*, 2015)。従って、脂肪を蓄積しながらもインスリン感受性を保つ“脂肪との共存”が実現できれば、高齢



者の血糖コントロールに限らず合併症の抑制にも応用が期待される。

これまでに、肝生検の適応のある非アルコール性脂肪肝患者を対象に横断的検討を行った結果、肝臓に脂肪蓄積を認めながらもインスリン感受性が非脂肪肝のヒトと同程度に良好な集団があり、網羅的な解析により(1)脂肪組織の良好なインスリン感受性、(2)血中の高分子アディポネクチン濃度が高値、(3)血中にミトコンドリアクエン酸回路の代謝物が高濃度に存在、(4)肝臓の糖新生酵素 fructose-1,6-bisphosphatase1 と pyruvate carboxylase の遺伝子発現レベルが低いことが肝インスリン感受性に重要であることが分かった(2016年 米国糖尿病学会 口演、2016年 肝臓と糖尿病・代謝研究会 Young Investigator Award 研究分担者 嶋山文華、Shigiyama F, *et al. Hepatol Commun*, 2017)。この結果を受けて我々は、肝臓の脂肪量ではなく肝臓実質のコンディション(量や質)に関心を抱き、Dixon法のMRI画像を用いて、肝臓の脂肪量のみならず、肝臓全体の体積とそこから脂肪を除いた除脂肪体積を客観的に絶対定量する解析手法を新規に確立した(Igarashi H and Shigiyama F, *et al. 2019 Hepatol Res*)。この方法を用いて更なる検討を進めた結果、大変興味深いことに、肝インスリン感受性に除脂肪肝臓体積が有意な負の相関を認め、特に2型糖尿病を有する脂肪肝患者では除脂肪肝臓体積が大きいほど、肝インスリン感受性が低いことが判明した(2019年 日本糖尿病学会 YIA 審査口演 研究分担者 嶋山文華、同年 米国糖尿病学会 ポスター発表 大学院生 五十嵐弘之、同年 日本合併症学会若手研究奨励賞、同年 日本体質医学会研究奨励賞 熊代尚記)。

2. 研究の目的

本研究では、“脂肪との共存”を実現する肝実質の調節機構を探究することを目的とする。

具体的には、脂肪肝患者に縦断研究を行い、肝インスリン感受性の増減に対して、下記(1)-(3)を調べる。

(1)肝脂肪量の増減はどの程度影響するのか(あるいは影響しないのか)

(2)横断研究で肝インスリン感受性に関連があった因子(肝臓体積含む)の増減はどの程度寄与するのか

(3)肝実質の病理組織データや肝機能を反映する採血データ(肝臓の質)と関係はないのか

(4)(2)、(3)で有意に寄与する因子が見つかった際には、肝インスリン感受性の増減とその因子の増減の両方に有意に関係する肝臓の遺伝子発現を探し、マウスでの介入研究に繋げる。

3. 研究の方法

本研究では前回の基盤研究 B で始まった長期観察研究(縦断研究)を 1-2 年で完了させ、3 年目までにはターゲットを絞ってマウスでの介入研究を開始する。

(令和 2-3 年度)

引き続き脂肪肝患者を集めてベースラインのデータベースを作成し、1 年以上の間隔をあけてデータを再検し、肝インスリン感受性データの変化を調べ、その調節因子を探索する。脂肪肝の状態でも長期にわたり肝インスリン感受性を良好に保つことが可能なヒトの特徴を解明する。

(対象被検者)

- ・ 20~75 歳の脂肪肝を有し、肝生検の適応のある患者。
- ・ 脂肪肝は採血上の肝逸脱酵素 ALT>30 IU/L と腹部超音波検査にてスクリーニングし、肝生検の可否は肝臓専門医が判断する。
- ・ 糖尿病の有無は問わないが、インスリン感受性の良悪を比較するために極力偏りなくエントリーする。ただし、糖尿病患者の内服薬はインスリン抵抗性やインスリン分泌に影響の少ない薬剤に限り、極端な代謝失調を呈していない者(HbA1c<9%)とする。
- ・ 心疾患、脳卒中、癌、感染症、膠原病などの重大な疾患を有する者は除外する。

