

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：12301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2020～2022

課題番号：20KK0190

研究課題名（和文）自己免疫性高トリグリセライド血症の病態解明と治療戦略の創出

研究課題名（英文）Pathophysiology and therapeutic strategy of autoimmune hypertriglyceridemia.

研究代表者

村上 正巳（Murakami, Masami）

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30241871

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：脂肪細胞や筋細胞で産生されたリポ蛋白リパーゼ（LPL）は毛細血管内皮細胞膜上に存在するアンカー蛋白GPIHBP1に結合して血管内腔に輸送され、トリグリセライド（TG）-richリポ蛋白を代謝する。我々は、GPIHBP1に対する自己抗体の存在によってLPLが血管内腔に輸送されず、血中LPL活性が低下し、高TG血症を来した症例を見出した。GPIHBP1自己抗体症候群は、著明な高TG血症とこれによる急性膵炎を発症し、若年女性例に多くみられ、他の自己免疫疾患を合併しやすいことが明らかとなった。治療法として、リツキシマブ等の免疫抑制剤が有効である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リポ蛋白リパーゼ（LPL）は脂肪細胞や筋細胞で産生され、毛細血管内皮細胞膜上に存在するアンカー蛋白GPIHBP1に結合して血管内腔に輸送され、トリグリセライド（TG）を代謝する。我々は、GPIHBP1に対する自己抗体により血中LPL活性が低下し、著明な高TG血症を来した症例を見出し、GPIHBP1自己抗体症候群という新たな自己免疫性脂質異常の疾患概念を確立した。本症候群は、若年女性例が多く、他の自己免疫疾患を合併し、急性膵炎を繰り返すことが多いことが明らかとなった。治療にリツキシマブが有効である症例が存在することから、新たな脂質異常症の治療法の創出につながる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Lipoprotein lipase (LPL) hydrolyzes triglycerides in lipoproteins. LPL is secreted by adipocytes and myocytes, and transported across endothelial cells to the capillary lumen by GPIHBP1, the cell-surface protein of endothelial cells.

During the process of the development of GPIHBP1 ELISA, we encountered the plasma samples from patients with hypertriglyceridemia. These patients were demonstrated to have autoantibodies against GPIHBP1 which abolished the capacity of GPIHBP1 to bind LPL. The patients with GPIHBP1 autoantibody syndrome showed extremely high triglyceride concentrations with low LPL levels, and most of them experienced acute pancreatitis. GPIHBP1 autoantibody syndrome were frequently found in young female subjects. Most of the patients had other autoimmune diseases, and immunosuppressive treatment by Rituximab resulted in the normalization of triglyceride levels accompanied by the disappearance of GPIHBP1 autoantibodies in some patients.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：脂質異常症 自己抗体 トリグリセライド リポ蛋白リパーゼ

1. 研究開始当初の背景

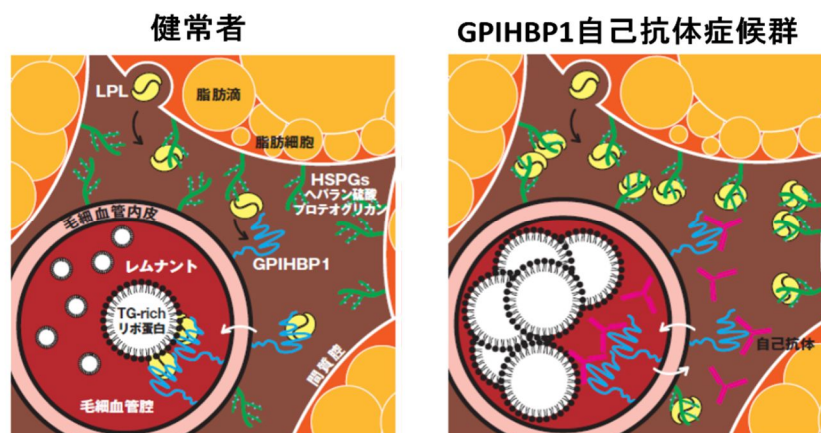
(1) トリグリセライド (TG) を多く含むカイロミクロン (CM) や超低比重リポ蛋白 (VLDL) などの TG-rich リポ蛋白はリポ蛋白リパーゼ (LPL) によって代謝される。LPL は脂肪細胞や筋細胞で産生され、毛細血管内皮細胞膜上に存在するアンカー蛋白である GPIHBP1 に結合して毛細血管内腔に輸送されて、TG-rich リポ蛋白を代謝する。GPIHBP1 は LPL の機能に重要な役割を果たし、その遺伝子変異により TG が 1,000 mg/dL (基準範囲 < 150 mg/dL) を超える著明な高 TG 血症を来す。

