

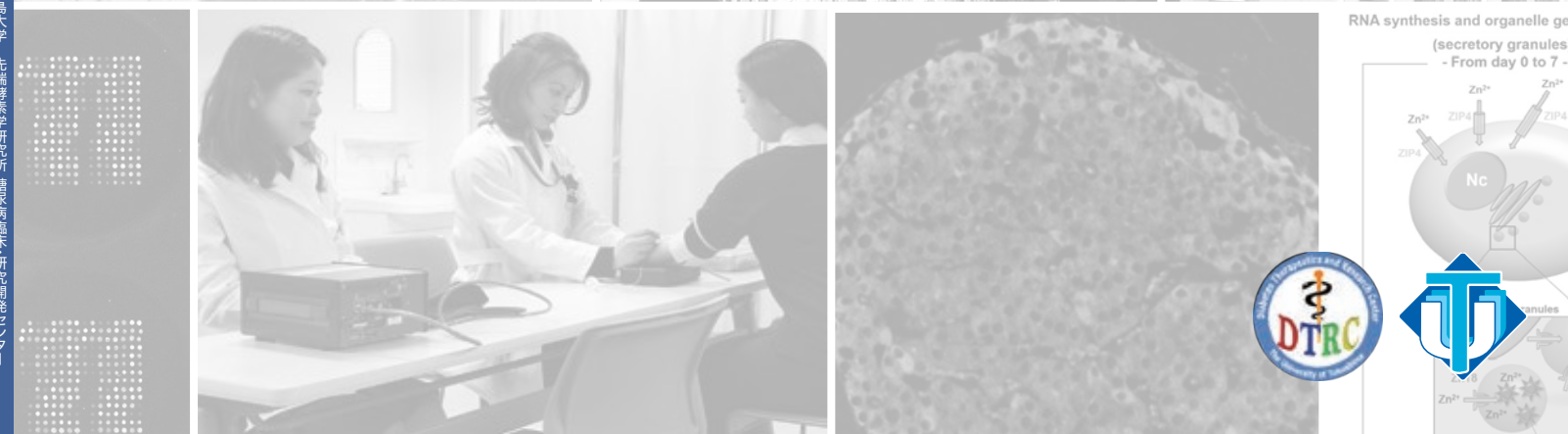
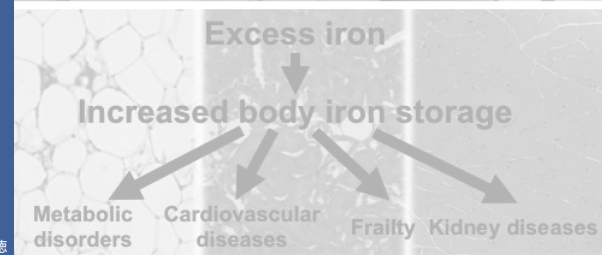
# 10<sup>th</sup> Anniversary DTRC

Diabetes Therapeutics and Research Center,  
The University of Tokushima

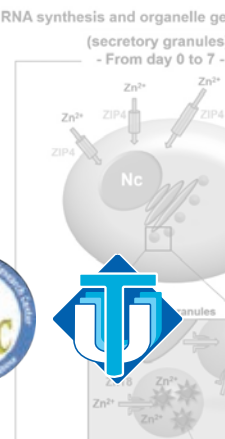
# 10<sup>th</sup> Anniversary DTRC

Diabetes Therapeutics and Research Center,  
The University of Tokushima

徳島大学 先端酵素学研究所  
糖尿病臨床・研究開発センター



徳島大学 先端酵素学研究所  
糖尿病臨床・研究開発センター  
〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18番地の15  
<https://www.tokushima-u.ac.jp/dtrc/>





---

10周年記念誌

---

徳島大学  
糖尿病臨床・研究開発センター  
10年の歩み

---

Diabetes Therapeutics and Research Center, The University of Tokushima.  
10th Anniversary.

---





## CONTENTS

### Ⅰ「発刊にあたり」 03

徳島大学先端酵素学研究所  
糖尿病臨床・研究開発センター センター長 松久 宗英

### Ⅱアルバム「写真で見る糖尿病臨床・研究開発センターの10年」 04

糖尿病臨床・研究開発センター (DTRC) の沿革/糖尿病臨床・研究開発センター講演会/  
肥満・糖尿病クラスター・ミニリトリート/アジア糖尿病フォーラム徳島/  
とくしま「健康」イノベーション事業成果報告会/先端酵素学研究所シンポジウム/  
ハノーバー医科大学ジョイントシンポジウム/  
徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター設立10周年記念シンポジウム

### Ⅲ第1章 設立趣意・沿革 12

#### Ⅲ第2章 ご挨拶 13

- (1) 初代センター長 (現：徳島大学藤井節郎記念医科学センター 顧問) 松本 俊夫
- (2) 徳島大学長 野地 澄晴
- (3) 地域イノベーション戦略支援プログラム 研究代表 濱尾 重忠
- (4) 徳島大学先端酵素学研究所 所長 片桐 豊雅
- (5) 愛媛大学 客員教授 (前徳島文理大学 健康科学研究所 所長) 橋田 誠一

#### OBの先生方からのエール

- (1) 阿南医療センター 院長 玉置 俊晃
- (2) 愛知県がんセンター研究所 分子遺伝学分野 井本 逸勢
- (3) 福島県立医科大学 糖尿病内分泌代謝内科学講座 鳥袋 充生

### Ⅳ第3章 研究室の歩みと展望 23

診療分野 (松久) / 臨床研究分野 (船木) / 地域医療推進分野 (粟飯原) /  
基礎研究分野 (親泊) / 食品・栄養素研究分野 (阪上) /  
診断・測定法研究分野 (池田) / 遺伝情報解析分野 (池本)

### Ⅴ第4章 活動の軌跡 39

- (1) 糖尿病臨床・研究開発センター講演会
- (2) Joint Research Meeting (JRM)
- (3) 糖尿病研究解析プラットフォーム
- (4) 国際交流 (アジア糖尿病フォーラムなど)
- (5) 肥満・糖尿病クラスター・ミニリトリート

