

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16353

研究課題名(和文)代謝性血管障害における肝由来XORと脂肪由来アディポネクチンの意義の解明

研究課題名(英文)Significance of liver-derived XOR and adipose-derived adiponectin in vascular disease

研究代表者

藤島 裕也(FUJISHIMA, Yuya)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：10779789

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文):非アルコール性脂肪性肝疾患の病態において、尿酸合成酵素・キサンチン酸化還元酵素(XOR)の血中濃度が著しく上昇し、血管内皮障害や動脈硬化症の進展に直接的に関与し得ることを明らかにした。

また、T-cadherin依存的な血管内皮へのアディポネクチンの結合・集積が、網膜症に代表される糖尿病性の細小血管障害に対して、保護的な役割を担うことを明らかにした。さらに、薬理的な低酸素誘導因子(HIF)の活性化は、T-cadherin発現の増加を介して、アディポネクチンによるエクソソーム産生を相乗的に増加させることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題により、「肝臓-血管の連関機構」における血中XORの動脈硬化症に対する役割について、新たな知見が加わった。また、阻害薬による血中XORの抑制が、メタボリックシンドロームと強く関連する非アルコール性脂肪性肝疾患患者の心血管疾患の進展を抑制する上での、重要な治療戦略となり得る可能性を提唱した。また、T-cadherinを介して血管内皮に集積するアディポネクチンの結果保護作用が明らかとされ、薬剤によるHIF活性化がT-cadherin/アディポネクチン経路の増幅および、エクソソーム産生促進を介する新たな生活習慣病治療につながる可能性を示した。

研究成果の概要(英文):We found that circulating xanthine oxidoreductase (XOR), a rate-limiting enzyme for uric acid production, was markedly elevated in the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) conditions. Moreover, increased XOR activity in the bloodstream was demonstrated to be directly involved in the development of vascular endothelial damage and atherosclerosis. T-cadherin-dependent accumulation of adiponectin in the vascular endothelium plays a protective role against diabetic microvascular damage, represented by retinopathy. Furthermore, our findings indicate that the activation of pharmacological hypoxia-inducible factor (HIF) has the potential to enhance exosome production by adiponectin, through the upregulation of T-cadherin expression.

研究分野：糖尿病・内分泌・代謝学

キーワード：キサンチン酸化還元酵素 アディポネクチン T-cadherin 糖尿病 非アルコール性脂肪性肝疾患 動脈硬化症

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

健康寿命延伸の観点から動脈硬化性心血管疾患の予防は重要な課題である。我々の研究グループでは、メタボリックシンドロームの病態基盤として、内臓脂肪蓄積を上流とするアディポサイトカイン分泌異常が、全身の代謝異常を引き起こし、動脈硬化症を初めとする多臓器障害が生じることを明らかとしてきた。中でも、メタボリックシンドロームを背景とした糖尿病や非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、それぞれ血管病と強く関連することが知られているが、このような病態における血管障害・動脈硬化症進展の分子メカニズムは完全には明らかとなっておらず、有効な予防法や治療法は確立されていない。

キサントキサン酸化還元酵素 (XOR) は、ヒポキサントキサンおよびキサントキサンから尿酸への変換を触媒する酵素であり、ヒトでは主に肝臓や小腸に高発現している。また、その酸化型酵素である XO は、その反応過程において活性酸素種 (ROS) を産生し、血管内皮に結合することが示されていることから、血管内皮障害や動脈硬化症に関与することが示唆されてきた。近年、ヒト血漿中の XOR 活性の正確な測定が可能となったが、血中 XOR 活性上昇の病態学的意義は明らかでない。

