

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 27 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350912

研究課題名(和文)尿中バイオマーカーによる糖尿病性腎症の早期評価法の開発と生活指導評価への応用

研究課題名(英文)Urinary adiponectin as an early diabetic nephropathy index

研究代表者

橋田 誠一 (Hashida, Seiichi)

徳島文理大学・大学共同利用機関等の部局等・教授

研究者番号：10156268

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：尿中アディポネクチン(AN)は、微量アルブミン尿の検出されない糖尿病患者尿中において、肥満患者や健常者に比べ有意に高値を示した。さらに、尿中ANは、腎機能推定指標(eGFR)と有意に逆相関していた。eGFRが低下傾向の対象者では、尿中微量アルブミンの有無に関わらず、尿中ANが高値を示し、その大半が低分子3量体のANであることが分かった。さらに、尿中AN値はステージG1とステージG2間で有意な上昇を示した。一方、尿中アルブミン値は、ステージG2とステージG3間において、初めて有意な上昇を示した。この結果により、尿中ANは尿中アルブミンに比べ、早期に腎障害を検知しうる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：With the aim of using urinary adiponectin (AN) as an index for early diabetic nephropathy, we developed an ultra-sensitive assay for AN. Measurements of blood and urinary concentrations of AN in patients with diabetes, obese subjects without diabetes, and healthy subjects revealed that urinary concentrations of AN did not reflect AN levels in blood, unlike leptin, resistin, or insulin. On the other hand, urinary AN correlated strongly with urinary albumin. Notably, urinary AN levels were high in some subjects in whom microalbuminuria was not detectable. Furthermore, low-molecular-weight AN (trimers) accounted for most AN in the urine, whereas middle- or high-molecular-weight AN predominated in blood. In subjects with low estimated glomerular filtration rate (eGFR), the urinary/blood AN ratio was ten times higher than that of individuals with eGFR within normal range. In conclusion, urinary AN may offer a useful new index of early diabetic nephropathy.

研究分野：臨床化学

キーワード：糖尿病 腎症 アディポネクチン バイオマーカー 免疫測定法 尿

1. 研究開始当初の背景

糖尿病性腎症は、我が国における透析導入の原疾患の第1位であり、透析導入数の約40%を占めている。また、糖尿病患者の透析導入後の生命予後は不良であり、5年生存率は約50%とされている。そのため、糖尿病性腎症の発症を防ぎ、その予備群を増加させないことが急務である。

一般にCKD(慢性腎臓病)の診断には、微量アルブミン尿を含む蛋白尿が重要な診断基準となっている。しかし、糖尿病性腎症では、微量アルブミン尿や蛋白尿を呈していなくても、GFR(糸球体濾過量)の低値を示す患者が多数存在していることが明らかとなってきた。また、正常アルブミン尿でGFRの低値を示す症例は、典型的なCKDとは腎障害の発症や進展機序が異なる可能性が示唆されて来た。そのため、糖尿病性腎症診断のための新しい評価法の開発が求められている。

糖尿病性腎症は、糖尿病発症の初期又はそれ以前からそのリスクが高まっているため、症状を呈しない予備群の時期からモニターし、発症に至らせないことが重要である。そのためには、糖尿病予備群を含め、早期に検出し、現状を認識させ、適切な生活(運動・栄養)指導により、生活を変容させ、発症を防ぐことが重要である。しかし、これらは長い未症期間を経て発症するため、身体的症状が出ていない予備群を健診に参加させることは容易ではない。その大きな理由に来院の不便さや採血に対する抵抗感がある。そこで、申請者らは、超高感度の非観血性検査法を開発し、予備群の採血に対する心理的な抵抗感を排除し、積極的な参加を促す糖尿病予防の新戦略を提唱し、生活指導に実践してきた(引用文献1)。

この超高感度の非観血性検査法を、尿中レジスチンやインスリン、遊離インスリン受容体(sIR)、レプチンの測定に応用した所、尿中のこれらは血中濃度を良く反映しており、尿中濃度測定により血中の動態を推察できることが示された。さらに、尿中レプチンは、肥満患者では健常者に比べ有意に高値を示すこと、尿中レジスチンやインスリン、sIRは、糖尿病患者で肥満患者や健常者に比べ有意に高値を示すことを始めて明らかにした(引用文献2)。