### Ⅵ第5章 社会的活動 47

- (1) 徳島健康・医療クラスター
- (2) 地域イノベーション戦略支援プログラム
- (3) ベンチャー企業の創出
- (4) 阿波あいネット

### Ⅶ第6章 知的財産一覧、業績集 51

### Ⅷ第7章 資料 63

### Ⅷ編集後記 68

徳島大学先端酵素学研究所  
糖尿病臨床・研究開発センター (診療分野) 黒田 暁生

## 発刊にあたり

糖尿病は、生活習慣により引き起こされる疾患で、唯一世界保健機関 (WHO) の克服すべき疾患に指定されています。徳島県でも糖尿病が重大な健康課題であり、平成5年以降ほぼ毎年のように、糖尿病粗死亡率の国内ワーストワンが続いています。その対策に多面的に貢献できるよう、2010年に徳島大学は糖尿病臨床・研究開発センターを設立しました。初代センター長に、松本俊夫先生が務められ、国内外から糖尿病研究者と臨床医を集結させ、その基本組織を造られました。2期にわたる文部科学省の地域イノベーション戦略支援プログラムの支援も受け、糖尿病に関連する基礎研究および臨床研究が進められ、地域での糖尿病診療のレベルも明らかに向上してきました。2014年1月から、小職がその任を引き継ぎ、2017年4月には、先端酵素学研究所の附属施設として改組され、現在まで引き継がれています。

当センターは、糖尿病臨床部門と糖尿病研究開発部門に分かれ、臨床研究から基礎研究、そしてそのトランスレーショナルリサーチまで推進しています。臨床部門では糖尿病の発症要因を明らかにするコホート研究を進める船木真理特任教授、県南部の地域医療を支え、血管合併症の成因とバイオマーカー解析を行う粟飯原賢一特任教授、そして徳島県の糖尿病診療の質の向上を目指す小職が担当しています。研究開発部門では、小胞体ストレスをテーマに糖尿病の本質に迫る親泊政一教授、鉄代謝を切り口に糖尿病血管合併症の本質に迫る池田康将教授、脂

肪細胞の分化増殖の制御から抗肥満治療の創出を進める阪上浩教授、そして1型糖尿病の根治治療として膝島再生医療をめざす池本哲也特任教授といった、学内の錚々たる研究者の先生方にご参加いただいています。そして、アドバイザーとして松本俊夫前センター長にも引き続きご指導いただき、研究者の多様性とチームワークの良さを強みに、研究プラットフォームを形成し、先進的な糖尿病の臨床と研究に邁進しています。

今回、これまでの10年間のセンターの歩みを振り返ることで、今後さらに拡大していく糖尿病に関連する多様な危機に対する研究の方向性および地域活動のあり方を俯瞰的かつ具体的に考察し、次の10年の礎とすべく本誌を編纂させていただきました。これまでご指導いただいた多くの方々からの温かい寄稿に接し、そして仲間の先生方の高いポテンシャルを再確認し、糖尿病臨床・研究開発センターの今後の活動に向け、第一歩が踏み出せたものと確信しております。皆様方の、これまでのご支援に感謝申し上げます。これからも変わらぬご指導ご鞭撻を賜りますことお願い申し上げます。



徳島大学先端酵素学研究所  
糖尿病臨床・研究開発センター センター長  
松久 宗英



# 糖尿病臨床・研究開発センター (DTRC) の沿革



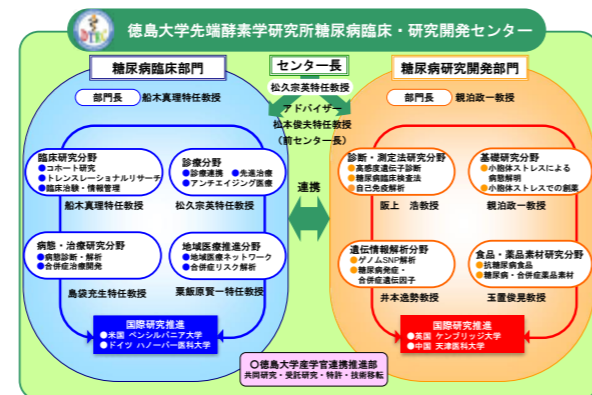
■ 2012年7月4日



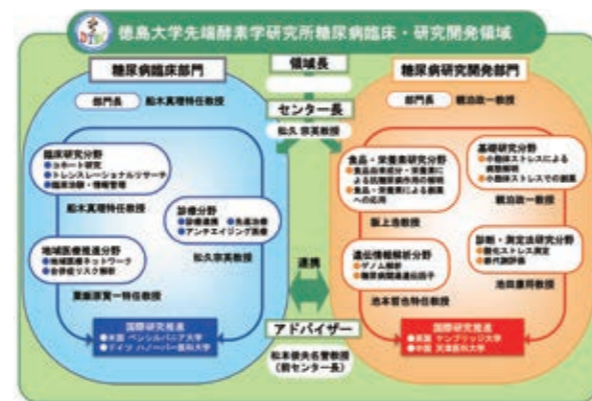
■ 2013年4月16日



■ 2016年7月26日



■ 2020年10月13日



# 糖尿病臨床・研究開発センター講演会



■ 2012年1月24日  
伊木 雅之先生 (近畿大学)



■ 2012年12月4日  
森野 勝太郎先生 (滋賀医科大学)



■ 2013年2月19日  
市原 淳弘先生 (東京女子医科大学)



■ 2013年7月23日  
Dr. Stefan Marciniak (University of Cambridge)



■ 2014年3月18日  
松本 慎一先生 (株式会社大塚製薬工場)



■ 2016年4月26日  
今川 彰久先生 (大阪大学)



■ 2017年9月5日  
有馬 寛先生 (名古屋大学)



■ 2019年5月21日  
井上 啓先生 (金沢大学)



## 肥満・糖尿病クラスター・ミニリトリート



■ 2013年1月4日(金) - 5日(土) 庵治観光ホテル 海のやどり 心・血管クラスター合同開催



■ 2017年2月3日(金) 日亜メディカルホール



■ 2014年1月31日(金) - 2月1日(土) 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場 ウェスティンホテル淡路



■ 2018年2月16日(金) 日亜メディカルホール



■ 2015年1月23日(金) - 1月24日(土) 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場 ウェスティンホテル淡路



■ 2019年2月1日(金) 日亜メディカルホール



■ 2016年1月22日(金) - 1月23日(土) 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場 ウェスティンホテル淡路



■ 2020年1月17日(金) 日亜メディカルホール



## アジア糖尿病フォーラム徳島



■ 2010年8月11日



■ 2010年8月11日



■ 2010年8月11日



■ 2011年8月16日



■ 2011年8月16日  
小川 渉先生 (神戸大学)



■ 2011年8月16日  
下村 伊一郎先生 (大阪大学)



■ 2013年1月11日  
小川 佳宏先生 (九州大学)

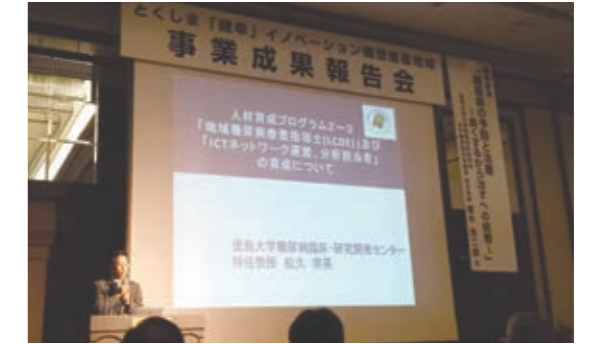


■ 2013年1月11日  
綿田 裕孝先生 (順天堂大学)