(評価項目)

- ・ 安定同位体[6,6-²H₂]glucose を用いた高インスリン正常血糖クランプ検査によるインスリン標的臓器(肝・筋・脂肪組織)ごとのインスリン感受性の定量
- ・ MRI 画像を用いた全肝臓体積・肝臓総脂肪体積・除脂肪肝臓体積の定量
- ・ 肝生検時の門脈血流、病理組織(肝細胞数、炎症・線維化)、遺伝子発現解析
血流は肝臓専門医がドップラーエコーを用いて評価する。遺伝子発現は肝生検組織から mRNA を抽出し、マイクロアレイを用いた網羅的解析と定量的 PCR を行う。
- ・ 血中高分子アディポネクチン・ミトコンドリアクエン酸回路代謝物
ミトコンドリアクエン酸回路の代謝物は以前と同様にメタボローム解析で調べる。
- ・ Dual Energy X-ray Absorptiometry(DEXA)を用いた全身の体脂肪量や除脂肪量(筋肉・骨量)、全身のインスリン感受性(高インスリン正常血糖クランプ検査)や HbA1c・血糖値の評価。これらは下の脂肪との共存のための介入ターゲットを絞る探索的な解析には用いないが、将来の実臨床への還元に向けて全身データを確認する。

(解析計画)

肝インスリン感受性の増減に対して、下記(1)-(3)(次ページ図 2)を調べる。

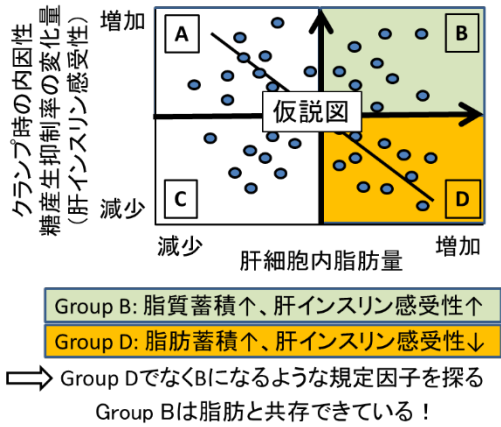
(1)肝脂肪量の増減はどの程度影響するのか(あるいは影響しないのか)

(2)横断研究で肝インスリン感受性に関連があった因子(肝臓体積含む)の増減はどの程度寄与するのか

(3)肝実質の病理組織データや肝機能を反映する採血データ(肝臓の質)と関係はないのか

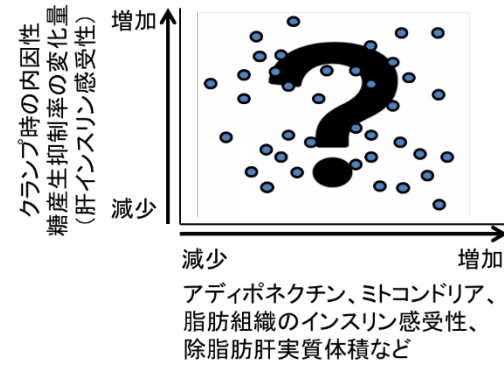
(2)、(3)で有意に寄与する因子が見つかった際には、肝インスリン感受性の増減とその因子の増減の両方に有意に関係する肝臓の遺伝子発現を探し、マウスでの介入研究に繋げる。

(図2) ①脂肪蓄積の変化量との関係は？



②横断研究で関連あった因子(肝臓体積含む)

③肝臓の病理組織や採血データ(質)との関係は？



(令和4年度)

マウスを用いた遺伝子発現調節による介入研究を行い、“脂肪との共存”のための診断マーカー・治療標的としての可能性を追究する。

脂肪との共存が実現可能かどうかを検証する介入研究は、倫理的な理由からヒトでの実施は極めて困難である。したがって、ヒトの縦断研究で挙げた候補因子についてマウスを用いて遺伝子発現調節による介入研究を行い、“脂肪との共存”が可能な診断マーカー・治療標的を確立することを目指す。