尿中アディポネクチンは血中濃度を反映していないが、微量アルブミン尿が検出されない糖尿病患者尿中で肥満患者や健常者に比べ有意に高値を示した。これらのことから、微量アルブミン尿が現れる以前の初期腎機能障害推移マーカーになりうる可能性を示してきた。

2. 研究の目的

糖尿病腎症発症リスクやその推移状況を初期の段階で的確に評価するバイオマーカーを基盤する非観血的評価法を完成させること、そして、予備群对生活介入指導を行い、その効果を開発した評価法により評価し、発症リスクの軽減・改善のための有効な生活指導法を開発することを目的とする。

本研究では、1)糖尿病性腎症やそれに関連するインスリン抵抗性および血管障害性を評価できる尿中バイオマーカーの測定を可能とし、それらの尿中バイオマーカーを組み合わせることで糖尿病性腎障害リスクやその推移状況を初期の段階で的確に評価できる評価法を開発すること、そして、2)その評価法を生活指導の評価に応用することを最終目標としている。

3. 研究の方法

(1)抗原

高分子量アディポネクチン測定キット(ELISA, 富士レピオ社, 東京)に添付されている標準液を高分子量アディポネクチン標準として用いた。

(2)抗体

モノクローナルマウス抗ヒト・アディポネクチン抗体(MAB1065及びMAB10651)は、共にR&D Systems, Inc. (Minneapolis)より、ウサギ抗2,4-ジニトロフェニル基(DNP)-牛血清アルブミン(BSA)血清はシバヤギ社(群馬)より購入した。

(3) ELISA Kit

総アディポネクチン濃度及びカラムによる分子量別に分取した分画は、ヒトアディポネクチンELISAキット(大塚製薬, 徳島)により測定した。高分子量アディポネクチン濃度は、ELISA法を用いた高分子量アディポネクチン測定キット(富士レピオ社)を購入し、測定した。

(4)緩衝液

0.4M NaCl, 0.1% BSA, 1mM MgCl₂及び0.1% Na₂S₂O₃を含む0.01Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.0)を緩衝液A、0.1M NaClを含む0.01Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.0)を緩衝液B、とした。

(5)標識抗体の調製

モノクローナル抗ヒト・アディポネクチン F(ab')₂(MAB1065)を還元し得られたヒンジ部のSH基とマレイミド基を導入した-D-ガラクトシダーゼと反応させ、ヒト・アディポネクチン検出用酵素標識抗体(-D-ガラクトシダーゼ標識マウス抗ヒト・アディポネクチン Fab')コンジュゲートを調整した。

モノクローナル抗ヒト・アディポネクチン IgG2b(MAB10651)はN-succinimidyl S-acetylthioastate (SATA)(Pierce Biotechnology Inc., Rockford, Illinois)を用いSH基を導入し、マレイミド基を導入したDNP-リジンとピオチンを同時に反応させ、ヒト・アディポネクチン捕捉用標識抗体(ピオチン・DNP標識マウス抗ヒト・アディポネクチン IgG2b)コンジュゲートを調整した。

(6)抗DNP-IgG及びストレプトアビジン・ピオチン-BSA不溶化固相の調製

抗DNP-IgGは、直径6.4mmのポリスチレンビーズ(イムノケミカル, 岡山)と一夜室温で浸漬し調製した。ピオチン化-BSAも同様に、直径6.4mmのポリスチレンビーズに一夜室温で浸漬後、ストレプトアビジン溶液に一夜室温で浸漬し調製した。

(7)2点結合免疫複合体転移酵素免疫測定法(Immune Complex Transfer Enzyme Immunoassay; ICT-EIA)

標準高分子ヒト・アディポネクチン標準液100µLまたは尿および血清を緩衝液Aで40,000倍希釈したものの100µLを用意し、これに酵素標識抗体及び捕捉用標識抗体混合液100µLを加え、4-16時間インキュベーションし、酵素標識抗体・アディポネクチン・捕捉用標識抗体の3者からなる免疫複合体を形成させた。次いで、この反応液に抗DNP-IgG不溶化ポリスチレンビーズ1個を加え、0.5時間反応させビーズ上に免疫複合体を捕捉した。このビーズを