## とくしま「健幸」イノベーション事業成果報告会



■ 2016年3月16日



■ 2016年3月16日



■ 2017年3月17日



■ 2017年3月17日



■ 2018年3月15日



■ 2018年3月15日



## 先端酵素学研究所シンポジウム (藤井節郎記念ホール)



■ 2018年2月1日

## ハノーバー医科大学ジョイントシンポジウム (藤井節郎記念ホール)



■ 2019年5月14日

## 徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター 設立10周年記念シンポジウム (藤井節郎記念ホール)



■ 春日 雅人先生

■ 松本 俊夫先生 (前センター長)

■ 松久 宗英先生 (現センター長)



■ 2020年2月21日

### プログラム

基調講演 「これからの糖尿病研究 –個人的視点から–」

座長：阪上 浩

講師：春日 雅人先生 (公益財団法人朝日生命成人病研究所 所長)

### 報告

10周年記念シンポジウムにおいて、最初に春日雅人先生から「これからの糖尿病研究 ~個人的視点から~」と題した基調講演を頂いた。Common Diseaseである糖尿病に関連するこれまでのGWASの成果を臨床に展開するため、Genome-wide Polygenic Scoreに関する研究の現状から、遺伝子発現の量的効果であるeQTL (expression quantitative trait loci) に関する研究を単細胞レベルで進めることが重要であることが示された。また、糖尿病および合併症の発症機構を研究する際、遺伝要因と環境要因の相互作用をエピゲノムレベルでeQTLを考慮して検討することも重要な方向性であると示唆頂いた。そして、これからのビックデータ時代の医療はセルフケアを高める方向に向かうとして講演を締めくくられた。

春日先生の基調講演を受け、糖尿病臨床・研究開発センターの各研究室からこれまでの研究成果を発表頂き、最後に「糖尿病学の展望 一次の10年に向けて」と題しパネルディスカッションを通し、当センターでの研究の未来について意見交換を行った。



## 設立趣意

世界的に重大な課題となっている糖尿病を克服することは、平成5年から長きにわたり糖尿病死亡率国内ワースト1であった徳島県にとっても最重要な課題である。このため、国内で類例のない戦略的な研究体制として、徳島大学に糖尿病臨床・研究開発センターが設立された。

本センターは、

1. 地域の医療をけん引する徳島大学病院での糖尿病診療を充実させ、県内各医療機関との医療連携を推進する
  2. 学内外とのグローバル連携および部局横断連携に基づく先進的な糖尿病研究開発を行う
  3. 卓越した基礎研究成果を臨床へつなげるトランスレーショナルリサーチの展開と臨床試験の推進を行う
  4. 産学官連携推進を支援する知財活動を行う
  5. 実際の医療の現場で先進的医療を行う糖尿病関連医療人の人材育成を行う
- ことを目標とする。



## 沿革

- 平成22年
  - 1月 1日 糖尿病臨床・研究開発センター開設  
センター長に松本俊夫教授（現藤井節郎記念医科学センター顧問）が就任し、糖尿病開発研究部門では 部門長・基礎研究分野長に親泊政一教授、診断・測定法研究分野長に野地澄晴教授（現学長）、食品・薬品素材研究分野長に玉置俊晃教授が就任した。また糖尿病臨床部門では臨床研究分野長に船木真理特任教授が就任となる。
  - 1月 16日 松久宗英特任教授が糖尿病臨床部門長・診療分野長に就任。
  - 4月 1日 井上寛特任教授が遺伝情報解析分野長に就任。
  - 12月 16日 阪上浩准教授が基礎研究分野に就任。
- 平成24年
  - 4月 1日 野地澄晴教授が理事になられた為、診断・測定法研究分野のアドバイザーに就任。  
親泊政一教授が診断・測定法研究分野長を併任。
  - 6月 16日 井本逸勢教授が遺伝情報解析分野長に就任。
- 平成26年
  - 1月 1日 松久宗英特任教授がセンター長に就任。
- 平成28年
  - 4月 1日 先端酵素学研究所 糖尿病臨床・研究開発センターに改組され、斎藤達哉教授が領域長に就任。  
島袋充生特任教授が病態・治療研究分野長に就任。  
粟飯原賢一特任教授が地域医療推進分野長に就任。
  - 9月 1日 島袋充生特任教授が福島県立医科大学糖尿病内分泌代謝内科学講座教授にご栄転。
- 平成29年
  - 4月 1日 松久宗英センター長が先端酵素学研究所教授に就任。
- 平成30年
  - 1月 1日 池田康将准教授がご退官の玉置俊晃教授に代わり食品・薬品素材研究分野長へ就任。
  - 4月 1日 斎藤達哉教授が大阪大学大学院薬学研究所生体応答制御学分野教授にご栄転。  
井本逸勢教授が愛知県がんセンター中央病院リスク評価センター長兼研究所分子遺伝学分野部長にご栄転。
- 令和2年
  - 1月 1日 池本哲也特任准教授が遺伝情報解析分野長に就任。
  - 4月 1日 粟飯原賢一特任教授が実践地域診療・医科学分野にご転属。
  - 8月 1日 池田康将准教授が薬理学分野教授に就任。
  - 11月 1日 池本哲也特任准教授が徳島大学病院安全管理部特任教授に就任。

## 第2章

### ご挨拶

- (1) 初代センター長  
（現：徳島大学藤井節郎記念医科学センター 顧問）  
松本 俊夫
- (2) 徳島大学長 野地 澄晴
- (3) 地域イノベーション戦略支援プログラム 研究代表  
濱尾 重忠
- (4) 徳島大学先端酵素学研究所 所長 片桐 豊雅
- (5) 愛媛大学 客員教授  
（前徳島文理大学 健康科学研究所 所長）  
橋田 誠一

### OBの先生方からのエール

- (1) 阿南医療センター 院長 玉置 俊晃
- (2) 愛知県がんセンター研究所 分子遺伝学分野 井本 逸勢
- (3) 福島県立医科大学  
糖尿病内分泌代謝内科学講座 島袋 充生