(2) 我々は、米国 Young 博士、デンマーク Ploug 博士らと LPL による TG-rich リポ蛋白の代謝に関する国際共同研究を行い、GPIHBP1 の生理的ならびに様々な病態における役割を解明する目的で、我々の作製したモノクローナル抗体を用いた免疫測定法によるヒト血漿中 GPIHBP1 濃度の測定法を開発した¹⁾。測定法開発の過程で、GPIHBP1 に対する自己抗体の存在により、LPL 活性が低下し、著明な高 TG 血症をきたした症例を発見し、同様な所見を認めた 6 例を解析して報告した²⁾(図 1)。その後我々は GPIHBP1 自己抗体測定法を開発し³⁾、国内ならびに海外共同研究者の施設から集められた検体を測定し、GPIHBP1 自己抗体が原因となる高 TG 血症の症例を新たに発見している。

2. 研究の目的

(1) これまでに我々が解析した GPIHBP1 に対する自己抗体による高 TG 血症の症例の特徴として、1,000 mg/dL を超えるような著明な高 TG 血症を呈する。高 TG 血症に伴い急性膵炎を発症する例が多い。小児例などの若年例が多い。女性例が多い。膠原病などの自己免疫疾患を合併する例が多い。インターフェロン投与により発症する例があることなどが挙げられる。本研究において、GPIHBP1 自己抗体症候群の病態の特徴を明らかにし、その疾患概念と診断方法を確立する。

図1 TG-richリポ蛋白の代謝におけるGPIHBP1と自己抗体



GPIHBP1: glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1
TG:トリグリセライド, LPL:リポ蛋白リパーゼ

インターフェロン投与により発症する例があることなどが挙げられる。本研究において、GPIHBP1 自己抗体症候群の病態の特徴を明らかにし、その疾患概念と診断方法を確立する。

(2) GPIHBP1 自己抗体を有する高 TG 血症の症例では、他の自己免疫疾患を合併することが多いが、合併する自己免疫疾患を免疫抑制剤によって治療することにより、高 TG 血症が改善する例がみられることから、GPIHBP1 自己抗体の症例の治療に免疫抑制剤が有効であるか検討し、治療方法を確立する。

(3) GPIHBP1 自己抗体を有する高 TG 血症の症例では、当初は GPIHBP1 濃度の低値例のみであったが、高値例も存在することが明らかとなった。自己抗体の認識する GPIHBP1 のエピトープの違いを反映している可能性があり、自己抗体がモノクローナル抗体の認識するエピトープと異なるエピトープを認識する場合は、免疫測定法に干渉せず、GPIHBP1 濃度が高値を示す可能性がある。GPIHBP1 自己抗体を有する症例における自己抗体の認識する GPIHBP1 のエピトープを解析する。

(4) 高 TG 血症では膵炎を合併することが知られているが、実際に GPIHBP1 自己抗体による高 TG 血症で急性膵炎を発症しやすいか検討する。

(5) これまで GPIHBP1 欠損マウスでは高 TG 血症を来すものの、急性膵炎を発症しやすいという報告はみられず、動物モデルでは GPIHBP1 の急性膵炎における役割は不明である。動物モデルにおける高 TG 血症による急性膵炎発症に GPIHBP1 が関与するか検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 高 TG 血症例における GPIHBP1 自己抗体の解析

遺伝子異常の認められない高 TG 血症例を対象として GPIHBP1 自己抗体の存在の可能性について、国内では日本臨床検査医学会等を通じて臨床検体を収集し、海外では共同研究者である Young 博士、Ploug 博士らの協力を得て臨床検体を収集し、我々の開発した GPIHBP1 ならびにその自己抗体の測定法を用いて検討する。これまでの検討により、GPIHBP1 自己抗体を有する高 TG 血症の症例は膠原病などの自己免疫疾患を合併した例や小児例が多くみられ、急性膵炎を合併する例が多いことから、そのような症例を中心に検討する。