2 回洗浄後、2mM DNP-Lys (150 μ L) と 0.5 時間反応させ、ビーズから免疫複合体を溶出させた。抗 DNP-IgG 不溶化ポリスチレンビーズを除去した後、溶出液にストレプトアビジン不溶化ポリスチレンビーズ 1 個を加え、さらに 0.5 時間反応させ、第 2 のビーズ上に免疫複合体を転移させた。ビーズとの反応はすべて 25 で 210 回/分の振盪下に行った。再びビーズを 3 回洗浄後、ビーズ上に転移された免疫複合体上の酵素を 30 インキュベーションし、測定した。

(8) 対象者及びインフォームドコンセント

本学在籍の健康な学生 77 名 (20.1 \pm 0.2 歳, BMI 21.6 \pm 3.0kg/m², HbA1c 5.0 \pm 0.4%)、肥満傾向の一般対象者 35 名 (48.4 \pm 7.0 歳, BMI 27.0 \pm 4.1kg/m², HbA1c 5.4 \pm 0.3%)、糖尿病患者 21 名 (62.1 \pm 12.9 歳, BMI 25.3 \pm 3.5kg/m², HbA1c 7.9 \pm 1.7%) から血清及び尿を採取した。なお、HbA1c は、国際標準値 (NGSP 値) を用いた。本研究で行なったすべての試験については、徳島文理大学倫理審査委員会 (承認番号 第 24 号) 及び徳島大学倫理委員会 (承認番号 第 259 号) の承認を得て行った。

対象者には、インフォームドコンセントを行い、同意書を得た上で試験を実施した。

(9) 尿の採取及び処理

尿は、すべて早朝第一尿とした。採取した尿は、尿量を確認後、添加剤の入ったコニカルチューブに 10mL 程度分取し、1~3 時間以内に 4 で保存した。採取した尿は、尿試験紙 (プレテスト 7a, 和光純薬工業) による簡易尿検査を行った後、緩衝液 B に対し透析を行い、マイナス 30 で凍結保存した。

(10) 血清の採取

ヒト血清サンプルは、12 時間絶食後の早朝空腹時に採血し、室温 30 分静置後、遠心分離し、マイナス 30 で凍結保存した。

(11) アディポネクチンの分子的存在様式の検定

市販 ELISA Kit に添付されている標準ヒト・アディポネクチン、標準レプチン、尿及び血清は、AKTA explorer 10S (GE Healthcare) を用いて、それぞれ 1.0mL を HiLoad 16/60 Superdex 200 prep grade (1.6 \times 60cm) (GE Healthcare) のカラムに添加し、それぞれの分子量別に分取した。溶出液は 1.0mL フラクシオンに分画し、各分画の A280nm の吸光度とアディポネクチン及びレプチンの濃度を ICT-EIA 法により測定した。分子マーカーには、Gel Filtration Calibration Kit (GE Healthcare); Thyroglobulin (669kDa)、Ferritin (440kDa)、Aldolase (158kDa)、Ovalbumin (43kDa) に IgG (150kDa) や Albumin (67kDa)、Leptin を加え用いた。

4. 研究成果

(1) 血中アディポネクチンの分子的存在様式

Superdex200 を用いた分子ふるいカラムにより、希釈した血清を分子量別に分画し、得られた分画を総アディポネクチン ELISA キット (大塚製薬) を用いて測定した。その結果、HMW アディポネクチンのピークはフラクシオン No.44、MMW アディポネクチンのピークは、フラクシオン No.50、LMW アディポネクチンのピークは、フラクシオン No.57 に見られた。同じ分画を ICT-EIA 法により測定を行ったところ、HMW アディポネクチンのピークが No.45、MMW アディポ

ネクチンのピークが低いフラクシオン No.50 に見られ、LMW アディポネクチンは、測定されていないことが分かった。このことから ICT-EIA 法は、主に高分子アディポネクチンを測定し、一部中分子アディポネクチンも測定していることが分かった。

