

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461360

研究課題名(和文) 脂肪組織におけるTNF受容体切断酵素の同定とインスリン抵抗性改善への応用

研究課題名(英文) Shedding of TNF receptors in adipose tissues and insulin resistance

研究代表者

本島 寛之 (MOTOSHIMA, HIROYUKI)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40398201

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：TNF は1型受容体(TNFR1)を介しインスリン抵抗性発症に関与する。神経系ではADAM-8がTNFR1を細胞外で切断、TNF - TNFR1シグナルを阻害し細胞保護に作用する。脂肪及び肝細胞においてもADAM-8がTNFR1を切断しうるかは不明であり、3T3-L1細胞及びHepG2細胞にADAM-8を作用させ、TNFR1切断が促進されるか培養上清中のTNFR1を測定した。TNF 及びLPSはTNFR1切断を増加させたが、ADAM-8はTNFR1切断に影響しなかった。TNFR1切断後の細胞傷害抑制が報告されており、切断酵素同定はインスリン抵抗性の新規治療法確立に寄与する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：TNF is involved in obesity-induced insulin resistance. The biological activities are mediated via two distinct receptors, TNFR1 and TNFR2. TNFR1 mainly initiates either pro-inflammatory or pro-apoptotic signals in many tissues. A previous work demonstrated that a disintegrin and metalloproteinase 8 (ADAM8) works as a TNFR1 sheddase and produced neuro-protections. However, it has not been tested whether ADAM8 cleaves TNFR1 in adipose and liver tissues in obesity. We investigated whether ADAM8 affects TNFR1 shedding to measure TNFR1 in cell experiments. Both of diet-induced obesity and gold-thioglucose-induced hyperphagic mice showed increased expression of ADAM8 mRNA. Either TNF or LPS treatment increased TNFR1 shedding in 3T3-L1 and HepG2 cells. However, adenoviral overexpression of ADAM8 or addition of purified ADAM8 protein to culture media did not affect TNF - or LPS-induced TNFR1 shedding, indicated that ADAM8 may not work as a TNFR1 sheddase in adipocytes and liver.

研究分野：内科学、代謝学、内分泌学、糖尿病学

キーワード：肥満 脂肪細胞 TNF-R1 炎症 サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

(1) 肥満に伴う糖尿病や高血圧症などの様々な異常は、肥満に基づくインスリン抵抗性を共通の発症基盤としている。腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor α : TNF α) は肥満に伴うインスリン抵抗性発症に中心的役割を果たしている因子であるが、TNF α は 2 種の受容体 (1 型 TNF-R1 と 2 型 TNF-R2) に結合し作用を発揮する。TNF α によるインスリン抵抗性やアポトーシス誘導などの細胞傷害作用は TNF-R1 を介して伝達されている。

本研究は、未だ十分に解明されていない TNF-R1 シグナルの脂肪細胞における作用を解析するとともに、TNF-R1 を細胞膜上で切断する酵素の同定に挑むものである。研究者らは、神経細胞において ADAM-8 が TNF-R1 切断酵素として機能し神経細胞保護に寄与するとの報告 (J Neurosci 30:12210-, 2010) にヒントを得て、脂肪細胞における TNF-R1 切断が脂肪細胞保護および悪玉サイトカイン産生抑制に作用するとの仮説を検証することを目指した。

(2) 一方、腸内細菌叢の肥満度やインスリン抵抗性への影響 (Nature 444: 1027-1031, 2006) や、腸内細菌叢における酢酸や酪酸等の短鎖脂肪酸 (SCFA) 産生の有益性が示されていたが、本研究開始当初に SCFA 受容体 GPR43 シグナルの脂肪細胞における脂肪蓄積への関与が報告された (Nat Commun 4:1829-, 2013)。さらに、酪酸が TNF-R1 発現上昇を介し大腸癌細胞アポトーシスを促進 (J Physiol Pharmacol 58: 163-76, 2007)、大腸における抗腫瘍作用機序の 1 つと考えられた。また近年、白色脂肪組織 (WAT) 内に褐色脂肪細胞に類似した形質を示すベージュ細胞が出現することや、ベージュ細胞を効率的に誘導 (browning) すると抗肥満・抗糖尿病作用を発揮すること等に注目が集まっていた (Nat Med 19:1252-, 2013)。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、ADAM-8 が脂肪細胞および肝細胞において TNF-R1 を細胞膜上で切断しうるか否か、ADAM-8 による TNF-R1 切断を応用して脂肪細胞および肝細胞において細胞傷害作用が減弱し、各臓器においてインスリン作用の改善やサイトカイン産生の変化が生じるのかを検証することを第 1 の目的とした。