(2) GPIHBP1 自己抗体を有する高 TG 血症の治療法の開発

GPIHBP1 自己抗体を有する高 TG 血症の症例においては、免疫抑制剤の投与が有効である可能性が示唆されていることから、リツキシマブ等の分子標的薬をはじめとする免疫抑制剤の治療効果を検討する。

(3) 新たなモノクローナル抗体による免疫測定法による GPIHBP1 の測定ならびにエピトープ解析

我々はモノクローナル抗体を作製し、GPIHBP1 の免疫学的測定法を開発したが、GPIHBP1 自己抗体を有する高 TG 血症の症例において、血中 GPIHBP1 濃度の高値例や低値例が存在することが明らかとなった。その原因として、自己抗体の認識する GPIHBP1 のエピトープの違いにより免疫測定法に及ぼす影響が異なる可能性を想定している。本研究において、GPIHBP1 の別の部位を認識する新たなモノクローナル抗体を作製し、ELISA を開発して検討する。

(4) GPIHBP1 自己抗体陽性例における急性膵炎再発に関する検討

中国において高 TG 血症は急性膵炎の主要な原因の一つであり、南京大学の重症急性膵炎センターの Li 博士らは、中国全土から集められている急性膵炎の症例の治療を行っている。同センターで治療した高 TG 血症による急性膵炎例において GPIHBP1 自己抗体の存在が疑われる例が発見されており、GPIHBP1 自己抗体を有する高 TG 血症の症例における急性膵炎発症のメカニズムを解明する。

(5) GPIHBP1 欠損動物を用いた検討

中国南京大学の Li 博士らは急性膵炎の動物モデルの研究を行っており、共同研究により GPIHBP1 欠損ラットを作製し、動物モデルにおける GPIHBP1 の欠損による高 TG 血症により急性膵炎を発症し得るか検討し、急性膵炎発症のメカニズムにおける GPIHBP1 の役割を解明する。

4 . 研究成果

(1) GPIHBP1 自己抗体を有する高 TG 血症の

症例では、急性膵炎発症例、自己免疫疾患を合併する例や小児例が多くみられることから、国内ならびに海外の共同研究者と協力してそのような症例の臨床検体を収集し、研究代表者らが開発した GPIHBP1 ならびにその自己抗体の測定法を用いて解析し、本研究において多くの GPIHBP1 自己抗体症候群の症例を発見した^{4, 5, 6, 7)}。

(2) GPIHBP1 自己抗体を有する高 TG 血症に

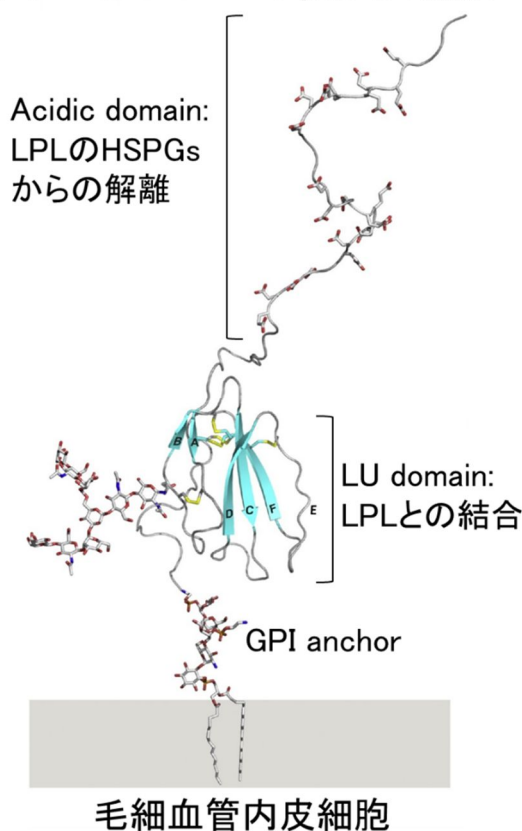
おいて免疫抑制剤が有効な例があるが、分子標的治療薬であるリツキシマブによる治療により高 TG 血症が改善した例を経験して報告した⁸⁾。本邦においても、リツキシマブ投与により、GPIHBP1 自己抗体が低下し、血中 LPL 濃度が上昇して、高 TG 血症が改善した症例を経験した。

(3) 研究代表者らはモノクローナル抗体を

作製し、GPIHBP1 の免疫測定法を開発したが、GPIHBP1 自己抗体を有する高 TG 血症の症例において、血中 GPIHBP1 濃度の低値例だけでなく高値例が存在することが明らかとなった。