(2) 非肥満非糖尿病対象者、肥満非糖尿病対象者及び糖尿病患者における血中及び尿中のアディポネクチン濃度の比較

非肥満非糖尿病対象者 (NOND)、肥満非糖尿病対象者 (OND) 及び糖尿病患者 (DM) の血中のアディポネクチン濃度は、NOND に比べ、OND 及び DM は、有意に低値を示した ($p < 0.001$)。一方、尿中アディポネクチン濃度では NOND、OND に比べ、DM で有意に高値を示した ($p < 0.05, 0.001$) (図 1)。

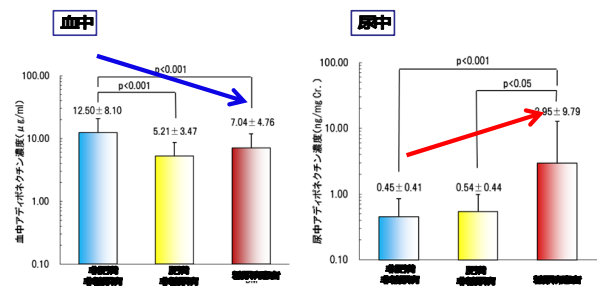


図 1. アディポネクチンの血中及び尿中濃度

(3) 血中及び尿中アディポネクチン濃度の相関

血中及び尿中のアディポネクチン濃度を ICT-EIA 法により測定し、比較検討したところ、非常に弱い相関が見られた ($r=0.214, p < 0.05$)。

(4) 尿中アディポネクチン濃度と尿中アルブミン濃度の相関

尿中アディポネクチン濃度は、尿中アルブミン濃度と強い相関関係が認められ ($r=0.80, p < 0.001$)、さらに微量アルブミン尿を示さなかった糖尿病患者の中に尿中アディポネクチン濃度で高値を示す例が認められた (図 2)。

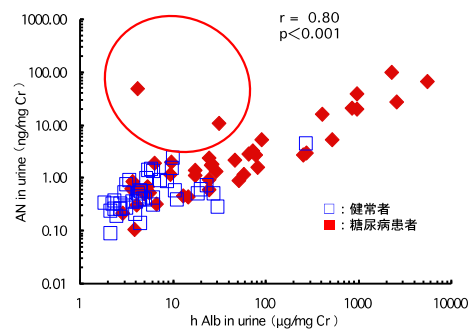


図 2. 尿中アディポネクチンと尿中アルブミンの相関

(5) 尿中アディポネクチンの分子的存在様式

Superdex200 を用い、透析尿を分子量別に分画し、得られた分画を ICT-EIA 法により測定を行った。4 つのピークが検出され、最初のピークはフラクシオン No.45 前後に、2 番目のピークは、フラクシオン No.50 に見られ、さらに

3番目のピークは、フラクション No.55 前後に測定されていることが分かった。また、低分子域のフラクション No.76 前後にもピークが見られた。これらの結果から、尿中には HMW アディポネクチンや MMW アディポネクチン、LMW アディポネクチン、さらにそれより小さな分子が、おそらく単分子と思われるアディポネクチン免疫反応分子が存在することが示された。

(6)対象者別の腎機能指標としての検討

1)各対象者の特性

腎機能指標としての尿中アディポネクチンを評価するために、異なる性、年齢、腎機能を有する対象者を選別し、血中及び尿中アディポネクチンの検討を行った。若い健康な腎機能を有する 20 代女性 A、健康な腎機能を有する 40 代女性 B、年齢と共に腎機能推定指標である eGFR (mL/min/1.73m²) が低下傾向を見せている 50 代男性 C、eGFR は、C と変わらないが、微量アルブミン尿傾向にあることから、腎糸球体の濾過能の低下が示唆される 60 代肥満男性 D を対象者とした (表 1)。

まず、一般生化学検査の結果、血中クレアチニン濃度及び年齢と性から eGFR を算出した。その結果 A は、97.4mL/min/1.73m²、B は、107.2mL/min/1.73m²、C は、48.2mL/min/1.73m²、D は、50.0mL/min/1.73m² であった (表 1)。この eGFR 値から、C と D の腎機能は、CKD ステージ分類によるとステージ 3 (GFR 30 ~ 50mL/min/1.73m²) の GFR 中程度低下に該当する。また、ICT-EIA 法による尿中アルブミン濃度は、A は、3.88µg/Cr、B は、1.29µg/Cr、C は、4.79µg/Cr、D は、33.6µg/Cr であった。単回では診断できないが、D の値は微量アルブミン尿の範囲に該当する。