## 初代センター長 ご挨拶



### 糖尿病臨床・研究開発センター 10年の歩み

徳島大学  
藤井節郎記念医科学センター 顧問

#### 松本 俊夫

2006年（H18）まで徳島県は14年連続で糖尿病死亡率が全国ワースト1位を続けていました。そこで徳島県は、糖尿病克服という悲願を達成するため、先ずは徳島県における糖尿病の実態を把握しその発症要因の解明へと繋げるための疫学研究拠点として、2007年（H19）に徳島大学病院内に県費で糖尿病対策センターを設置しました。そして徳島大学は、糖尿病克服という県を挙げての切実なニーズに応えるため、国内で前例のない戦略的な研究体制の構築を目指して、2009年（H21）に徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター（以下本センター）を糖尿病対策センターも包含する形で設立しました。本センターは①徳島大学病院における糖尿病専門医療の格段の充実と、院内各診療科や院外医療機関との医療連携体制の整備、②先進的な糖尿病研究開発の遂行とこれを臨床へと繋げるトランスレーショナルリサーチの展開、③研究開発成果の積極的な知的財産化による恒常的な運営基盤の整備、④糖尿病診療に携わる地域医療人の積極的な育成、などを包括的に遂行することを目的とし、その活動を通じて徳島県民への糖尿病対策の徹底をはかることをその役割としていました。そして、その設立を前提として申請した2009（H21）年度知的クラスター創成事業（グローバル拠点育成型）の地域選定に、徳島地域が本センターを中心として糖尿病研究を推進する「徳島健康・医療クラスター」が高く評価され、採択されるに至りました。

私は、徳島大学において内分泌代謝内科を運営する立場から、本センターの設立および知的クラスター事業への申請に関わる準備段階から深く関わって来ました。しかし、私は内分泌代謝内科の中でも他領域を中心に診療研究を行ってきた経緯から、知的クラスター事業への申請に当たっても糖尿病領域で活躍する人材の確保が必須であると考えていました。徳島地域への赴任には幾つもの予想外のハードルもあったものの、是非ともとの気持ちでお声掛けした当時大阪大学の松久宗英先生、ペンシルバニア大学の船木真理先生や、春日雅人先生の薫陶を神戸大学で受け栄養学科に当時准教授で赴任されていた（後に教授）阪上浩先生、基礎研究では既に徳島大学ゲノム機能研究センターにニューヨーク大学から赴任されていた親泊政一先生など、情熱に溢れ活気に満ちた先生方が次々に結集して頂き、各々が糖尿病研究に携わる多くの教室員を育てつつ、皆で力を合わせて本センターを中心とした糖尿病の臨床・基礎研究の発展に大きな貢献を果たして頂きました。

あつという間の10年間でしたが、思い起こせばこれらの先生方を中心に本センターの皆様のお蔭で、2014年（H26）に定年退職後も含め、多方面に亘り楽しく活気のある10年間を過ごさせて頂けたと思います。本センターを基盤として、徳島大学における糖尿病の基礎・臨床研究の益々の発展と、その活動を通じて徳島県ひいてはわが国における糖尿病の克服がより一層進むことを祈念して止みません。





## 徳島大学糖尿病臨床・研究開発センターの10周年を祝して

徳島大学長  
野地 澄晴

徳島大学糖尿病臨床・研究開発センターが平成22年1月1日に設立され、10周年を迎えられたこと、お祝いいたします。

少し、歴史的な経緯を紹介させていただきます。センター設立の発端は、平成15年度に文部科学省の地域科学技術振興のための「知的クラスター創成事業」に採択されたことになると思います。当時の知的クラスターのポイントは、1. 地域のクラスター構想に基づく戦略的な事業実施、2. 知の集積の活用：大学、公的研究機関等を核としたイノベーションの創出、3. 世界レベルの技術革新：地域外からヒト・モノ・カネが集積、でした。徳島は「徳島健康・医療クラスター」を形成し、「疾患に関連するタンパク質や遺伝子情報の解析技術を活用し、糖尿病を中心とした生活習慣病の予知・予防を目標とした健康・医療に関する新産業創出を図る」ために事業を展開し、平成19年度に終了しました。この事業には、当時の齋藤史郎学長からの指示で私も関わっていましたが、知的クラスター創生事業の目的である「新産業を創出する」ことに対する意識が、当時はあまりなかったと思います。私自身「(株)アワジェニック」と名付けた遺伝子発現解析のベンチャーを平成19年度に立ち上げましたが、今考えると何もわからずに、とにかく起業したレベルでした。しかし、その時の経験が今になって生きています。

第1期の知的クラスターの評価はもうひとつで、直ぐに第2期の知的クラスター事業には採択されませんでした。そこで、テーマを「糖尿病」に絞って、事業計画を提案しました。その結果、平成21～25年度の5年間の第2期の知的クラスター事業として、「世界レベルの糖尿病研究開発

臨床拠点の形成を目指して」が採択されました。事業統括として濱尾重忠氏、副事業統括として丸山力氏に就任していただき、強力な推進体制が構築されました。この事業を成功させるために徳島大学の糖尿病関係の臨床・研究体制を構築しなければならないとのことで、平成21年度に徳島大学糖尿病臨床・研究開発センターが設立されました。平成26～30年度までは、知的クラスター後継事業として、地域イノベーション戦略支援プログラムに「とくしま「健幸」イノベーション構想推進地域」として採択されました。テーマは、「徳島糖尿病研究開発イノベーションの創出による糖尿病克服と健康・長寿社会の実現」でした。徳島大学糖尿病臨床・研究開発センターは地域の糖尿病の予防・治療に貢献してきたことはもちろんのこと、知的クラスター事業および地域イノベーション戦略支援プログラムにおいても、様々な取り組みに挑戦され、重要な役割を果たしてこられました。

現時点では、これまでのような「イノベーション事業」を目指した国からの支援はありませんが、臨床や基礎研究には個々の研究者が外部資金を獲得して頑張っておられます。私の希望は、本センターが中心になって、糖尿病に関する新産業が徳島県をはじめ全国に展開され、事業の成果が社会に還元されることです。それが、これまでの知的クラスター事業から始まる糖尿病・研究開発センターの到達点になるのではないかと考えています。

最後になりますが、本センターがますます発展することを祈念しております。

## 設立10周年に寄せて

地域イノベーション戦略支援プログラム 研究代表  
濱尾 重忠



「徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター」が設立10周年を迎えられました。この10年間を振り返りますと、本当に感慨深いものがあります。そしてこの間ご苦労されたセンター長の松本教授始、松久教授、親泊教授を始め関係者の皆様方に心から敬意を表します。

本センターの設立は、平成21年に文部科学省の予算を獲得して産学官で始めた「知的クラスター創生事業」が切っ掛けであります。

徳島県は、糖尿病による死亡率が全国1というワースト記録が長く続いていて、徳島県は糖尿病の克服に県をあげて取り組んでいました。従って「知的クラスター創生事業」の基本テーマは当然「糖尿病」でありました。