また、アディポネクチン (APN) は、脂肪細胞から特異的に分泌される蛋白質であるにも関わらず、肥満・特に内臓脂肪蓄積に伴いその血中濃度が低下する。我々は、APN が GPI アンカー型の細胞膜蛋白である T-cadherin (T-cad) への特異的かつ高親和性の結合により、大動脈の血管内皮細胞や動脈硬化薬の増殖型平滑筋細胞、腎尿細管周囲の血管周皮細胞 (pericyte) などの心血管組織に集積して存在し、動脈硬化症や虚血再灌流障害による腎尿細管障害などに対して保護作用を示すことを報告してきた (Fujishima Y, et al. FASEB J 2007, Tsugawa-Shimizu Y, et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2021)。そして、その作用起点の一つとして、T-cad を介した APN の細胞外小胞・エクソソームの産生促進作用を明らかとした (Obata Y, et al. JCI Insight. 2018)。しかし、網膜症を初めとした糖尿病微小血管合併の発症・進展に対する APN の生理的意義については明らかでない。

2. 研究の目的

本研究では、(1) NAFLD 病態で著しく血中での活性が上昇する XOR と、(2) 内臓脂肪蓄積に伴い血中濃度が減少する脂肪細胞特異的蛋白・APN に注目し、これらの因子が血管障害・動脈硬化症に及ぼす影響を明らかとすることにより、心血管疾患に対する治療応用を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) NAFLD における血中 XOR 活性の上昇と、その血管障害・動脈硬化性疾患への関与

大阪大学医学部附属病院で腹腔鏡下スリーブ状胃切除術を施行した高度肥満症患者 12 名を対象に、術前・術後 1 週間・術後 1 年で採血を行い、血中 XOR 活性を測定した。XOR 活性および各種プリン代謝物 (ヒポキサントキサン・キサントキサン・尿酸) は、LC/TQMS 法により定量した。また、XOR の 2 つの酵素型 (XDH および XO) は、メチレンブルー添加の有無の条件下で、プテリンからイソキサントプテリンへの変換を HPLC-FLD 法により定量し評価した。

細胞実験にはヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) とヒト大動脈血管平滑筋細胞 (HASMC) を使用し、肝由来 XOR のソースとしてヒト肝臓より抽出したマイクロソームとサイトゾルの混合物である S9 分画を用いた。

食餌誘導性 NAFLD モデルマウスは、8 週齢の野生型 (WT) マウスにコリン欠乏性メチオニン減量高脂肪食 (CDAHFD) を負荷し作製した。負荷 4 週間後より XOR 阻害薬であるトピロキソスタット (TPX) を 1 mg/kg/day で混餌投与した上で、頸動脈結紮 3 週間後に新生内膜と中膜の面積を定量し、新生内膜増殖の評価を行った。

肝障害合併・高尿酸血症患者に対する XOR 阻害薬の、心血管リスク低下への寄与を確認するため、共同研究により既存の介入臨床研究 (BEYOND-UA study, Kario K et al. J Clin Hypertens 2021) のサブ解析を行った

(2) アディポネクチンの T-cadherin を介した糖尿病性微小血管障害への作用の解明

C57BL/6J・野生型 (WT) マウス、APN 欠損マウス (APN-KO) および T-cad 欠損マウス (Tcad-KO) を用いた。糖尿病モデルマウスは、streptozotocin (STZ) を、8 週齢のマウスに 60mg/kg で 5 日間腹腔内投与し作製した。ダバグリフロジンは 0.02 mg/mL に希釈し、高血糖確認後より飲水投与した。網膜フラットマウントを用いた免疫染色より蛋白発現を評価し、血管内皮面積当たりの発現量を定量した。網膜血管透過性は Hoechst 3325 を左心室内投与し、その血管外への漏出を定量することで評価した。