ICT-EIA 法による血中アディポネクチン濃度は、A において、21.3µg/mL と高く、B も A と同様に 20.7µg/mL と高い。しかし C では、2.58µg/mL と 4µg/mL を下回っていることから、低アディポネクチン血症を示した。D は、14.8µg/mL と性別や年齢、基礎疾患があり、運動習慣がないにも関わらず高値を示していた。

血液と同様に測定した尿中アディポネクチン濃度は、A において、0.56ng/mgCr であり、B は、0.30ng/mgCr であった。また、C の尿中アディポネクチン濃度は、2.16ng/mgCr と A や B よりも高く、D も同様に 5.93ng/mgCr と高値を示した。次に血中のアディポネクチン濃度に対して尿中に濾出されるアディポネクチン濃度の比を求めたところ、A と B は、 0.3×10^{-4} 、B で 0.1×10^{-4} に対し、C と D は、 8.4×10^{-4} と 4.0×10^{-4} であり、数十倍高い値を示した (表 2)。

表 1. 対象者の特性

対象者	性	年齢 (歳)	BMI (kg/m ²)	骨格筋量 (kg)	体脂肪率 (%)	体脂肪量 (kg)	内臓脂肪断面積 (cm ²)	腹囲 (cm)
A	Female	22	17.2	25.3	27.8	11.8	34.8	65
B	Female	40	19.2	29.5	21.5	9.6	56.6	69
C	Male	58	22.3	39.2	21.0	12.2	50.4	75
D	Male	64	29.6	50.0	30.9	25.8	118.7	97

対象者	早朝空腹時血糖値 (mg/dL)	HbA1c (%) NGSP値	尿中Albumin (mg/g Cr)	血清 Creatinine (mg/dL)	eGFR (mL/min /1.73m ²)	血清 Adiponectin (µg/mL)	尿中 Adiponectin (ng/mg Cr)
A	82	4.7	3.88	0.48	97.4	21.3	0.56
B	77	5.2	1.29	0.44	107.2	20.7	0.30
C	85	5.4	4.79	1.23	48.2	2.58	2.16
D	116	6.0	33.6	1.16	50.0	14.8	5.93

表 2. 尿中/血中アディポネクチン比

対象者	尿中 Albumin (mg/g Cr)	eGFR (mL/min /1.73m ²)	尿中/血中 Adiponectin 比
A	3.88	97.4	0.3×10^{-4}
B	1.29	107.2	0.1×10^{-4}
C	4.79	48.2	8.4×10^{-4}
D	33.6	50.0	4.0×10^{-4}

2)各対象者の血液及び尿におけるアディポネクチン存在様式の検討

A、B、C 及び D の血清及び尿を Superdex200 に添加し、それぞれの試料中アディポネクチンの分子形態について検討した (図 3)。その結果、血清中の各対象者のアディポネクチン存在様式は、これまでの血中様式と同様に HMW アディポネクチンと MMW アディポネクチンがほとんどであることが分かった。

尿中のアディポネクチンは、腎機能が正常な A、B では、絶対量としてはかなり少ないが、これまでと同様に HMW、MMW、LMW 及び単分子アディポネクチンが検出された。特に A、B においては、相対的に単分子アディポネクチンが多いことが分かった。一方、腎機能低下者である対象者 C、D では共通して LMW アディポネクチンのピークが大半を占めていることが分かった。また、C においては、HMW アディポネクチンは検出されなかった。