介入する遺伝子の絞り込みは、ヒトの肝臓のマイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現データを、肝インスリン感受性のデータと除脂肪肝臓体積などの候補となる臨床データの双方に相関解析をかけ、両因子に有意に強く関連している遺伝子発現データから行う。

それでも絞り込むことが難しい場合には、上記の方法でいくつか絞り込んだのち、C57BL/6J コントロールマウスの絶食状態と再摂食状態、肥満モデルマウス Ob/Ob マウスの絶食状態、肥満2型糖尿病モデルマウス db/db マウスの絶食状態、そのコントロールの db/misty マウスの絶食状態でサクリファイスを行い、その肝臓で発現変動を認める遺伝子を代謝変化に伴って変動するものと考えて、介入候補として選択する。

遺伝子の発現調節は C57BL/6J コントロールマウスの雄 12-15 週齢を用意して、尾静脈からアデノウイルス発現ベクターや siRNA 発現抑制ベクターを投与して行う。生まれつきの遺伝子変異に対する代償性変化を避け、急性変化で鋭敏にシグナルや代謝の変化を捉えるためである。ターゲット遺伝子を増強または抑制した際の肝臓体積や病理組織の変化と肝インスリン感受性の変化を調べ、ヒトで観察された“脂肪との共存”を実現できるか検証する。詳細な分子メカニズムは *in vitro* で追究する。

4. 研究成果

日本人は欧米人より低い肥満度で非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) や糖尿病になりやすく、日本人 NAFLD 患者において肝インスリン感受性保持に寄与する因子の解明は、糖尿病や合併症の予防・治療に多大な恩恵をもたらすことが期待される。我々は、同程度の脂肪肝でも肝インスリン感受性の程度には個体差があり、肝臓脂肪量以外にも肝インスリン感受性に関与する因子が存在することを報告し (Shigiyama F, et al. Hepatol Commun. 2017)、更なる縦断研究を進めてきた。

特に、日本人 NAFLD において肝インスリン感受性に関与する因子を網羅的、縦断的に探索する目的で本研究を進めてきた。

この3年間、ベースラインとして、総計 NAFLD62 名を対象に、安定同位体グルコースを用いた高インスリン正常血糖クランプ検査により肝インスリン感受性 (%suppression of EGP) の評価を実施した。さらに、¹H-MRS 法による肝・筋細胞内脂質の定量、CT による内臓・皮下脂肪の定量、DEXA による体組成計測、血液・尿検査、質問紙・運動計による生活習慣の評価を実

施した。ベースラインから1年以上経過後に、同意を得られた36名(男/女:21/15名、平均年齢51.3 ± 11.2歳)を対象に肝生検を除くすべての検査を再度実施し、肝インスリン感受性の変化に關与する因子を縦断的に探索した。

解析手法としては、まず、肝臓のインスリン感受性の変化量について上・中・下の三分位に分け、上と下の2群の患者背景を比較し、脂肪肝において肝インスリン感受性を良好に保持した群の特徴を分析した。更に、脂肪肝において肝臓のインスリン感受性保持に寄与する因子を回帰分析で網羅的に探索した。統計解析は、収集した全データを集計し、第3者機関である総合医科学研究所へ依頼した。

36名のうち%suppression of EGPの変化量上位1/3の群と下位1/3の群(内因性糖産生抑制率の変化量 +11.5 ± 4.0 vs. -10.9 ± 5.1%)を比較したところ、体重、空腹時血糖値、HbA1c、筋肉および脂肪組織のインスリン感受性、内臓脂肪量、血中アディポネクチン値が肝インスリン感受性上位群で有意に改善していた。Δ肝細胞内脂肪量(各3.2 ± 7.4 vs. -2.1 ± 6.8%)や肝臓の線維化の指標であるFIB-4 index (-0.15 ± 0.29 vs. -0.03 ± 0.55)には差がなかった。%suppression of EGPの変化量を応答変数とした単回帰分析を行ったところ、脂肪組織のインスリン感受性、内臓脂肪量、血中アディポネクチン値等の変化量が有意な寄与因子であったが、重回帰分析では脂肪組織のインスリン感受性のみが有意となった。