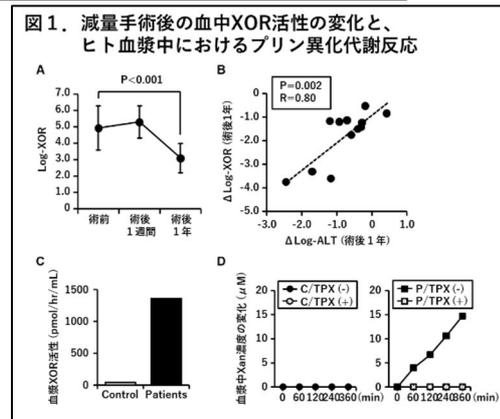
細胞実験には、マウス血管内皮・UV-F2 細胞および HUVEC を用いた。培養上清中のエクソソーム

ムは段階的超遠心法により精製した。また、マウスへの HIF-PH 阻害薬 (Roxadustat) の投与実験においては、WT マウスおよび T-cad 欠損マウスに対して、200 mg/kg/日を 3 日間連続で経口投与し、最終投与から 24 時間後に解析を行った。エクソソーム表面膜上のホスファチジルセリンとの特異的結合性を有する Tim-4 の性質を利用した、MagCapture™ Exosome Isolation kit により血漿中からのエクソソームの精製し、ナノトラッキング解析によってエクソソーム粒子数と粒子径を測定した。

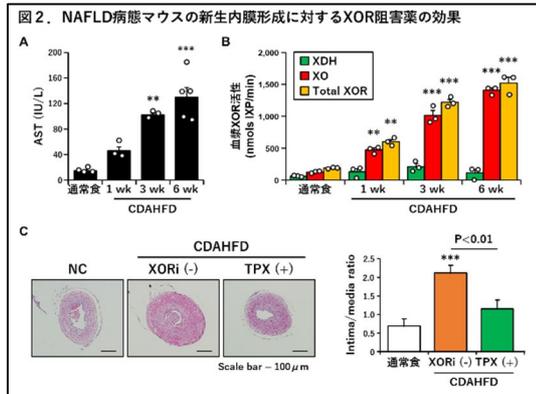
4. 研究成果

(1) NAFLD における血中 XOR 活性の上昇と、その血管障害・動脈硬化性疾患への関与

減量手術を施行した高度肥満症患者を対象に、血漿 XOR 活性の変化を評価した。その結果、術後 1 年の時点で血漿 XOR 活性は有意に低下し (図 1A)、術前・後での変化は血中 AST/ALT といった肝逸脱酵素の変化と強い正相関を示した一方で (図 1B) BMI や血中尿酸値の変化とは相関しなかった。また、高 XOR 血症を呈する患者 (Patient) の血漿中に、XOR の基質であるヒポキサンチン (100 μM) を添加したところ、血漿中でのキサンチン産生が観察され、XOR 阻害薬 (Topiroxostat, TPX) の添加 (10 μM) によりキャンセルされたが、このような反応は健常者 (Control) の血漿中では認められなかった (図 1C, D)。これらの結果から、血中 XOR 活性は NAFLD に代表される肝障害に伴い上昇し、少なくともヒポキサンチンからキサンチンへのプリン異化代謝反応がヒト血中で惹起され得ることが示された。