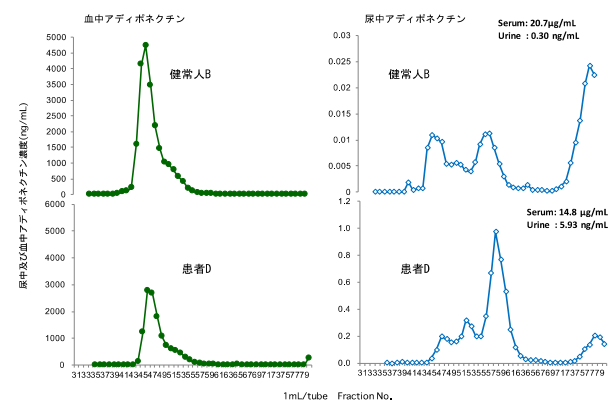


図 3. 血中及び尿中アディポネクチンの存在様式

(7)腎機能指標として尿中アディポネクチンの検討

eGFR と尿中アディポネクチン指標 (尿中アディポネクチンを尿中クレアチニン濃度で補正) の関係について検討した。その結果、尿中アディポネクチン指標は eGFR とよく相関していた ($r = -0.61, p < 0.001$)。一方、尿中アルブミン指標 (尿中アルブミンを尿中クレアチニン濃度で補正) と eGFR 間には相関は見られなかった (図 4)。

同様に CKD ステージ分類と尿中アディポネクチン指標の関係について検討した。その結果、G2 ステージにおいて、尿中アディポネクチン指標は有意に増加した ($p < 0.001$)。一方、尿中アルブミン指標 G2 ステージでは変化は見られず、G3 ステージにおいて初めて有意に増加した (図 5)。

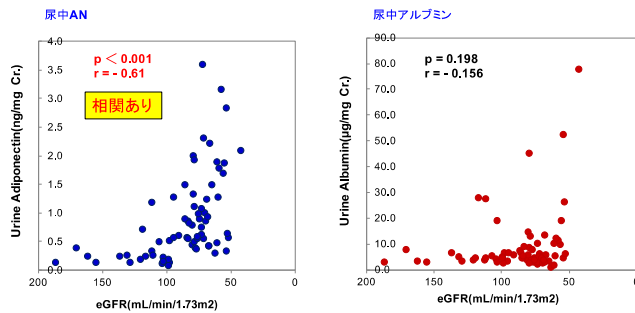


図4. eGFR と尿中アディポネクチン及び尿中アルブミンとの相関

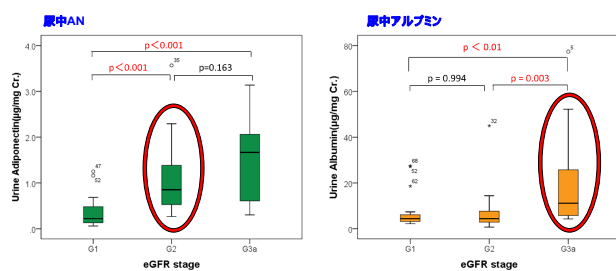


図5. CKD ステージにおける尿中アディポネクチン及び尿中アルブミンの出現

<引用文献>

Umehara A., Nishioka M., Obata T., Ebina Y., Shiota H. Hashida S.: A novel ultra-sensitive enzyme immunoassay for soluble human insulin receptor ectodomain and its measurement in urine from healthy subjects and patients with diabetes mellitus. Clin Biochem 42: 1468-1475 (2009)
 Hashida S., Miyazawa Y., Hirajima Y., Umehara A, Yamamoto M., Numata S. Development of ultra-sensitive enzyme immunoassay for insulin and application to evaluation of the diabetic risk by urine in the morning. In Eltayb Abuelzein ed. Trends in Immunolabelled and Related Techniques. pp83-100, In Teck (2012)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

Tomoyuki Yuasa, Kikuko Amo, Shuhei Ishikura, Hisao Nagaya, Keiji Uchiyama, Seiichi Hashida, Yousuke Ebina. Development of in vitro model of insulin receptor cleavage induced by high glucose in HepG2 Cells. Biochem Biophys Res Commun, 査読 (有) 445: 236-243 (2014)

吉村英悟、影山晴秋、鈴木洋子、金澤真雄、瀬野尾章、石塚典子、荒井勝己、今関信夫、高橋美砂子、佐藤栄子、塩田清二、橋田誠一、井上修二：視床下部腹内側核 (VMH) 破壊によるガストリン産生細胞 (G 細胞) の細胞増殖を伴わないガストリン産生および分泌亢進、日本臨床生理事学会雑誌 査読 (有) Vol.44, No.2, 61-67, 2014