(2) また、研究当初の本領域における新知見を検証・応用するため、酢酸投与が酪酸同様に TNF-R1 の発現に関与するのかが否か、酢酸の脂肪細胞や脂肪組織における直接作用やベージュ細胞誘導作用が存在するのかが検証することも研究目的に追加し、以下の実験を行った。

3. 研究の方法

(1) 食餌誘導性肥満モデル動物の作製

C57BL6 マウスに高脂肪 / 高スクロース食

(HF/HS 食) を負荷、食餌誘導性肥満モデルを作製した。通常食 (N 食) を投与したマウスを対照とした。

(2) 過食誘導性肥満モデル動物の作製

C57BL6 マウスにゴールドチオグルコース (GTG) を投与し食欲中枢を破壊した過食モデル動物を作製した。GTG 投与後に N 食あるいは HF/HS 食を投与したマウス (GTG-NC あるいは GTG-HF/HS) を作製、GTG を投与せず N 食あるいは HF/HS 食を投与したマウスを対照とした。

(3) 上記で作製したモデルから、30 および 54 週間飼育後、内臓白色脂肪組織、皮下白色脂肪組織、褐色脂肪組織、肝臓および骨格筋組織を単離、凍結保存した。

(4) 上記(3)の組織から、ゲノム DNA、RNA および蛋白を抽出、以下の実験サンプルに使用した。

(5) 野生型 ADAM-8 およびプロテアーゼ活性を欠損した変異型 ADAM-8 (E330 \rightarrow Q 変異) cDNA を、哺乳類細胞に発現するためのプラスミド (pcDNA3.1 myc-his vector) および大腸菌用発現プラスミドにサブクローニングした。さらに、野生型および変異型 ADAM-8 を発現するアデノウイルスベクターを構築した。

(6) 野生型および変異型 ADAM-8 発現プラスミドを大腸菌 BL21 (Rosetta-gami B 株) に導入、両蛋白を過剰発現させ、可溶性画分から 6 x His タグを用いて精製した。HepG2 肝細胞からも両蛋白の分離・精製を試みた。

(7) 大腸菌より分離・精製した野生型および変異型 ADAM-8 蛋白を、LPS (20 ng/mL) あるいは TNF α (2.5 ng/mL) の存在下あるいは非存在下に 3T3-L1 脂肪細胞および HepG2 肝細胞の培養上清に添加、24 時間 37 °C で反応させた。24 時間後に培養上清および細胞を分離、培養上清は遠心分離により、細胞は PBS による洗浄操作を行いそれぞれ細胞および培養上清の混入を最小化した。

(8) 3T3-L1 細胞および HepG2 細胞の培養上清を回収、TNF-R1 濃度を ELISA にて測定、また培養上清中に存在する TNF-R1 が分泌型 (55 kDa) なのか、切断後の細胞外エクドメイン型 (34 kDa) なのかをウエスタンブロット解析にて判定した。

(9) 野生型あるいは変異型 ADAM-8 発現アデノウイルスを用いて、3T3-L1 脂肪細胞あるいは HepG2 肝細胞に当該分子を過剰発現させ、TNF-R1 の切断への影響を評価した。

(10) 酢酸ナトリウムにて 3T3-L1 細胞および HepG2 細胞を刺激し、TNF-R1 発現が変化するか、RT-PCR 法にて解析した。

(11) 酢酸ナトリウムにて 3T3-L1 細胞を刺激し、browning 関連遺伝子発現に影響するか、RT-PCR 法にて解析した。

(12) 酢酸ナトリウム水溶液を KK-Ay マウスに投与、内臓白色脂肪組織の browning 関連遺伝子発現を RT-PCR 法にて解析した。褐色脂肪組織および皮下白色脂肪組織においても同様の検討を行った。