その原因として、自己抗体の認識する GPIHBP1 のエピトープの違いにより免疫測定法に及ぼす影響が異なる可能性を想定し、本研究において GPIHBP1 の別の部位を認識するモノクローナル抗体を作製し、そのモノクロ

図2 GPIHBP1の構造と機能

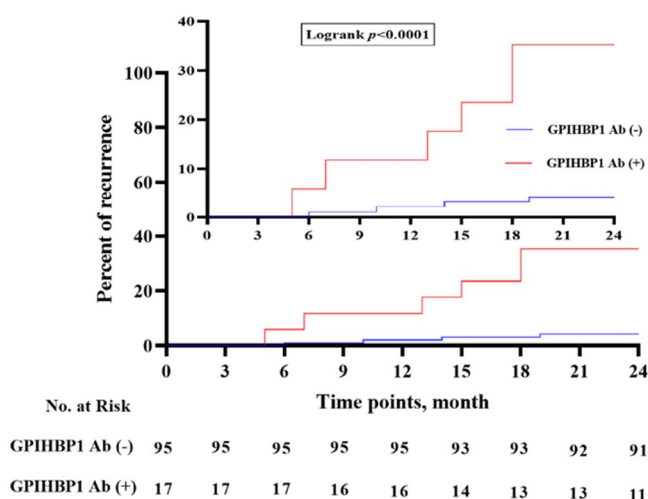


ーナル抗体を用いた ELISA で測定した結果、GPIHBP1 が従来のモノクローナル抗体による ELISA では、GPIHBP1 が低値であった症例において GPIHBP1 の低下がみられないことが明らかとなった。GPIHBP1 自己抗体を有する高 TG 血症では、症例により自己抗体の認識するエピトープが多様であり、血中 GPIHBP1 濃度の免疫測定法に及ぼす影響が異なる可能性が示唆された^{4, 5)}。

GPIHBP1 自己抗体を有する高 TG 血症では、GPIHBP1 の LPL 結合部位として重要な LU domain を認識する自己抗体を有する例が多いが、その他に acidic domain を認識する自己抗体を有する症例を新たに見出した。

米国 Young 博士との共同研究により、GPIHBP1 の acidic domain を欠損したマウスを作製したところ、LPL のヘパラン硫酸プロテオグリカンからの解離が障害され、高 TG 血症となることが明らかとなり、acidic domain に対する自己抗体の高 TG 血症への関与が推察された⁹⁾(図 2)。

図3 GPIHBP1自己抗体症候群における急性膵炎の再発率



(4) GPIHBP1 自己抗体症候群では、高 TG 血症を来し、急性膵炎を発症する例がみられる。中国において高 TG 血症は急性膵炎の主要な原因の一つであり、南京大学の重症急性膵炎センター長の Li 博士らは、中国全土から急性膵炎の症例を集めて治療を行っている。同センターで治療した高 TG 血症による急性膵炎例において GPIHBP1 自己抗体陽性例が存在し、GPIHBP1 自己抗体陽性例では、高 TG 血症に伴う急性膵炎を発症しやすいことが明らかとなった¹⁰⁾(図 3)。

(5) これまで、GPIHBP1 欠損マウスでは、高 TG 血症を呈すものの、急性膵炎の発症はみられなかった。中国南京大学の Li 博士らとの共同研究により、GPIHBP1 欠損ラットを作製したところ、野生型に比較して、高 TG 血症を来し、急性膵炎を発症しやすいことが明らかとなった。