橋田誠一、山本真弓、沼田聡：「高感度 ELISA は、こう開発する」-基礎と応用-、臨床化学 査読 (有) 43：121-136 (2014)

Morikawa M. Naito R. Mita K. Watanabe S. Nkanaishi K. Yoshimura T. Miura T. Hashida S. Ito E. Subattomole detection of adiponectin in urine by ultrasensitive ELISA coupled with thio-NAD cycling. Biophysico and Bhsycobiology 査読 (有) 12:79-86 (2015) DOI: 10.2142/biophysico.12.0_79
 Numata S., Umehara A., Katakami H., Inoue S. and Hashida S: Development of a novel ultra-sensitive enzyme immunoassay for human GAD65 antibody. Annals Clinical Biochemistry 査読 (有) 0004563215609639, first published on September 17, 2015 (2015)
 Ito E. Kaneda M. Kodama H. Tai M. Aoki K Watanabe S. Nakanishi K. Hashida S. Tada S. Kuroda K. Imachi H. Yamashita M. Yoshimura T. Miura N.: Immunoreactive insulin in diabetes mellitus patient sera detected by ultrasensitive ELISA with thio-NAD cycling. Bio Techniques 査読 (有) 59:359-367 (2015) doi 10.2144/000114355

[学会発表] (計 22 件)

平部香菜子、山本真弓、梅原麻子、橋田誠一、尿中アディポネクチンの早期腎障害指標に関する研究、第 56 回日本糖尿病学会、2013 年 5 月 16 日-18 日、熊本 (熊本)

Katakami H, Hashida S, Miyamura N, Matsuno A, Hizuka N, Yamada S. Novel and highly sensitive EIAs for the differential diagnosis (DDx) between Cushing's disease (CD) and ectopic ACTH syndrome (EAS). 13th International Pituitary Congress. June. 12-14, 2013, San Francisco, CA, USA

山本真弓、梅原麻子、平部香菜子、島村奈月、橋田誠一、尿中アディポネクチンは早期腎障害指標になるか。第 28 回日本糖尿病合併症学会、2013 年 9 月 13 日-14 日、旭川 (北海道)。

秋山真敏、吉村英悟、橋田誠一、尿中成長ホルモンを指標とする運動効果の判定 アミノ酸サプリメントの影響、第 68 回日本体力医学学会、2013 年 9 月 21 日-23 日、東京 (東京)。

秋山真敏、吉村英悟、橋田誠一、尿中成長ホルモンを指標とする運動効果の判定 アミノ酸サプリメントの影響、第 68 回日本肥満学会、2013 年 10 月 11 日-12 日、東京 (東京)

山本真弓、平部香菜子、橋田誠一、糖質摂取量の減少による血中及び尿中の糖尿病指標への影響、第 17 回日本病態栄養学会、2013 年 1 月 11-12 日、大阪

犬伏知子、小川直子、松下純子、橋田誠一、徳島県奨学生の簡易型自記式食事歴法質問表 (BDHQ10y) を用いた野菜の推定摂取量及び栄養素摂取量、第 68 回日本栄養・食糧学会大会、2014 年 5 月 30-6 月 1 日、札幌

山本真弓、平部 香菜子、津田とみ、松下純子、犬伏知子、小川直子、秋山真敏、橋田誠一、夕食を抜くことによる低炭水化物食が糖尿病指標に及ぼす影響について、第 68 回日本栄養・食糧学会大会、2014 年 5 月 30-6 月 1 日、札幌

小川直子、犬伏知子、松下純子、橋田誠一、BDHQ10y による小学生の食習慣から見た生活習慣病予防対策の検

討、第 68 回日本栄養・食糧学会大会、2014 年 5 月 30-6 月 1 日、札幌

Katakami H, Hashida S. Isolated ACTH Deficiency: Epidemiology, clinical features and secretory dynamics of plasma ACTH by a novel ultrasensitive EIA. 16th International Congress of Endocrinology. Jun.21-24, 2014, Chicago, USA