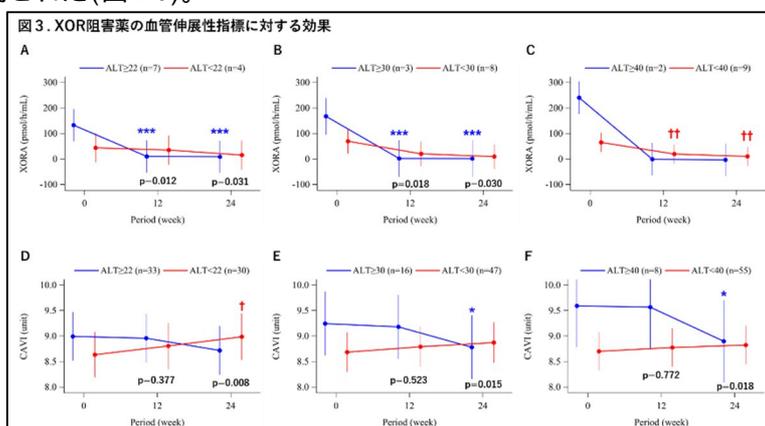


次に、高 XOR 血症を呈する患者血漿と同程度となるように 1% に希釈した肝 S9 分画を用いて、肝由来 XOR の血管構成細胞に対する作用を in vitro で検討した。ヒト血管内皮細胞では XOR 活性は検出されず、培養上清中への比較的高濃度のヒポキサンチン分泌が観察され、さらに肝由来 XOR の添加により、内皮細胞から分泌されたヒポキサンチンが上清中でキサンチンおよび尿酸に代謝された。またこの反応に伴い、上清中で ROS が産生され、VCAM-1 を初めとした接着分子の遺伝子発現が有意に上昇したが、これら変化は XOR 阻害薬 (TPX) (10 μM) によって有意に抑制された。また、ヒト血管平滑筋細胞への肝由来 XOR の添加により、細胞増殖が亢進し SMC の脱分化が誘導されたが、いずれも TPX により抑制された。



CDAHFD を負荷した食餌誘導性 NAFLD モデルマウスでは、負荷 1 週の早期より経時的な血中 ALT の上昇が確認された (図 2A)。マウスにおいてもこのような NAFLD の病態進行に伴い、血中 XOR 活性の顕著な上昇が観察され、血中では ROS 産生に関与する XO の酵素型が大部分を占めていた (図 2B)。また、NAFLD 病態マウスでは、通常食群に比して、左頸動脈結紮による新生内膜増殖の有意な亢進を認めたが、XOR 阻害薬 (TPX) の投与により、通常食群と同程度まで抑制された (図 2C)。

最後に、血中 XOR 活性高値が予想される肝障害合併症例における、XOR 阻害薬の血管伸展性指標に対する効果を確認する目的で、BEYOND-UA study のサブ解析を行った。この study では高血圧合併・高尿酸血症患者を対象として 24 週間の XOR 阻害薬・TPX の投与が行われたが、主要アウトカムである血管進展性指標・CAVI に有意な変化は認められなかった。そこで、ベースラインの肝機能

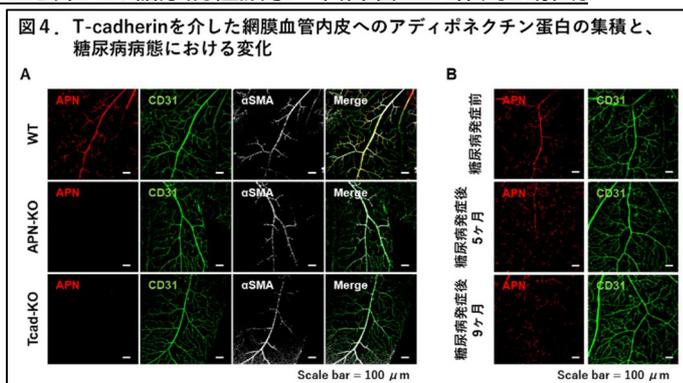


(ALT 値) による層別解析を行った。その結果まず、ALT 値が高値な症例ほど血中 XOR 活性の強い上昇を認めたが、TPX 投与後は顕著に抑制されていた (図 6A-C)。さらに、このような血中 XOR 抑制に伴い、ベースライン時に ALT 30U/L および 40U/L の群では、有意な CAVI の改善がみられた (図 3C-D)。

以上の一連の研究により、NAFLD 病態で上昇する血中 XOR が、血管新生内膜の増殖や血管内皮障害に直接的に関与し得ることを明らかとした (Kawachi Y et al. JCI Insight. 2021, Fujishima Y, et al. Biomedicines. 2023, Fujishima Y, et al. Endocr J)。本研究の成果は、「肝臓-血管の連関機構」における血中 XOR の動脈硬化症に対する役割について、新たな知見を加えるものである。また、阻害薬による血中 XOR の抑制が、メタボリックシンドロームと強く関連する NAFLD 患者の心血管疾患の進展を抑制する上での、重要な治療戦略となり得る可能性を提唱した。