4. 研究成果

(1) 食餌誘導性肥満モデルの内臓脂肪における ADAM-8 発現

HF/HS 食負荷 C57BL6 マウスでは、通常食負荷と比較して、ADAM-8 mRNA 発現が有意に増加した。

(2) 過食誘導性肥満モデルの内臓脂肪における ADAM-8 発現

GTG 投与後に N 食を負荷 (GTG-NC) すると、対照と比較して ADAM-8 発現が有意に増加した。GTG 投与後に HF/HS 食を負荷したマウス (GTG-HF/HS) では体重の著しい増加を認めたものの、GTG-NC と比較した場合、ADAM-8 発現の有意な増加は認めなかった。

(3) 上記のモデル動物から得られた内臓白色脂肪組織、皮下白色脂肪組織、褐色脂肪組織、肝臓および骨格筋組織から RNA や蛋白サンプルを調整、 β -actin に関する RT-PCR やウエスタンプロットなどの基本的実験により、サンプルが適切に調整されていることを確認した。

(4) 大腸菌由来 ADAM-8 蛋白の TNF-R1 切断への影響

LPS あるいは TNF α 刺激を行うと、3T3-L1 脂肪細胞および HepG2 肝細胞の培養上清における TNF-R1 濃度が有意に増加した。正常型および変異型 ADAM-8 蛋白を実験系に添加しても、培養上清中の TNF-R1 濃度には影響がなかった。培養上清中には、約 34 kDa のバンドを認めたが、分泌型を示す 55 kDa の TNF-R1 は検出されなかった。

(5) ADAM-8 発現アデノウイルスを用いた強制発現実験

3T3-L1 脂肪細胞あるいは HepG2 肝細胞にアデノウイルスを感染させ、正常型および変異型 ADAM-8 分子の過剰発現を確認した。

LPS あるいは TNF α 刺激を行うと、3T3-L1 脂肪細胞および HepG2 肝細胞の培養上清における TNF-R1 濃度が(4)と同様に有意に増加した。しかし、正常型および変異型 ADAM-8 の過剰発現は培養上清中の TNF-R1 濃度に影響しなかった。(4)同様、培養上清中に、約 34 kDa のバンドのみを認めた。

以上の結果から、肥満の誘導により内臓脂肪組織において ADAM-8 発現が増加することを確認した。また、LPS あるいは TNF α 刺激が脂肪細胞および肝細胞における TNF-R1 切断を促進することを自らの実験系において確認した。しかし、ADAM-8 が脂肪細胞お

よび肝細胞において、TNF-R1 切断に中心的に影響する可能性は低いと考えられた。

(6) 酢酸ナトリウム(0.1~1.0 mM)は 3T3-L1 細胞および HepG2 細胞において TNF-R1 発現に影響しなかった。我々の実験では既報より低い濃度を使用したためかも知れない。

(7) 酢酸ナトリウムは、3T3-L1 細胞において濃度依存性に PGC1 α 、PRDM16、CIDEA、PPAR α 、UCP-1 など browning に関連の深い遺伝子の発現を正に調節した。さらに、肥満モデル動物 KK-Ay マウスの内臓白色脂肪組織においても同様の遺伝子発現増加が観察され、酢酸の内臓脂肪組織および脂肪細胞への直接作用、browning 関連分子の誘導作用を明らかとした (Hanatani S, et al. J Clin Biochem Nutr. 2016. In Press.)。本実験結果により、研究代表者が指導した大学院生の花谷聡子は、2014 年度日本体質医学会若手研究奨励賞を受賞した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

1. Kawasaki S, Motoshima H, Hanatani S, Takaki Y, Igata M, Tsutsumi A, Matsumura T, Kondo T, Senokuchi T, Ishii N, Kinoshita H, Fukuda K, Kawashima J, Shimoda S, Nishikawa T, Araki E: Regulation of TNF α converting enzyme activity in visceral adipose tissue of obese mice. **Biochem Biophys Res Commun** 430: 1189-1194, 2013.
2. Kinoshita H, Matsumura T, Ishii N, Fukuda K, Senokuchi T, Motoshima H, Kondo T, Taketa K, Kawasaki S, Hanatani S, Takeya M, Nishikawa T, Araki E: Apocynin suppresses the progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice by inactivation of macrophages. **Biochem Biophys Res Commun** 431: 124-130, 2013.
3. Shimoda S, Iwashita S, Ichimori S, Matsuo Y, Goto R, Maeda T, Matsuo T, Sekigami T, Kawashima J, Kondo T, Matsumura T, Motoshima H, Furukawa N, Nishida K, Araki E. Efficacy and safety of sitagliptin as add-on therapy on glycemic control and blood glucose fluctuation in Japanese type 2 diabetes subjects ongoing with multiple daily insulin injections therapy. **Endocr J** 60: 1207-1214, 2013.
4. Miyagawa K, Kondo T, Goto R, Matsuyama R, Ono K, Kitano S, Kawasaki S, Igata M, Kawashima J, Matsumura T, Motoshima H, Araki E. Effects of combination therapy with