以上、網羅的な縦断研究を通し、NAFLDにおける肝インスリン感受性の保持には脂肪の量より質(脂肪組織のインスリン感受性)が重要であることが示された。また、興味深いことに、インスリン標的臓器として、筋肉より脂肪組織の方が肝臓のインスリン感受性保持に強く寄与していた。

これらの結果については、2022年12月に沖縄で開催された日本肥満学会で結果を報告し、論文作成に取り掛かった。

また、以前の我々の横断研究の結果から、脂肪肝における肝インスリン感受性保持(脂肪との共存)に寄与する因子の一つとして除脂肪肝臓体積が注目されたことを受け、肝生検組織からmRNAを抽出し、除脂肪肝臓体積と肝インスリン感受性の双方に關連する遺伝子についてマイクロアレイ解析を用いて探索した。定量的RT-PCRも併用して解析を進めた結果、有力候補が2つに絞られ、それらの遺伝子に特異的なノックアウトマウスを群馬大学の研究室で作成していただいて入手し、F3まで継代して表現型の解析を開始した。2つのうちの一つであるRho family GTPase2については、その抑制効果のプレリミナリデータを2022年6月の日本内分泌学会総会で報告した。

今後さらに解析を進めて、脂肪肝において脂肪蓄積の減少が困難でも、脂肪組織のインスリン感受性保持や肝実質volumeの調節を介して肝インスリン感受性を保持するメカニズムを追究してゆく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ando Yasuyo, Shigiyama Fumika, Hirose Takahisa, Kumashiro Naoki	4. 巻 12
2. 論文標題 Simplification of complex insulin regimens using canagliflozin or liraglutide in patients with well controlled type 2 diabetes: A 24 week randomized controlled trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1816 ~ 1826
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13533	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 Yoshikawa Fukumi, Kumashiro Naoki, Shigiyama Fumika, Miyagi Masahiko, Ando Yasuyo, Uchino Hiroshi, Hirose Takahisa	4. 巻 13
2. 論文標題 Changes in subjective sleep quality in patients with type 2 diabetes who did not use Sleep agents: a cross-sectional study according to age and clinical background	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 142 ~ 147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13340-021-00516-3	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 熊代尚記, 嶋山文華, 五十嵐弘之, 蛭間重典, 弘世貴久	4. 巻 34
2. 論文標題 脂肪との共存を実現する肝インスリン感受性保持機構の追究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病合併症	6. 最初と最後の頁 186-193
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Hiruma S, Shigiyama F, Hisatake S, Mizumura S, Shiraga N, Hori M, Ikeda T, Hirose T, Kumashiro N	4. 巻 20
2. 論文標題 A prospective randomized study comparing effects of empagliflozin to sitagliptin on cardiac fat accumulation, cardiac function, and cardiac metabolism in patients with early-stage type 2 diabetes: the ASSET study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 32
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12933-021-01228-3	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 Yoshikawa F, Shigiyama F, Ando Y, Miyagi M, Uchino H, Hirose T, Kumashiro N (Corresponding)	4. 巻 169
2. 論文標題 Chronotherapeutic efficacy of suvorexant on sleep quality and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes and insomnia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Res Clin Pract	6. 最初と最後の頁 108412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Fuchigami A#, Shigiyama F#, Kitazawa T, Okada Y, Ichijo T, Higa M, Hiyoshi T, Inoue I, Iso K, Yoshii H, Hirose T, Kumashiro N(Corresponding)	4. 巻 19
2. 論文標題 Efficacy of dapagliflozin versus sitagliptin on cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective, randomized study (DIVERSITY-CVR).	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovasc Diabetol	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Hiruma Shigenori, Shigiyama Fumika, Kumashiro Naoki	4. 巻 -