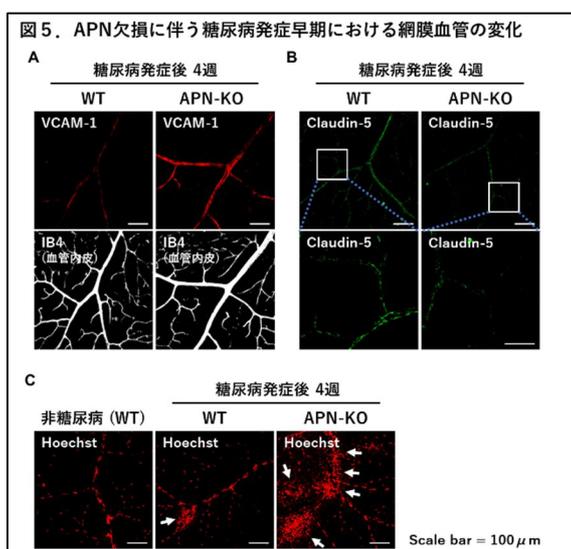
(2) アディポネクチンの T-cadherin を介した糖尿病性細小血管障害への作用の解明

WT マウスの網膜における APN の局在を、網膜フラットマウントを用いた免疫蛍光染色によって評価した結果、主に網膜細動脈に沿って APN シグナルが検出された (図 4 A)。またこのような APN は、血管平滑筋細胞マーカーである SMA とはマージせず、毛細血管の移行部にかけての血管内皮細胞マーカーである CD31 と共局在していた。一方で、APN-KO マウスと同様に、Tcad-KO マウスでは網膜細動脈における APN のシグナルは完全に消失していたこと



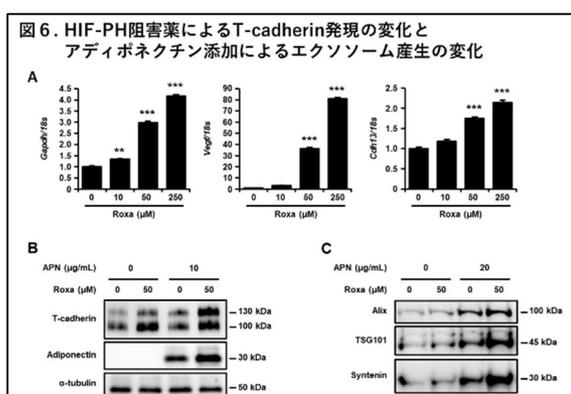
ことから (図 4 A) APN の T-cad 依存的な網膜血管内皮への結合・集積が示された。また、STZ 誘発糖尿病モデルマウスでは、このような網膜血管内皮に集積した APN は、STZ 負荷による糖尿病発症後、経時的に減少した (図 4 B)。

糖尿病網膜症の初期段階において、網膜血管透過性亢進が惹起され、網膜症進展に重要な役割を果たすことが報告されている。そこで、分子量 534 Da の小分子である Hoechst を予め室内投与し、その網膜血管からの漏出を評価した。その結果、糖尿病発症後 6 週の時点で、主に細動脈の抹消の分岐部周辺で血管外の Hoechst 陽性領域が認められ、糖尿病発症後早期における血管透過性亢進が確認された。一方で、SGLT2 阻害薬 (dapagliflozin) による糖尿病治療により、血管内皮の APN 集積の低下は回復し、網膜血管透過性の亢進も抑制された。