- vildagliptin and valsartan in a mouse model of type 2 diabetes. **Cardiovasc Diabetol** 12: 160, 2013.
5. Matsumura T, Taketa K, Motoshima H, Senokuchi T, Ishii N, Kinoshita H, Fukuda K, Yamada S, Kukidome D, Kondo T, Hisada A, Katoh T, Shimoda S, Nishikawa T, Araki E. Association between circulating leukocyte subtype counts and carotid intima-media thickness in Japanese subjects with type 2 diabetes. **Cardiovasc Diabetol** 12: 177, 2013.
 6. Nishikawa T, Araki E: Mechanism-based antioxidant therapies promise to prevent diabetic complications? **J Diabetes Invest** 4:105-107, 2013.
 7. Uchimura K, Hayata M, Mizumoto T, Miyasato Y, Kakizoe Y, Morinaga J, Onoue T, Yamazoe R, Ueda M, Adachi M, Miyoshi T, Shiraiishi N, Ogawa W, Fukuda K, Kondo T, Matsumura T, Araki E, Tomita K, Kitamura K: The serine protease prostaticin regulates hepatic insulin sensitivity by modulating TLR4 signalling. **Nat Commun** 5: 3428, 2014.
 8. Shimoda S, Iwashita S, Sekigami T, Furukawa N, Matsuo Y, Ichimori S, Goto R, Maeda T, Watanabe E, Kondo T, Matsumura T, Motoshima H, Nishida K, Araki E: Comparison of the efficacy of sitagliptin and glimepiride dose-up in Japanese patients with type 2 diabetes poorly controlled by sitagliptin and glimepiride in combination. **J Diabetes Investig** 5: 320-6, 2014.
 9. Kondo T, Ono K, Kitano S, Matsuyama R, Goto R, Suico MA, Kawasaki S, Igata M, Kawashima J, Motoshima H, Matsumura T, Kai H, Araki E: Mild electrical stimulation with heat shock reduces visceral adiposity and improves metabolic abnormalities in subjects with metabolic syndrome or type 2 diabetes: Randomized crossover trials. **EBioMedicine** 1: 80-89, 2014.
 10. Kondo T, Motoshima H, Igata M, Kawashima J, Matsumura T, Kai H, Araki E: The role of heat shock response in insulin resistance and diabetes. **Diabetes Metab J** 38: 100-6, 2014.
 11. Matsuyama S, Moriuchi M, Suico MA, Yano S, Morino-Koga S, Shuto T, Yamanaka K, Kondo T, Araki E, Kai H: Mild electrical stimulation increases stress resistance and suppresses fat accumulation via activation of LKB1-AMPK signaling pathway in C. elegans. **PLoS One** 9: e114690, 2014.
 12. Shimoda S, Okubo M, Koga K, Sekigami T, Kawashima J, Kukidome D, Igata M, Ishii N, Shimakawa A, Matsumura T, Motoshima H, Furukawa N, Nishida K, Araki E: Insulin requirement profiles in Japanese hospitalized subjects with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin therapy. **Endocr J** 62: 209-216, 2015.
 13. Fukuda K, Matsumura T, Senokuchi T, Ishii N, Kinoshita H, Yamada S, Murakami S, Nakao S, Motoshima H, Kondo T, Kukidome D, Kawasaki S, Kawada T, Nishikawa T, Araki E: Statins mediate anti-atherosclerotic action in smooth muscle cells by peroxisome proliferator-activated receptor-γ activation. **Biochem Biophys Res Commun** 457: 23-30, 2015.
 14. Nishikawa T, Brownlee M, Araki E: Mitochondrial reactive oxygen species in the pathogenesis of early diabetic nephropathy. **J Diabetes Invest** 6: 137-139, 2015.
 15. Araki E, Kondo T, Kai H: Cellular stress response pathways and diabetes mellitus. **Diabetol Int** 6: 239-242, 2015.
 16. Yamanaka M, Matsumura T, Ohno R, Fujiwara Y, Shinagawa M, Sugawa H, Hatano K, Shirakawa J, Kinoshita H, Ito K, Sakata N, Araki E, Nagai R: Non-invasive measurement of skin autofluorescence to evaluate diabetic complications. **J Clin Biochem Nutr** 58: 135-140, 2016.
 17. Igata M, Tsuruzoe K, Kawashima J, Kukidome D, Kondo T, Motoshima H, Shimoda S, Furukawa N, Nishikawa T, Miyamura N, Araki E: Coexistence of resistance to thyroid hormone and papillary thyroid carcinoma. **Endocrinol Diabetes Metab Case Rep**. 2016. In Press.
 18. Hanatani S, Motoshima H, Takaki Y, Kawasaki S, Igata M, Matsumura T, Kondo T, Senokuchi T, Ishii N, Kawashima J, Kukidome D, Shimoda S, Nishikawa T, Araki E: Acetate alters expression of genes involved in beige adipogenesis in 3T3-L1 cells and obese KK-Ay mice. **J Clin Biochem Nutr**. 2016. In Press.
- (雑誌論文)(計 18 件)
- (国際学会)
1. Goto R, Kondo T, Ono K, Matsuyama R, Miyagawa K, Igata M, Kawashima J, Matsumura T, Motoshima H, Shimoda S, Araki E: The Role of Aldosterone in the Pathogenesis of Diabetes in Human and Rats. The 73th Annual Meeting of American Diabetes Association,