<引用文献>

1. Miyashita K, Fukamachi I, Nagao M, Ishida T, Kobayashi J, Machida T, Nakajima K, Murakami M, Ploug M, Beigneux AP, Young SG, Nakajima K. An enzyme-linked immunosorbent assay for measuring GPIHBP-1 levels in human plasma or serum. *J Clin Lipidol* 12:203-210, 2018.
2. Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, Blom DJ, Ai M, Linton MF, Khovidhunkit W, Dufour R, Garg A, McMahon MA, Pullinger CR, Sandoval NP, Hu X, Allan CM, Larsson M, Machida T, Murakami M, Reue K, Tontonoz P, Goldberg IJ, Moulin P, Charrière S, Fong LG, Nakajima K, Young SG. Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 376:1647-1658, 2017.
3. Miyashita K, Fukamachi I, Machida T, Nakajima K, Young SG, Murakami M, Beigneux AP, Nakajima K. An ELISA for quantifying GPIHBP1 autoantibodies and making a diagnosis of the GPIHBP1 autoantibody syndrome. *Clin Chim Acta* 487:174-178, 2018
4. Miyashita K, Lutz J, Hudgins LC, Toib D, Ashraf AP, Song W, Murakami M, Nakajima K, Ploug M, Fong LG, Young SG, Beigneux AP. Chylomicronemia from GPIHBP1 autoantibodies. *J Lipid Res* 61:1365-1376, 2020
5. 村上正巳、自己抗体による高トリグリセライド血症、糖尿病・内分泌内科、56 巻、2023、205-212
6. Kunitsu T, Harada-Shiba M, Sato T, Nonomura K, Kimura T, Miyashita K, Nakajima K, Murakami M. Development of hypertriglyceridemia due to GPIHBP1 autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus in a 14-year-old girl. *Allergol Int* 71:555-557, 2022
7. Nozue T, Tada H, Murakami M, Michishita I. A case of hyperchylomicronemia associated with GPIHBP1 autoantibodies and fluctuating thyroid autoimmune disease. *J Clin Lipidol* 17:68-72, 2023

8. Lutz J, Dunaji-Kazmierowska M, Arcan S, Kassner U, Miyashita K, Murakami M, Ploug M, Fong LG, Young SG, Nakajima K, Beigneux AP. Chylomicronemia from GPIHBP1 autoantibodies successfully treated with rituximab: a case report. *Ann Intern Med* 173:764-765, 2020
9. Song W, Beigneux AP, Winther AL, Kristensen KK, Grønnemose AL, Yang Y, Tu Y, Munguia P, Morales J, Jung H, de Jong PJ, Jung CJ, Miyashita K, Kimura T, Nakajima K, Murakami M, Birrane G, Jiang H, Tontonoz P, Ploug M, Fong LG, Young SG. Electrostatic sheathing of lipoprotein lipase is essential for its movement across capillary endothelial cells. *J Clin Invest* 132:e157500, 2022
10. Zhang G, Yang Q, Mao W, Hu Y, Pu N, Deng H, Yu X, Zhang J, Zhou J, Ye B, Li G, Li B, Ke L, Tong Z, Murakami M, Kimura T, Nakajima K, Cao W, Liu Y, Li W. GPIHBP1 autoantibody is an independent risk factor for the recurrence of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *J Clin Lipidol* 16:626-634, 2022