続いて、APN-KO マウスを用いて網膜症の発症・進展に対する APN の役割を検討した。STZ 負荷後血糖値の推移には WT と APN-KO マウスで差はみられなかったが、APN-KO マウスでは、糖尿病発症 4 週のより早期の時点で、網膜血管内皮における VCAM-1 発現の有意な上昇と (図 5 A) claudin-5 蛋白の減少が認められ (図 5 B) 血管内皮の tight-junction 破綻が示唆された。さらに、APN-KO マウスでは血管外への Hoechst 漏出の顕著な増加が認められ、血管透過性が著しく亢進していた (図 5 C)。以上の結果より、網膜における APN は、糖尿病網膜症の病態進展に対して保護的に作用することが明らかとなった (Sakaue TA, et al. Sci Rep 2022)。

APN によるエクソソーム産生促進作用は、細胞の T-cad 発現量に依存する一方で、上記のように糖尿病病態マウスでは、血管内皮細胞の T-cad 蛋白発現低下に伴う、APN 集積量の減少が示唆された。このような病態における T-cad 発現低下は、血管障害進展に関与している可能性がある。そこで、T-cad 発現制御に関与し得る転写因子を検索した結果、ヒトとマウスのいずれにおいても、T-cad 遺伝子の ORF 上流に 2 つの典型的な低酸素応答エレメント (HRE) 部位を見出した。そこで、マウスおよびヒトの血管内皮細胞に HIF-PH 阻害薬である Roxadustat (Roxa) および Daprodustat (Dapro) や、鉄キレート剤である desferoxamine (DFO) といった HIF 活性化剤を

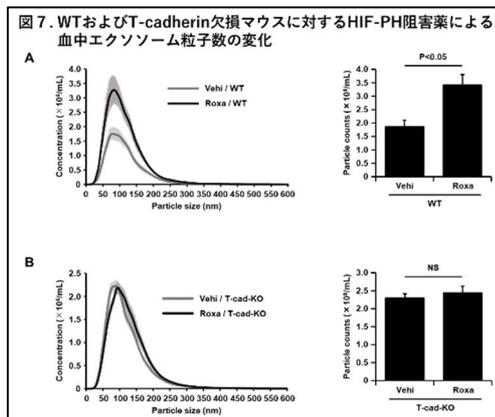


添加したところ、VEGF などの代表的な HIF 下流遺伝子とともに T-cad mRNA 発現の有意な上昇を

認められた(図6A)。さらに、マウス結果内皮細胞に Roxa と APN の同時添加を行ったところ、T-cad 蛋白質量の増加に伴い、細胞への APN 集積量の増加が増加し(図6B)、培養上清中のエクソソーム産生・分泌は相乗的に増加した(図6C)。

最後に、野生型マウスに HIF-PH 阻害薬(Roxa)を3日間経口投与したところ、血漿中のエクソソーム粒子数の有意な増加を認められた(図7A)、T-cad 欠損マウスではこのような Roxa 投与による血中エクソソームレベルの変化はみられなかった(図7B)。これらの結果から、HIF 活性化は T-cad 遺伝子の転写誘導および発現の増加を介して、APN によるエクソソーム産生を相乗的に増加させることを明らかとした(Fujii K, et al. Sci Rep. 2024)。