犬伏知子、松下純子、渡邊 美智子、小川直子、橋田誠一、徳島県奨学生簡易型自記式食事歴法、(BDHQ10y)を用いた野菜の推定摂取量及び栄養素摂取量、第 61 回日本栄養改善学会学術総会、2014 年 8 月 20-22 日、横浜

山本真弓、津田とみ、犬伏知子、小川直子、中川 利津代、橋田誠一、夕食の炭水化物摂取量制限による糖尿病指標及びアディポサイトカインへの影響について、第 61 回日本栄養改善学会学術総会、2014 年 8 月 20-22 日、横浜

吉村英悟、藍場元弘、旭久美子、竹下登紀子、橋田誠一、高橋東生、高校サッカー選手におけるアミノ酸摂取による筋肉増加の検討、第 61 回日本栄養改善学会学術総会、2014 年 8 月 20-22 日、横浜

中崎瑛里、菱田幸宏、橋田誠一、秋月さおり^a、神村彩子、L-オルニチン摂取が睡眠中成長ホルモン分泌に及ぼす影響、第 8 階日本アミノ酸学会学術大会、2014 年 11 月 8-9 日、東京

山本真弓、橋田誠一、食べる順番の違いによる血糖値および尿中インスリン濃度の変動、第 18 回日本病態栄養学会、2015 年 1 月 10, 11 日、京都

濱田淳平、大沼裕、平井洋生、田村良一、高田康徳、竹本幸司、西田瓦、橋田誠一、石井栄一、大澤春彦、THP-1 ヒト単球細胞においてツニカマイシン誘発小胞体ストレスは PERK-ATF4-CHOP 経路を介してレジスチン mRNA を増加させる、第 58 回日本糖尿病学会、2015 年 5 月 21 日-23 日、下関(山口)

湯浅智之、橋田誠一、蛭名洋介、インスリン受容体に段階切断が担う新規インスリン抵抗性分子機構、第 58 回日本糖尿病学会、2015 年 5 月 21 日-23 日、下関(山口)

柳澤幸夫、松尾善美、橋田誠一、鷲春夫、下肢筋に対する経皮的電気刺激が成長ホルモン分泌に及ぼす影響、第 50 回日本理学療法学会学術大会、2015 年 6 月 5-7 日、東京

藤本侑希、山本真弓、橋田誠一、食べる順番を変えることによる、血糖値および尿中インスリン濃度の改善、第 62 回日本栄養改善学会学術総会、2015 年 9 月 24-26 日、福岡

小川直子、南方俊継、犬伏知子、松下純子、津田とみ、橋田誠一、スマートフォンを用いた糖尿病予防のための栄養教育法の実践、第 62 回日本栄養改善学会学術総会、2015 年 9 月 24-26 日、福岡

⑲ 柳澤幸夫、松尾善美、橋田誠一、鷲春夫、下肢筋への経皮的電気刺激が血圧・心拍・脈派伝播速度に及ぼす影響、第 44 回国理学療法士学会、2015 年 11 月 28、29 日、松山(愛媛)

⑳ 藤本侑希、山本真弓、橋田誠一、食べる順番の違いによる血糖値および尿中インスリン濃度の変動 -2. 耐糖能異常者(IGT)群について、第 19 回日本病態栄養学会、2016 年 1 月 9, 10 日、横浜

[図書]

沼田聡、橋田誠一；高感度 ELISA 定量法；In: 森山達哉、種山浩 編：食物アレルギーの現状と低減化食品素材の開発、(2015) pp101-107、シーエムシー出版、東京。

[産業財産権]

出願状況(計 12 件)

名称：I 型糖尿病の早期診断マーカーである GAD 抗体の高感度測定法

発明者：橋田誠一、沼田聡

権利者：橋田誠一

種類：特許

番号：PCT/JP2014/052600

出願年月日：平成 26 年 1 月 29 日

国内外の別：国内

名称：被検物質の検出方法、検出用試薬キットおよび検出用試薬

発明者：橋田誠一、渡辺敏弘

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2015-152795

出願年月日：平成 27 年 7 月 31 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋田 誠一 (HASHIDA Seiichi)

徳島文理大学・健康科学研究所・教授

研究者番号：10156268