本事業が採択になり、関係者による以下の体制作りがスピーディに実施されました。

- (1) 糖尿病に関する人材の国内外からの招聘
- (2) 研究のプラットフォームとなる「徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター」の設立
- (3) 徳島大学病院での「糖尿病外来」の設置
- (4) 産学官の総力挙げての推進体制の整備

「徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター」は世界に類を見ない組織として、糖尿病臨床部門と研究開発部門に多くの研究者が関与し糖尿病に関する研究開発活動が始まったのです。糖尿病臨床部門は松久教授が、糖尿病研究開発部門には親泊教授が部門長に就任されました。国内外から招聘された多くの研究者が「糖尿病」をテーマに活発な活動が展開されました。

そして「知的クラスター創生事業」の5年間の終了した後更に徳島県は文部科学省による「地域イノベーション事業」にも高評価で採択されました。テーマは当然同じ「糖尿病」でありました。

新事業でも「徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター」が事業の推進の中心を担いました。

「知的クラスター創生事業」「地域イノベーション事業」の10年間の成果は素晴らしいものであります。

- (1) 人材の育成
- (2) 糖尿病関連商品・サービスの創出
- (3) ベンチャー企業の設立
- (4) 徳島県の医療機関の地域連携ネットワークの設置
- (5) 糖尿病に関する県民の意識・知識の向上

私は、この10年間役不足ながら、両事業のプロジェクトリーダーを務めさせていただきました。本当に充実した時間を多くの関係者と送らせて頂き感謝・感謝です。

今後「徳島県糖尿病臨床・研究開発センター」の益々の発展を心より祈念いたします。





## 開設10周年に寄せて

徳島大学先端酵素学研究所 所長  
片桐 豊雅

糖尿病臨床・研究開発センター開設10周年を心より慶び申し上げます。糖尿病はいまや国民病となり、40歳以上の3人に一人は糖尿病もしくはその予備軍であると言われています。特に、徳島県健康問題の最優先にあげられることから、徳島大学としても、貴センターの設立は必要不可欠でありました。私が徳島大学の旧疾患ゲノム研究センターに教授として赴任したのが2008年で、その後まもなく貴センターが創立されましたことから、貴センターが目的に掲げている地域医療への貢献はもちろんのこと、学内外とのグローバルな連携に基づく先進的な糖尿病研究開発から、臨床へつなげるトランスレーショナルリサーチへの展開・推進において、文部科学省の地域イノベーション戦略支援プログラム、徳島地域医療クラスターでの研究開発における高評価、多くの研究論文成果の発表など、この10年間着実に成果を上げていることを間近で拝見しております。

2016年4月に糖尿病臨床・研究開発センターは、私が所属していた疾患プロテオゲノム研究センター、疾患酵素学研究センター、藤井節郎記念医科学センターとに統合され、酵素学研究の伝統と先端基礎医科学研究の融合を通じた国際的成果を推進する「先端酵素学研究所」として新たにスタートしました。そして、今年度からは、先端酵素学研究所は、より先鋭的な医科学研究の発展を目指すことを目的に、酵素学研究拠点としての先導的な研究成果を基盤に病態解明と医療応用を目指す「基幹研究部門」と、慢性炎症研究を柱として新たな学術領域の創出と牽引を目指す「重点研究部門」の2部門に再編成しました。糖尿病は慢性炎症を基盤とする疾患の代表格であり、この疾患

の臨床開発研究をこれまで同様に進め、展開していくことは先端酵素学研究所の最優先課題でもあります。私は今年度より研究所長を拝命し、この命題を達成すべく貴センターと協力して微力を尽す所存です。

はじめの10年間という創生期を過ぎ、今後は異なった様々な課題にも直面することになるかとは思いますが、新型コロナウイルス感染の流行により、医療そのもののあり方の変革が必須となっており、“withコロナ、postコロナ”時代を見据えた新たな体制作りが貴センターを含めた研究所自体において不可欠になってきています。先端酵素学研究所としても、この背景のもと、貴センターの発展において全面的に支援・協力することはもちろんのことですが、次の新たな10年が貴センターにとって豊かな実りをもたらすことを心より祈念しております。

## 超高感酵素免疫測定法の開発と糖尿病研究への関わり

愛媛大学 客員教授  
(前徳島文理大学 健康科学研究所 所長)  
橋田 誠一



糖尿病臨床・研究開発センター開設10周年を迎えられ、心よりお慶びを申し上げます。

YalowとBersonのインスリンのラジオイムノアッセイ(RIA)の開発以来、糖尿病研究は飛躍的に進展しました。以降、臨床ではホルモンなどの微量物質の測定に広くRIAが使われるようになり、内分泌学の発展に大きく貢献しました。

私は、酵素免疫測定法(EIA)の開発に携わって40年になりますが、EIAに出会ったのは、勝沼信彦教授(徳島大学酵素研究施設 酵素化学講座)の元での大学院の頃でした。当時のEIA(ELISA)の感度はかなり低く、もっぱら基礎研究での使用に留まり、現在の様にRIAに代わって広く臨床に用いられるとは想像もできませんでした。

石川榮治教授(宮崎医科大学化学講座)には、EIAの高感度化のご指導を頂きました。80年代には、現在のELISAの基礎となる開発を行い、RIAでは測定できなかった多くの低濃度ホルモンの測定を可能としました。また、この頃から、インスリンの高感度測定法や膵島関連自己抗体検出法の開発などの糖尿病関連の研究に取り組み始めました。その当時は抗体や抗原の市販品は少なく、良いものは自前で調達するのが一般的でした。抗インスリン抗体は、モルモット由来の抗体が性能よく、今も同じですが、実は、カピバラが経験上最も良い抗体を産生してくれました。今は動物園で見かけるだけですが、当時は湿地帯(戦前に食料目的で飼育されていたものが野生化)にも生息していましたので、良い抗血清を採取できました。自己抗体研究でも同様に、抗体測定のための抗原は自前で調製が必要でした。しかし、純度の高い抗原の調製はうまくいかず、20年近い時を必要としました。

その後、RIAの1万倍、ELISAの100倍以上高感度の免疫複合体転移酵素免疫測定法(ICT-EIA)を開発し、初めて1 zeptomole (10<sup>-21</sup>mol, 600分子)の抗原測定を可能としました。この方法は抗原分子だけではなく、抗体分子も共通のシステムで高感度に検出することを可能としました。少し余談になりますが、そこで、問題となっていましたHIV-1感染の早期検出のための研究を始めました。その当時は振り返りますと、現在の

COVID-19禍と同様に、得体の知れない不安があり、かなりの覚悟を持って研究に臨んだ記憶があります。幸い、HIV-1抗原や抗体個々の超高感度検出法に加え、両者の同時検出法も開発できましたので、感染から検出までのウインドウ期間が最も短い検出法が出来上がりました。