以上より、血管内皮細胞への T-cad 依存的な APN の結合は、糖尿病による血管障害に対して重要な役割を担っていると考えられた。現在、T-cad flox マウスと血管内皮細胞特異的 Cre 発現マウス(VE-cadherin-Cre^{ERT2})との交配により、血管内皮特異的・T-cad 欠損マウスを樹立しており、血管組織や全身臓器の APN 作用に対する血管内皮の T-cadherin の重要性について、より詳細に検討する予定である。一方で、興味深いことに、HIF-PH 阻害薬は腎性貧血だけではなく、抗動脈硬化や心血管保護などの APN とも共通するような臓器保護作用が実験医学的に報告されており、これら HIF-PH 阻害薬による臓器保護効果の一部は、組織の T-cad 発現の増加、エクソソーム産生の促進で説明できる可能性がある。HIF 活性化は T-cad/APN 経路の増幅による新たな生活習慣病治療につながることも期待され、今後病態モデルでの検討を進めている。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Kawada Keitaro, Kita Shunbun, Fukuda Shiro, Fukuoka Keita, Okita Tomonori, Kawada-Horitani Emi, Iioka Masahito, Sakaue Taka-aki, Kawachi Yusuke, Fujii Kohei, Kimura Yu, Otabe Shuichi, Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 70
2. 論文標題 Chronic hyperadiponectionemia induced by transgenic overexpression increases plasma exosomes without significantly improving glucose and lipid metabolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 635 ~ 645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ22-0665	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 Fujishima Yuya, Kita Shunbun, Nishizawa Hitoshi, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 70
2. 論文標題 Cardiovascular significance of adipose-derived adiponectin and liver-derived xanthine oxidoreductase in metabolic syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 663 ~ 675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ23-0160	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 Fukuoka Keita, Mineo Ryohei, Kita Shunbun, Fukuda Shiro, Okita Tomonori, Kawada-Horitani Emi, Iioka Masahito, Fujii Kohei, Kawada Keitaro, Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 299
2. 論文標題 ER stress decreases exosome production through adiponectin/T-cadherin-dependent and -independent pathways	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 105114 ~ 105114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2023.105114	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 Fujii Kohei, Fujishima Yuya, Kita Shunbun, Kawada Keitaro, Fukuoka Keita, Sakaue Taka-aki, Okita Tomonori, Kawada-Horitani Emi, Nagao Hirofumi, Fukuda Shiro, Maeda Norikazu, Nishizawa Hitoshi, Shimomura Iichiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Pharmacological HIF-1 activation upregulates extracellular vesicle production synergistically with adiponectin through transcriptional induction and protein stabilization of T-cadherin	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3620 ~ 3620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-51935-6	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 Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Kawachi Yusuke, Nakamura Takashi, Akari Seigo, Ono Yoshiyuki, Fukuda Shiro, Kita Shunbun, Maeda Norikazu, Hoshide Satoshi, Shimomura Iichiro, Kario Kazuomi	4. 巻 11
2. 論文標題 The Effects of Topiroxostat, a Selective Xanthine Oxidoreductase Inhibitor, on Arterial Stiffness in Hyperuricemic Patients with Liver Dysfunction: A Sub-Analysis of the BEYOND-UA Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 674 ~ 674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines11030674	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 Okita Tomonori, Kita Shunbun, Fukuda Shiro, Fukuoka Keita, Kawada-Horitani Emi, Iioka Masahito, Nakamura Yuto, Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Kawamori Dan, Matsuoka Taka-aki, Norikazu Maeda, Shimomura Iichiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Soluble T-cadherin promotes pancreatic α -cell proliferation by upregulating Notch signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105404 ~ 105404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.105404	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 Fukuda Shiro, Kita Shunbun, Miyashita Kazuya, Iioka Masahito, Murai Jun, Nakamura Tadashi, Nishizawa Hitoshi, Fujishima Yuya, Morinaga Jun, Oike Yuichi, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 106