- 2013/6/21-25, Chicago, USA, Poster
2. Matsuyama R, Kondo T, Miyagawa K, Goto R, Ono K, Igata M, Kawashima J, Matsumura T, Motoshima H, Araki E: The Critical Role of Heat Shock Protein 72 in Diabetic Pathophysiology. The 73th Annual Meeting of American Diabetes Association, 2013/6/21-25, Chicago, USA, Poster
 3. Kondo T, Matsuyama R, Goto R, Ono K, Kitano S, Kawashima J, Motoshima H, Matsumura T, Kai H, Araki E: Heat Treatment with Mild Electrical Stimulation Attenuates Systemic Inflammation and Reduces Cytokine Expression in Monocytes from subjects with Metabolic Syndrome. The 74th ADA scientific meeting, 2014/6/13-17, Moscone Center, San Francisco, California, USA, Poster
 4. Senokuchi T, Yamada S, Negita E, Matsumura T, Nishikawa T, Araki E: Inhibition of local macrophage growth ameliorates focal inflammation in the plaque and suppresses atherosclerosis in ApoE-deficient mice. The 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress, 2014/9/12-13, Kyoto, Japan, Poster
 5. Matsuyama R, Kondo T, Kitano S, Goto R, Ono K, Igata M, Kawashima J, Matsumura T, Motoshima H, Araki E: The Critical Role of Heat Shock Protein 72 in Diabetic Pathophysiology. The 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress, 2014/9/12-13, Kyoto, Japan, Poster.
 6. Fukuda K, Matsumura T, Ishii N, Kinoshita H, Yamada S, Murakami S, Senokuchi T, Kondo T, Motoshima H, Nishikawa T, Araki E: Statins improve glucose tolerance in high fat-fed mice possible through PPAR γ activation in adipocytes. The 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress, 2014/9/12-13, Kyoto, Japan, Poster
 7. Kukidome D, Sato M, Shimoda S, Nishikawa T, Araki E: Usefulness of the pain threshold values measurement using PNS-7000 for evaluation of diabetic complications. 50th EASD Annual Meeting, 2014/9/15-19, Vienna, Austria, Poster
 8. Matsumura T, Senokuchi T, Fukuda K, Ishii N, Kinoshita H, Yamada S, Murakami S, Kondo T, Motoshima H, Nishikawa T, Araki E: Association between circulating leukocyte subtype counts and carotid intima-media thickness in Japanese subjects with type 2 diabetes. The 6th AASD Scientific Meeting, 2014/12/21-24, SUNTEC, Singapore, Poster
 9. Senokuchi T, Matsumura T, Fukuda K, Ishii N, Kinoshita H, Yamada S, Murakami S, Kondo T, Motoshima H, Nishikawa T, Araki E: Statin-mediated PPAR γ activation in adipocytes may improve glucose tolerance in high fat-fed mice. The 6th AASD Scientific Meeting, 2014/11/21-24, SUNTEC, Singapore, Poster
 10. Kondo T, Matsuyama R, Kitano S, Goto R, Ono K, Kawashima J, Motoshima H, Matsumura T, Kai H, Araki E: Impacts of Heat Shock Protein 72 in Hepatic Glucose Metabolism in Model Mice of Type 2 Diabetes. The 75th ADA scientific meeting, 2015/6/5-9, World Trade Center, Boston, MA, USA, Poster
 11. Goto R, Kondo T, Kitano S, Ono K, Matsuyama R, Igata M, Kawashima J, Matsumura T, Motoshima H, Shimoda S, Araki E: Aldosterone excess state causes a chronic inflammation in the pancreatic islet. The 75th ADA scientific meeting, 2015/6/5-9, World Trade Center, Boston, MA, USA, Poster
 12. Sata K, Nishikawa T, Kukidome D, Kajiwara N, Motoshima H, Matsumura T, Araki E: Cellular hypoxia and mitochondrial reactive oxygen species may promote hyperglycaemic damage in a coordinated manner. 51th EASD Annual Meeting, 2015/9/14-18, Stockholm, Sweden, Oral
 13. Kukidome D, Sato M, Shimoda S, Nishikawa T, Araki E: Impaired balance ability, particularly one-leg stand evaluation, is associated with diabetic complications even in younger adults with type 2 diabetes. 51th EASD Annual Meeting, 2015/9/14-18, Stockholm, Sweden, Poster
 14. Matsumura T, Yamanaka M, Ohno R, Kinoshita H, Senokuchi T, Ishii N, Fukuda K, Murakami S, Nagai R, Araki E: Non-invasive measurement of skin AGEs and its association with diabetic microvascular complications. Keystone Symposia Conference- Diabetes: New Insights into Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies, 2015/10/25-29, Westin Miyako Kyoto, Kyoto, Japan, Poster
 15. Murakami S, Matsumura T, Yamanaka M, Ohno R, Kinoshita H, Senokuchi T, Ishii N, Fukuda K, Nagai R, Araki E: Non-invasive measurement of skin AGEs and its association with diabetic microvascular complications. The 7th