徳島文理大学(勝沼信彦学長兼健康科学研究所長)では、蛭名洋介教授(徳島大学分子酵素学研究センター長)との「インスリン受容体αの高感度測定法の開発」や大澤春彦教授(愛媛大学 糖尿病内科講座)との「レジチンの高感度測定法の開発」の共同研究を行い、これらの高感度測定法が出来上がりました。

時期を同じくして、徳島では「糖尿病の予防と治療に関するクラスターを形成し、世界のセンターを目指した戦略」を展開しており、1)糖尿病の徳島知的クラスター創世事業、2)重点地域研究開発推進プログラム(育成研究)、3)地域イノベーション戦略支援プログラム、4)徳島 健康・医療クラスター形成事業などが順次展開されておりました。私もこれらの研究チームに加えて頂き、糖尿病研究に役立つ超高感度測定法の開発を続けてきました。最近、先端酵素学研究所 糖尿病臨床・研究開発センター(センター長 松久宗英教授、船木真理特任教授)と共同で「膵β細胞をまもる研究:膵島関連自己抗体の高感度検出による膵障害機構の解析と判定への応用」の研究が始まり、現在も進行中です。そして、これらの研究を通して、ICT-EIA法の全自動測定機器(HI-1000, シスメックス社)やキットも上市することができました。

振り返ってみれば、EIAの開発初期から現在に到るまで、EIAの高感度化を通して糖尿病関連の研究に関わってきた感があります。まだまだ最終型には至っておりませんが、高感度測定法や高感度自動機器により、少しでも糖尿病研究の発展に寄与できれば願っております。

最後になりますが、糖尿病臨床・研究開発センターが多くの研究者の集う場となり、さらなる進化を遂げられますことを祈っております。





## 私の研究人生と糖尿病研究

阿南医療センター 院長  
玉置 俊晃

糖尿病診療や研究に全く関係していなかった私が、何故、肥満研究プロジェクトに参加し、平成21年に開設された糖尿病臨床・開発研究センター（DTRC）のメンバーになったのか？記憶が曖昧な部分も多いが、記憶を手繰り寄せながらDTRC開設当時の思い出を書き残しておこうと思った。

私は糖尿病性腎症の血液透析患者さんのお世話をする機会があったが、糖尿病患者さんを診察することはなかった。基礎医学時代は腎臓薬理と循環器薬理を専門としており、糖尿病の研究に携わったことはなかった。平成16年であったと思うが、冬のある日の夕方に、徳島県の方が私の研究室を訪問してきた。知的クラスター創成事業「肥満研究プロジェクト」を始めたが、糖尿病の血管障害の研究者がいないので参加して欲しいとの要請であった。確かに、私は腎微小循環調節機序解明で細動脈レベルでの研究をしており、酸化ストレスと血管障害の研究もしていた。それなりの研究費がいただけるので、研究内容を真剣に考えずにお引き受けした。

第二期の知的クラスター事業にも挑戦することになり、徳島県の担当者も一新された。時の民主党政権の「仕分け作業」の名のもとに知的クラスター事業は廃止の運命かと思われたが、中央省庁のお役人の努力で、知的クラスター事業は不死鳥のごとく蘇った。平成21年度から始まった第二期知的クラスター事業が、実りある研究を展開して人材育成を行うために開設されたのが「糖尿病臨床・開発研究センター」であった。著明な糖尿病研究者を招待して講演会を開催し、講演会が終わればメンバー皆で飲みに行き楽しい一時を過ごした。

また、アジア型の糖尿病を研究するために「アジア糖尿病フォーラム徳島」を開催して、中国にも視察に出かけた。長沙、南京、青島を訪問して、中国の糖尿病研究者から大歓迎を受けたことも楽しい思い出である。

## 徳島大学 先端酵素学研究所 糖尿病臨床・研究開発センター 10周年に寄せて

愛知県がんセンター研究所 分子遺伝学分野  
愛知県がんセンター リスク評価センター・がんゲノム医療センター  
井本 逸勢



徳島大学糖尿病臨床・研究開発センターが、このたび開設10周年を迎えられましたこと、誠におめでとうございませす。センターの今日のご発展を思い、心よりお慶び申し上げます。

私は、徳島大学において医歯薬学研究部人類遺伝学分野の教授として2010年から2018年まで在籍し、この間2012年に糖尿病臨床・研究開発センターの遺伝情報解析分野長（併任）を拝命し、2018年4月に現在の愛知県がんセンターに移るまで、たいへんお世話になりました。2016年4月より大学副理事として研究支援を担当していたことから、糖尿病臨床・研究開発センターのコアメンバーが参加する、とくしま「健幸」イノベーション推進協議会の研究統括の重責も担わせていただきました。私自身の専門が糖尿病でなく糖尿病臨床・研究開発センターでは主にゲノム解析支援の立場にありましたが、コアメンバーの先生方の研究とその産業や医療応用におけるご活躍を間近で拝見し、常に感心しておりました。

現在、私自身はがんの臨床と研究に専念する立場にあり、大学のように超最先端の研究的医療を行う施設ではない県立のがん専門病院において、いかに高度で良質な予防から共生までを網羅する総合的ながん医療を届けるかに腐心する毎日を送っています。特に最近話題となるがん

ゲノム医療の臨床実装に第一線で関わっており、研究所を含めたオール愛知県がんセンター体制を作ることが、これまでになく視点からの診療科や職種横断的ながんゲノム医療の提供には不可欠と考えて組織構築を行っています。基礎医学研究者が病院の組織造りに深く関わるということは、愛知県がんセンターにとってははじめてのことであると思われませんが、現在のがん医療の先端の部分とはえ保険医療であっても、それほど高度な内容を含み、一般の医師では扱いが難しい状況にあるとも考えられます。全国を見渡しても、院内の組織造りの結果として、全くといっていいほど有効にがんゲノム医療を動かせていない大学病院やがん専門病院もあるのが現実です。この辺りは、愛知県がんセンターの病院長の組織造りでのご英断の賜物ですが、私自身にとっては、徳島大学糖尿病臨床・研究開発センターにおいて分野や職種横断的な連携体制の構築やその効果的な運用を学ばせていただいたことが、貴重な経験として現在の仕事に活かされていると感じています。