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Zhang Guofu, Yang Qi, Mao Wenjian, Hu Yuepeng, Pu Na, Deng Hongbin, Yu Xianqiang, Zhang Jingzhu, Zhou Jing, Ye Bo, Li Gang, Li Baiqiang, Ke Lu, Tong Zhihui, Murakami Masami, Kimura Takao, Nakajima Katsuyuki, Cao Wangsen, Liu Yuxiu, Li Weiqin	4. 巻 16
2. 論文標題 GPIHBP1 autoantibody is an independent risk factor for the recurrence of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 626 ~ 634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2022.08.001	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 Kunitsu Tomoaki, Harada-Shiba Mariko, Sato Tomomi, Nonomura Kazuo, Kimura Takao, Miyashita Kazuya, Nakajima Katsuyuki, Murakami Masami	4. 巻 71
2. 論文標題 Development of hypertriglyceridemia due to GPIHBP1 autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus in a 14-year-old girl	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 555 ~ 557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.05.001	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 Nozue Tsuyoshi, Tada Hayato, Murakami Masami, Michishita Ichiro	4. 巻 17
2. 論文標題 A case of hyperchylomicronemia associated with GPIHBP1 autoantibodies and fluctuating thyroid autoimmune disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 68 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2022.10.005	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 Tsunekawa Katsuhiko, Ushiki Kazumi, Martha Larasati, Nakazawa Asuka, Hasegawa Rika, Shimizu Risa, Shimoda Nozomi, Yoshida Akihiro, Nakajima Kiyomi, Kimura Takao, Murakami Masami	4. 巻 12
2. 論文標題 Differences in stress response between two altitudes assessed by salivary cortisol levels within circadian rhythms in long-distance runners	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-13965-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 Yoshida Akihiro, Kimura Takao, Tsunekawa Katsuhiko, Shoho Yoshifumi, Yanagawa Yoshimaro, Araki Osamu, Aoki Tomoyuki, Ogiwara Takayuki, Murakami Masami	4. 巻 14
2. 論文標題 Age-Related Sex Differences in Glucose Tolerance by 75 g Oral Glucose Tolerance Test in Japanese	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 4868 ~ 4868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14224868	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 Hiramoto Suguru, Miyashita Daichi, Kimura Takao, Niwa Takahiko, Uchida Azusa, Sano Maika, Murata Mai, Nagasawa Takumi, Tsunekawa Katsuhiko, Aoki Tomoyuki, Yoshida Akihiro, Kato Toshimitsu, Yanagisawa Kunio, Tokue Yutaka, Murakami Masami	4. 巻 257
2. 論文標題 Serological Screening of Immunoglobulin G against SARS-CoV-2 Nucleocapsid and Spike Protein before and after Two Vaccine Doses among Healthcare Workers in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 57 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.2022.J017	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 村上正巳	4. 巻 56
2. 論文標題 自己抗体による高トリグリセライド血症	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 205-212
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 村上正巳	4. 巻 40
2. 論文標題 GPIIb/IIIaに対する自己抗体による高トリグリセライド血症	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 95-97
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 村上正巳、常川勝彦、木村孝穂、中嶋克行	4. 巻 55
2. 論文標題 抗GPIHBP1抗体による高トリグリセライド血症	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 752-758
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 SOGAWA KAZUYUKI, UECHI KOHEI, KIYOSUKE MAKIKO, MURATA SYOTA, KUSABA KOJI, SAEKI YUJI, HORIUCHI KAZUKI, YASUDA KAZUNARI, OKUMURA HAJIME, FUJINAGA AZUMI, MURAKAMI MASAMI	4. 巻 27
2. 論文標題 Examination of Conditions for External Quality Control in Identification of Microorganisms using Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biocontrol Science	6. 最初と最後の頁 179 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4265/bio.27.179	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 Song Wenxin, Beigneux Anne P., Winther Anne-Marie L., Kristensen Kristian K., Grønne Anne L., Yang Ye, Tu Yiping, Munguia Priscilla, Morales Jazmin, Jung Hyesoo, de Jong Pieter J., Jung Cris J., Miyashita Kazuya, Kimura Takao, Nakajima Katsuyuki, Murakami Masami, et al.	4. 巻 132
2. 論文標題 Electrostatic sheathing of lipoprotein lipase is essential for its movement across capillary endothelial cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical 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) 10.1172/JCI157500	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 Martha Larasati, Kimura Takao, Yoshida Akihiro, Tsunekawa Katsuhiko, Aoki Tomoyuki, Araki Osamu, Nara Makoto, Ogiwara Takayuki, Sumino Hiroyuki, Murakami Masami	4. 巻 22
2. 論文標題 Association Between Insulin Resistance and Cardinal Rheological Parameters in Young Healthy Japanese Individuals During 75g Oral Glucose Tolerance Test	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets	6. 最初と最後の頁 125 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1871530321666210720124554	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 Sakamaki Koji, Tsunekawa Katsuhiko, Ishiyama Nobuyoshi, Kudo Mizuho, Ando Kimiko, Akuzawa Masako, Nakajima Katsuyuki, Shimomura Yohnosuke, Araki Osamu, Kimura Takao, Murakami Masami	4. 巻 144
2. 論文標題 Association between high normal-range thyrotropin concentration and carotid intima-media thickness in euthyroid premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Maturitas	6. 最初と最後の頁 29 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.maturitas.2020.10.022	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 Nagasawa Takumi, Kimura Takao, Yoshida Akihiro, Tsunekawa Katsuhiko, Araki Osamu, Ushiki Kazumi, Ishigaki Hirota, Shoho Yoshifumi, Suda Itsumi, Hiramoto Suguru, Murakami Masami	4. 巻 13
2. 論文標題 Konjac Glucomannan Attenuated Triglyceride Metabolism during Rice Gruel Tolerance Test	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2191 ~ 2191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13072191	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 Tsunekawa Katsuhiko, Matsumoto Ryutaro, Ushiki Kazumi, Martha Larasati, Shoho Yoshifumi, Yanagawa Yoshimaro, Ishigaki Hirota, Yoshida Akihiro, Araki Osamu, Nakajima Kiyomi, Kimura Takao, Murakami Masami	4. 巻 13
2. 論文標題 Significance of serum branched-chain amino acid to tyrosine ratio measurement in athletes with high skeletal muscle mass	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation	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) 10.1186/s13102-020-00229-1	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 Miyashita Kazuya, Lutz Jens, Hudgins Lisa C., Toib Dana, Ashraf Ambika P., Song Wenxin, Murakami Masami, Nakajima Katsuyuki, Ploug Michael, Fong Loren G., Young Stephen G., Beigneux Anne P.	4. 巻 61
2. 論文標題 Chylomicronemia from GPIHBP1 autoantibodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Lipid Research	6. 最初と最後の頁 1365 ~ 1376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.R120001116	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 Barchuk Magali, Nagasawa Takumi, Murakami Masami, Lopez Graciela, Baldi Julio, Miksztoicz Veronica, Rubio Miguel, Schreier Laura, Nakajima Katsuyuki, Berg Gabriela	4. 巻 510
2. 論文標題 The antagonistic behavior of GPIHBP1 between EAT and circulation does not reflect lipolytic enzymes levels in the tissue and serum from coronary patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 423 ~ 429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2020.08.001	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 Yan Haizhao, Niimi Manabu, Matsuhisa Fumikazu, Zhou Huanjin, Kitajima Shuji, Chen Yajie, Wang Chuan, Yang Xiawen, Yao Jian, Yang Dongshan, Zhang Jifeng, Murakami Masami, Nakajima Katsuyuki, Wang Yao, Liu Enqi, Liang Jingyan, Chen Y. Eugene, Fan Jianglin	4. 巻 40
2. 論文標題 Apolipoprotein CIII Deficiency Protects Against Atherosclerosis in Knockout Rabbits	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 2095 ~ 2107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.314368	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 Lutz Jens, Dunaj-Kazmierowska Malgorzata, Arcan Sven, Kassner Ursula, Miyashita Kazuya, Murakami Masami, Ploug Michael, Fong Loren G., Young Stephen G., Nakajima Katsuyuki, Beigneux Anne P.	4. 巻 173
2. 論文標題 Chylomicronemia From GPIHBP1 Autoantibodies Successfully Treated With Rituximab: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 764 ~ 765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7326/L20-0327	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 Yan Haizhao, Niimi Manabu, Wang Chuan, Chen Yajie, Zhou Huanjin, Matsuhisa Fumikazu, Nishijima Kazutoshi, Kitajima Shuji, Zhang Bo, Yokomichi Hiroshi, Nakajima Katsuyuki, Murakami Masami, Zhang Jifeng, Chen Y. Eugene, Fan Jianglin	4. 巻 28
2. 論文標題 Endothelial Lipase Exerts its Anti-Atherogenic Effect through Increased Catabolism of -VLDLs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 157 ~ 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.55244	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