2. 論文標題 Identification and Clinical Associations of 3 Forms of Circulating T-cadherin in Human Serum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1333 ~ 1344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab066	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 Kawachi Yusuke, Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Nagao Hirofumi, Nakamura Takashi, Akari Seigo, Murase Takayo, Taya Naohiro, Omori Kazuo, Miyake Akimitsu, Fukuda Shiro, Takahara Mitsuyoshi, Kita Shunbun, Katakami Naoto, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Plasma xanthine oxidoreductase activity in Japanese patients with type 2 diabetes across hospitalized treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1512 ~ 1520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13467	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 Kawachi Yusuke, Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Nakamura Takashi, Akari Seigo, Murase Takayo, Saito Takuro, Miyazaki Yasuhiro, Nagao Hirofumi, Fukuda Shiro, Kita Shunbun, Katakami Naoto, Doki Yuichiro, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Increased plasma XOR activity induced by NAFLD/NASH and its possible involvement in vascular neointimal proliferation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 144762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.144762	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 Sakaue Taka-aki, Fujishima Yuya, Fukushima Yoko, Tsugawa-Shimizu Yuri, Fukuda Shiro, Kita Shunbun, Nishizawa Hitoshi, Ranscht Barbara, Nishida Kohji, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Adiponectin accumulation in the retinal vascular endothelium and its possible role in preventing early diabetic microvascular damage	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-08041-2	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 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤島裕也、喜多俊文、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 尿酸代謝と動脈硬化症
3. 学会等名 第66回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福田士郎、飯岡雅仁、河田慶太郎、藤井浩平、福岡啓太、堀谷恵美、坂上貴章、川知祐介、沖田朋憲、藤島裕也、喜多俊文、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチン結合タンパク質であるT-カドヘリンの血中可溶性フォームの血中濃度は、急性心筋梗塞病態において変動する
3. 学会等名 第66回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂上貴章、藤島裕也、福嶋葉子、清水有理、福田士郎、喜多俊文、西澤 均、西田幸二、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチンの網膜血管内皮への集積と、その糖尿病早期細小血管障害に対する保護的作用
3. 学会等名 第66回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 沖田朋憲、喜多俊文、福田士郎、福岡啓太、堀谷恵美、飯岡雅仁、藤島裕也、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 可溶性T-カドヘリンはNotchシグナル経路を介して膵 細胞の増殖を促進する
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川知祐介、藤島裕也、赤利精悟、中村敬志、西澤 均、前田法一、星出 聡、苅尾七臣、下村伊一郎
2. 発表標題 肝機能異常合併高尿酸血症患者の動脈硬化指標に対するXOR阻害薬の影響
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤島裕也、西澤 均、川知祐介、原 知之、村瀬貴代、赤利精悟、中村敬志、渡邊裕亮、田矢直大、高原充佳、片上直人、前田法一、中田研、下村伊一郎
2. 発表標題 全身振動下運動後の血中ヒポキサンチンの変化と筋質との相関
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤井浩平、藤島裕也、福田士郎、喜多俊文、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 低酸素応答(HIF)を介したT-cadherin発現制御によるAdiponectin作用の増強
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤島裕也、喜多俊文、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 メタボリックシンドロームにおける血管障害・動脈硬化症の進展に関わる分子メカニズム
3. 学会等名 第55回日本動脈硬化学会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤島裕也、喜多俊文、西澤 均、下村 伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチン作用学の新展開
3. 学会等名 第44回日本肥満学会・第41回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤井浩平、藤島裕也、喜多俊文、下村伊一郎
2. 発表標題 HIF活性化はT-cadherinの転写誘導と蛋白安定化によりアディポネクチンと相乗的にエクソソームを増加させる
3. 学会等名 第27回アディポサイエンス・シンポジウム
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 坂上貴章、藤島裕也、福嶋葉子、清水有理、福田士郎、喜多俊文、西澤 均、西田幸二、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチンは網膜血管内皮に集積し、糖尿病早期の細小血管障害に対して保護的に作用する
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川知祐介、藤島裕也、西澤 均、中村敬志、赤利精悟、村瀬貴代、西塔拓郎、宮崎安弘、喜多俊文、土岐祐一郎、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 肝由来XORの病態学的意義：NAFLD/NASH病態における動脈硬化症への関与
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 藤島裕也
2. 発表標題 メタボリックシンドロームにおける、全身の代謝異常および動脈硬化症の発症・進展に関わる分子メカニズムの解明
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 川知祐介、藤島裕也、西澤 均、中村敬志、西塔拓郎、喜多俊文、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 NAFLDにおける血中XOR活性の上昇と、その血管障害への関与
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水有理、藤島裕也、喜多俊文、坂上貴章、中村勇斗、沖田朋憲、川知祐介、福田土郎、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチンのT-cadherinを介した血管周皮細胞への集積と腎保護作用
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

〔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

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