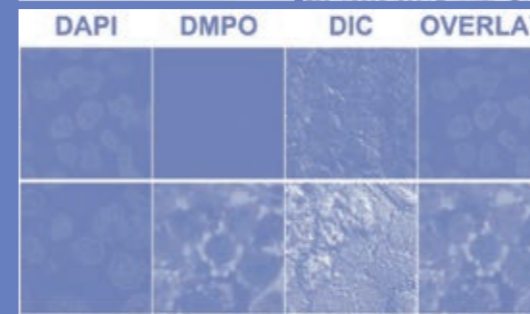
文末ではありますが、今後益々、地域はもちろん、日本全国、東アジア、そして世界に貢献する糖尿病臨床・研究開発センターとしてご発展されその存在感を高められることを祈念いたします。



## 第3章

### 研究室の歩みと展望

- 診療分野 (松久)
- 臨床研究分野 (船木)
- 地域医療推進分野 (栗飯原)
- 基礎研究分野 (親泊)
- 食品・栄養素研究分野 (阪上)
- 診断・測定法研究分野 (池田)
- 遺伝情報解析分野 (池本)



## 10周年に寄せて

福島県立医科大学  
糖尿病内分泌代謝内科学講座  
島袋 充生

徳島大学 先端酵素学研究所 糖尿病臨床・研究開発センターが、このたび開設10周年を迎えたとのこと、慶賀の至りであり、関係者の皆様に心よりお祝い申し上げます。糖尿病とその合併症・併発症が世界および我が国で課題となるなか、徳島の地で類例のない戦略的な体制を発足させ発展させてきたことに、野地澄晴学長、松久宗英 糖尿病臨床・研究開発センターをはじめとする関係者の皆様に心から敬意を表します。

糖尿病臨床・研究開発センターの目標として掲げられている「1.徳島大学病院での糖尿病診療の充実と県内各医療機関との医療連携の推進、2.学内外とのグローバル連携および部局横断連携に基づく先進的な糖尿病研究開発、3.卓越した基礎研究成果を臨床へつなげるトランスレーショナルリサーチの展開と臨床試験の推進、4.産学官連携推進を支援する知財活動、5.先進的医療を行う糖尿病関連医療人の人材育成」は壮大な目標に向けて、徳島大学のこれまで培ったきた糖尿病の基礎研究と臨床の伝統を礎(いしずえ)に、糖尿病臨床・研究開発センターの皆様力が融合して、大きな果実を实らせたと思います。

私は、平成28年4月1日に、同センターの病態・治療研究分野長(心臓血管病態医学分野 特任教授併任)に就任し、平成28年8月31日まで在籍いたしておりました。在籍期間が短かったのですが、徳島大学に赴任した平成23年3月より、現在も糖尿病臨床・研究開発センターの中核を占める、松久宗英センター長、親泊 政一 教授、阪上 浩教授、船木真理特任教授、栗飯原賢一特任教授はじめ、松本俊夫 藤井節郎記念医科学センター顧問、玉置俊晃 阿南医療センター病院長、井本逸勢愛知県がんセンター研究所 分子遺伝学分野長など、多くの皆様と親交を深め、またご指導いただきました。この場を借りて改めて御礼申し上げます。

現在の私の赴任先である福島県立医科大学 糖尿病内分泌代謝内科学講座でも、徳島大学で教えていただいた基礎と臨床を癒合させ発展的に統一するという視座で精進してまいりたいと思います。

徳島大学 先端酵素学研究所 糖尿病臨床・研究開発センター並びに関係者の皆様のさらなるご発展を祈念して筆を置きたいと思います。



# 診療分野

Department of Therapeutics

松久宗英

診療分野は2010年センター設立時からセンター運営の役割を担ってきた。診療分野はセンター長である松久宗英が併任しており、糖尿病の臨床研究から基礎研究、そしてそのトランスレーショナルリサーチを展開している。当分野では5つの臨床プロジェクトと基礎研究の両輪を推進してきた。

第一に徳島大学病院の内分泌代謝内科とアンチエイジング医療センターと協力して、先進性の高い糖尿病治療法を導入してきた。徳島大学の糖尿病診療レベルを国内トップレベルに引き上げ、多くの糖尿病専門医や糖尿病療養指導士を育成した。その結果、10年間で徳島大学病院から9名の専門医が誕生した。特に、センター開設以来、徳島大学病院及びその関連医療機関で1型糖尿病症例に積極的にインスリンポンプをはじめとする先進的療法が導入され、人口当たりその使用率は国内第一位である。その多数の症例の解析から、基礎インスリン比率が1日総インスリン必要量の28%程度であることを見出し(Diabetes Care 34:1089-90, 2011)、さらに各食事に対する追加インスリン必要量を1日総インスリン必要量から算出する方法を提唱できた(Diabetes Technol Ther 14:1077-80, 2012)。我々が開発したこれらのアルゴリズムと新しい食事療法(カーボカウント)は、わが国の1型糖尿病診療の標準的診療として日本糖尿病学会からテキスト化され、広く

浸透している。また、糖尿病症例の大多数を占める2型糖尿病の病態評価のために日機装社製人工膵臓(STG-55)を用いることでインスリン分泌能および抵抗性について高い精度で評価できる。この手法を用いて、地域医療推進分野の湯浅智之特任准教授とトランスレーショナルリサーチを行い、循環血中のインスリン受容体の意義を明らかにしている(Diabetologia 59:2711-2721, 2016)。さらに、本機器を用いた持続グルコースモニタリング(CGM)の精度評価を行い、その時間的課題を明確にして報告した(J Diabetes Sci Technol. 11:1096-1100, 2017)。

第二の臨床プロジェクトとして、徳島県全体の糖尿病診療の質の向上をめざしたInformation and Communication Technology (ICT)ネットワーク「徳島県糖尿病克服ネットワーク」を2012年に構築した。このネットワークは現在疾患の壁を超えた全県ネットワーク「阿波あいネット」に引き継がれ、徳島県の医療水準向上へ貢献している。さらに、このICT医療連携基盤による近未来医療を見据え、新しい医療ツールや活用方法の開発研究を行っている。

第三に糖尿病およびメタボリックシンドロームがわが国以上に深刻な中国との診療研究連携の推進をめざし、メディカルツーリズムとして先進的な糖尿病健診を開発実施している。両国間の様々な政治的問題がある中で、2010年から2019年にわたり53名に実施でき、その任を果たしている。

第四に高齢化が大きな問題となる糖尿病患者において、従来の網膜症や腎症といった細小血管症や動脈硬化症(大血管症)の合併に加え、認知症や骨粗鬆症、サルコペニアといった老年症候群が急増している。当研究室では、1型および2型糖尿病において、筋委縮が先行して筋力が低下するサルコペニアと同等に、筋力低下が先行するダイナペニアが特徴的であることを見出し、新しい糖尿病合併症であることを提唱している