AASD Scientific Meeting, 2015/11/21-22,
Hong Kong Convention and Exhibition
Centre, Hong Kong, China, Poster

〔国内学会：シンポジウムおよびワー
クショップに限定して記載〕

1. 久木留大介, 本島寛之, 古川昇, 大柿悟, 水足秀一郎, 八木剛志, 土亀直俊, 竹田晴生, 下村登貴子, 松山則幸, 佐藤克之, 柿村葉子, 田上大輔, 中村公俊, 平島義彰, 西田健朗, 矢野智彦, 坂本不出夫, 福田稔, 荒木栄一: 熊本県における糖尿病医療連携について. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, 2013/5/16-18, 熊本, シンポジウム
2. 西川武志, 佐田公範, 久木留大介, 荒木栄一: 酸化ストレスからみた合併症治療の展望. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, 2013/5/16-18, 熊本, シンポジウム
3. 松村剛: Therapeutic approach focused on the inactivation of macrophages for diabetic macroangiopathy. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, 2013/5/16-18, 熊本, シンポジウム
4. 近藤龍也: Activation of Heat Shock Response ameliorates Metabolic Abnormalities in Diabetes with Attenuation of Cell Stress. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, 2013/5/16-18, 熊本, シンポジウム
5. 石井規夫, 松村剛, 瀬ノ口隆文, 本島寛之, 西川武志, 荒木栄一: AMPK活性化によるマクロファージ増殖抑制を介した糖尿病大血管合併症発症抑制効果の解析. 第28回日本糖尿病合併症学会, 2013/9/13-14, 旭川, ワークショップ
6. 松村剛, 本島寛之, 瀬ノ口隆文, 石井規夫, 木下博之, 福田一起, 山田沙梨恵, 西川武志, 荒木栄一: 肥満・メタボリックシンドロームにおける血清脂質値へのコレステロール合成・吸収能の影響. 第28回日本糖尿病合併症学会, 2013/9/13-14, 旭川, ワークショップ
7. 本島寛之, 井形元維, 川崎修二, 花谷聡子, 高木優樹, 瀬ノ口隆文, 近藤龍也, 松村剛, 西川武志, 荒木栄一: DPP-4阻害薬による尿中アルブミン増加の抑制 - 腎直接的保護作用の可能性 -. 第28回日本糖尿病合併症学会, 2013/9/13-14, 旭川, ワークショップ
8. 瀬ノ口隆文, 山田沙梨恵, 松村剛, 西川武志, 荒木栄一: マクロファージインスリン抵抗性による動脈硬化進展機序の検討. 第28回日本糖尿病合併症学会, 2013/9/13-14, 旭川, ワークショップ
9. 近藤龍也, 荒木栄一: 熱ショック応答経路活性化による糖代謝改善効果と分子機構の解明. 第63回日本体質医学会, 2013/10/5-6, 久留米, 研究奨励賞受賞