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Masami Murakami
2. 発表標題 Molecular mechanism of triglyceride metabolism.
3. 学会等名 The 31st World Congress of the World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masami Murakami
2. 発表標題 Autoimmune hypertriglyceridemia.
3. 学会等名 The 24th International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masami Murakami
2. 発表標題 Japanese promotion council for laboratory testing (JPCLT), a unique cross-functional organization to promote laboratory medicine in Japan.
3. 学会等名 Laboratory Medicine Congress & Exhibition 2022, Korean Society of Laboratory Medicine 63rd Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 矢崎 義雄、小室 一成	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 2572
3. 書名 内科学 第12版	

〔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	中嶋 克行 (Nakajima Katsuyuki) (10444051)	高崎健康福祉大学・健康福祉学部・客員教授 (32305)	
研究分担者	常川 勝彦 (Tsunekawa Katsuhiko) (30436307)	群馬大学・医学部附属病院・講師 (12301)	
研究分担者	青木 智之 (Aoki Tomoyuki) (60710580)	群馬大学・医学部附属病院・助教 (12301)	
研究分担者	長澤 拓海 (Nagasawa Takumi) (70890648)	群馬大学・医学部附属病院・技術職員 (12301)	
研究分担者	木村 孝穂 (Kimura Takao) (90396656)	群馬大学・大学院医学系研究科・准教授 (12301)	

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			
米国	カリフォルニア大学ロサンゼルス校			
デンマーク	コペンハーゲン大学			
中国	南京大學			