2. 論文標題 Empagliflozin versus sitagliptin for ameliorating intrahepatic lipid content and tissue specific insulin sensitivity in patients with early stage type 2 diabetes with non alcoholic fatty liver disease: A prospective randomized study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diabetes, Obesity and Metabolism	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) 10.1111/dom.15006	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 熊代尚記, 嶋山文華, 五十嵐弘之, 蛭間重典, 弘世貴久	4. 巻 82
2. 論文標題 脂肪との共存を実現する肝インスリン感受性保持機構の追究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日体質医学会誌	6. 最初と最後の頁 37-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 熊代尚記
2. 発表標題 脂肪肝とインスリン感受性研究の17年間を振り返って
3. 学会等名 第58回日本糖尿病学会関東甲信越地方会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蛭間重典、弘世貴久
2. 発表標題 異所性脂肪蓄積とインスリン抵抗性に対するSGLT2阻害薬とDPP4阻害薬の効果の比較検討（大学院生研究発表）
3. 学会等名 第74回東邦医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 嶋山文華、熊代尚記、蛭間重典、淵上彩子、弘世貴久
2. 発表標題 日本人NAFLDの網羅的解析による新規の肝インスリン感受性規定因子、徐脂肪肝臓体積の同定
3. 学会等名 第21回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 嶋山文華、五十嵐弘之、蛭間重典、弘世貴久、熊代尚記
2. 発表標題 日本人NAFLDの網羅的解析による新規の肝インスリン感受性規定因子、徐脂肪肝臓体積の同定
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigiyama F, Fuchigami A, Hirose T, Kumashiro N
2. 発表標題 Impact of hepatic elovl3 on sleep deprivation induced hepatic steatosis and glucose intolerance
3. 学会等名 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiruma S, Shigiyama F, Hisatake S, Mizumura S, Shiraga N, Hori M, Ikeda T, Hirose T, Kumashiro N
2. 発表標題 Comparison of empagliflozin and sitagliptin on ectopic fat accumulation and tissue-specific insulin sensitivity
3. 学会等名 80th American Diabetes Association Scientific Sessions (ADA) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 熊代尚記
2. 発表標題 糖尿病のない方と変わらない寿命とQOLを目指した2型糖尿病治療戦略とは(ランチオンセミナー)
3. 学会等名 第26回日本病態栄養学会年次学術集会, 国立京都国際会館(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 熊代尚記
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝における肝インスリン感受性保持機構の追究(シンポジウム)
3. 学会等名 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 熊代尚記
2. 発表標題 糖尿病と脂肪肝について(特別講演)
3. 学会等名 石川県糖尿病療養指導士研究会令和4年度総会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 熊代尚記
2. 発表標題 減量困難な状況から生まれた, 脂肪との共存の追究(特別講演)
3. 学会等名 金沢医科大学医学会第57回学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 嶋山文華, 蛭間重典, 熊代尚記
2. 発表標題 日本人非アルコール性脂肪肝における肝インスリン感受性規定因子の探索
3. 学会等名 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 蛭間重典, 嶋山文華, 和久井紀貴, 淵上彩子, 白神伸之, 堀正明, 田村好史, 綿田裕孝, 弘世貴久, 熊代尚記
2. 発表標題 異所性脂肪蓄積と組織特異的インスリン感受性に着目したNAFLD合併早期2型糖尿病の治療戦略
3. 学会等名 第8回肝臓と糖尿病・代謝研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 嶋山文華, 小林瑠璃, 中村直美, 淵上彩子, 弘世貴久, 熊代尚記
2. 発表標題 脂肪肝・インスリン抵抗性に対するRho family GTPase2抑制効果の検討
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 淵上彩子, 嶋山文華, 弘世貴久, 熊代尚記
2. 発表標題 日本人2型糖尿病患者における心疾患リスク因子回避に対するダパグリフロジンとシタグリブチンの比較検討(大学院生研究発表)
3. 学会等名 第155回東邦医学会例会
4. 発表年 2020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	嶋山 文華 (SHIGIYAMA Fumika) (70808188)	金沢医科大学・医学部・非常勤講師 (33303)	
研究分担者	和久井 紀貴 (WAKUI Noritaka) (20385933)	東邦大学・医学部・講師 (32661)	
研究分担者	弘世 貴久 (HIROSE Takahisa) (40384119)	東邦大学・医学部・教授 (32661)	

6. 研究組織（つづき）

	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	野崎 雄一 (NOZAKI Yuichi) (80468165)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局 等・その他 (82610)	

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