10. 福田一起, 松村剛, 瀬ノ口隆文, 石井規夫, 木下博之, 山田沙梨恵, 近藤龍也, 本島寛之, 西川武志, 荒木栄一: Cytosolic phospholipase A₂制御によるインスリン抵抗性改善効果の検討. 第63回日本体質医学会, 2013/10/5-6, 久留米,

- 若手研究奨励賞受賞講演
11. 佐田公範, 西川武志, 久木留大介, 梶原伸宏, 本島寛之, 松村剛, 岸川秀樹, 荒木栄一: 高グルコースによる細胞内低酸素状態の誘導およびミトコンドリア由来活性酸素種 (mtROS) 増加との関連性. 第29回日本糖尿病合併症学会, 2014/10/3-4, 東京, ワークショップ
 12. 西川武志: 糖尿病と酸化ストレス. 第52回日本糖尿病学会九州地方会, 2014/10/31-11/1, 熊本, 専門医更新のための指定講演
 13. 近藤龍也, 松山利奈, 後藤理英子, 小野薫, 北野さやか, 河島淳司, 井形元維, 本島寛之, 松村剛, 甲斐広文, 岸川秀樹, 荒木栄一: 糖尿病病態における熱ショック応答経路の役割と臨床応用への展望. 第52回日本糖尿病学会九州地方会, 2014/10/31-11/1, 熊本, シンポジウム
 14. 佐田公範, 西川武志, 久木留大介, 梶原伸宏, 本島寛之, 松村剛, 荒木栄一: 細胞内低酸素誘導及びミトコンドリア由来活性酸素のHyperglycemic memoryへの関与. 第65回日本体質医学会, 2015/7/4-5, 札幌, 若手研究奨励賞受賞
 15. 池田知栄子, 河島淳司, 本島寛之, 近藤龍也, 久木留大介, 瀬ノ口隆文, 松村剛, 井形元維, 石井規夫, 下田誠也, 荒木栄一: 2型糖尿病患者における一日推定塩分摂取量と家庭でのみそ汁の塩分濃度測定の意義. 第65回日本体質医学会, 2015/7/4-5, 札幌, 若手研究奨励賞受賞
 16. 西川武志: 糖尿病合併症と酸化ストレス. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会, 2015/5/21-24, 山口, 教育講演
 17. 西川武志: 大血管合併症の発症・進展予防の戦略. 第53回日本糖尿病学会九州地方会, 2015/11/27-28, 福岡, 教育講演

〔学会発表〕(計 32 件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
- (1) 研究代表者
本島 寛之 (MOTOSHIMA Hiroyuki)
熊本大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 40398201
- (2) 研究分担者
松村 剛 (MATSUMURA Takeshi)
熊本大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 20398192
- 西川 武志 (NISHIKAWA Takeshi)
独立行政法人国立病院機構熊本医療センター (臨床研究部)・その他部局等・その他
研究者番号: 70336212
- 近藤 龍也 (KONDO Tatsuya)
熊本大学・生命科学部・講師
研究者番号: 70398204