研究室での様子

(J Diabetes Investig. 8:377-382, 2017 and 10:1332-1340, 2019)。現在は、糖尿病がダイナペニアとサルコペニアへ及ぼす影響を明らかにするため、多施設共同研究:Impact of Diabetes Mellitus on Dynapenia Study (iDIAMOND Study)を実施している。これらの成果を通じて、増加する高齢糖尿病症例の最適な糖尿病ケアを提案してゆく。

第五に徳島県は人工透析の人口当たりの症例数が全国最多である。その主要原因である糖尿病腎症への重症化予防対策は県にとっても喫緊の課題である。なかでも食塩摂取量や内臓脂肪面積が多い症例で、腎機能の急速低下が見られた。我々は糖尿病症例を対象に推定食塩摂取量と年間の腎機能変化(eGFR)との関連について調査を行い、食事療法を中心とした減塩と適正な体重管理の重要性について検証を行っている。また、糖尿病性腎症を合併する早期腎症マーカーの探索的検証も開始している。

一方、基礎研究ではヒト膵β細胞のインスリン遺伝子に含まれるすべてのCpGアイランドという配列において他の体細胞と異なり特異的に脱メチル化状態であることが知られている(PLoS One. 4: e6953, 2009)。循環血液中からこれらの配列を特異的に認識して検出することで膵β細胞の破壊を非侵襲的に評価する技術を当研究室で開発した。この方法によって1型糖尿病発症の予知、あるいは膵臓移植、膵島移植時の臓器あるいは組織傷害の評価が可能になるのみならず、ほぼすべての特定の臓器あるいは組織障害を検出する方法として利用が期待される。実際に血

管内皮細胞、脂肪細胞、筋細胞に特異的な遺伝子配列を検出する方法を、順次開発している。

以上のように臨床と研究のバランスの取れた研究室として、地域に向けて糖尿病対策をけん引し、世界に向けて優れた糖尿病研究を発信している。

また現在にいたるまで徳島産業振興機構、シスメックス、大塚製薬、日本水産、ウェルビー、日本ユニシス、アークレイらとともに研究に取り組み、研究成果の社会実装をめざした産官学連携を推進している。



2019年4月の研究室

診療分野はこれからも5つの臨床プロジェクトと基礎研究の両輪を継続、発展して糖尿病研究のトップリーダーとして基礎的検討からの新たな知見の発見、臨床での治療法の開発、最新医療の実践を通して徳島県の基礎研究力および糖尿病臨床力を高めることに貢献してゆく。



2016年7月の研究室



# 臨床研究分野

Department of Clinical Research

船木 真理

糖尿病は現在、日本のみならず、世界中で急増しつつあり、医療・保健の大きな課題となっている。とりわけ徳島県では、各都道府県間の糖尿病による死亡率の比較で、全国ワーストワンの状態にある。この糖尿病に関する徳島県の特異な状況の原因究明と解決を徳島県より受託されて平成19年10月に徳島大学病院に設置された糖尿病対策センターが、徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センターにその設立以来、臨床研究分野として参加している。

当グループは、メタボリックシンドロームや糖代謝異常の発症に焦点をあてた前向きコホート研究と、細胞周辺の微小環境の調節により、生体内における細胞機能を培養環境で再現させるを通じ、糖尿病などの代謝性疾患を含む疾患の病態解明や創薬、細胞治療への応用を見据えたメカノバイオロジー研究を行っている。

前向きコホート研究では、職種において被験者を募集し、2008年より毎年800人程度、2010年より毎年1400人

程度の集団を追跡している。被験者が勤労者であることから、ベースラインにおいて50歳以下の被験者が約8割であり、メタボリックシンドロームや糖代謝異常の発生過程を追跡する中で、それらの疾患の発症を予測するバイオマーカーの探索や、発症に関連する生活習慣の同定を主に目指している。この追跡研究から、男性で血清総アディポネクチン値が6.2μg/ml以下である場合、4年以内にメタボリックシンドロームを発症するリスクが高く、この数値が男性におけるメタボリックシンドローム発症を予測する基準値になることを報告した(PLoS One. 23;10(2): e0118373, 2015)。女性においてメタボリックシンドローム発症を予測する血清総アディポネクチンの基準値の設定は、当グループが追跡している集団では女性が少なく、また年齢層も若いことから、近畿大学医学部公衆衛生学教室、大阪医科大学衛生学・公衆衛生学教室の行っているJPOS研究との共同研究を通じて行った。これらの成果を徳島大学発ベンチャー企業であるメカノジェニック株式会社に技術移転し、

同社による事業化を通じて地域におけるメタボ対策が始まっている。生活習慣についても、メタボリックシンドロームの有無に関連する身体活動を報告し(糖尿病, 56巻, 9号, 637-645頁, 2013年)、さらにメタボリックシンドローム発症に関連する食習慣の解析を行っている。またこのコホート研究は、学内外の研究室及び企業との共同研究を通じ、健常者或は非糖尿病患者に関する追跡データを採取するプラットフォームとしても機能している(J Med Invest. 61(1.2):28-34, 2014, J Med Invest. 65(1.2):74-80,

明には不十分な実験系になってしまう。筋細胞や肝細胞などの接着細胞は、ホルモンなどの液性因子のみならず、細胞周囲の細胞外基質との接触も通じて自らが置かれた環境を認識し、応答する。昨今の研究により、細胞外基質の生化学的な特性(コラーゲンやラミニンといった細胞外基質の種類など)のみならず、硬度などの物理的性質をも細胞は認識し、細胞機能を調節することが知られるようになった。このような知見を研究し利用するメカノバイオロジーの技術を用い、当グループでは細胞周辺の微小環境の物理的特性と生化学的特性を生体内における条件に類似させることで、複数の種類の細胞において生体内における細胞機能を生体外の培養環境でも再現に成功している。3T3-L1脂肪細胞が周辺の基質の硬度と基質濃度に反応することを報告し(FEBS Lett 584(19):4145-50, 2010)、またINS1膵β細胞が基質の硬度に応じてインスリン産生とグルコース依存性インスリン分泌を変化させることを報告した(J Tissue Eng Regen Med. 11(1):58-65, 2017)。また心筋組織の硬度を再現したゲル上において、初代培養心筋細胞が高血糖下におけるミトコンドリア障害とインスリン抵抗性を再現できた(PLoS One. 23;13(8):e0201891, 2018)。さらに間葉系幹細胞が骨髄や脂肪組織の硬度を模したゲルで休眠状態となる(Tissue Eng Part A. 15(1):147-54, 2009)が、この休眠状態の間葉系幹細胞を用いた細胞治療の実現に向け、研究を続けている。

当グループでは産学官連携を積極的に進め、研究成果の論文化と知財化を行い、研究成果の社会実装に取り組んでいく中で徳島の糖尿病克服に貢献したいと考えている。



コホート研究の風景

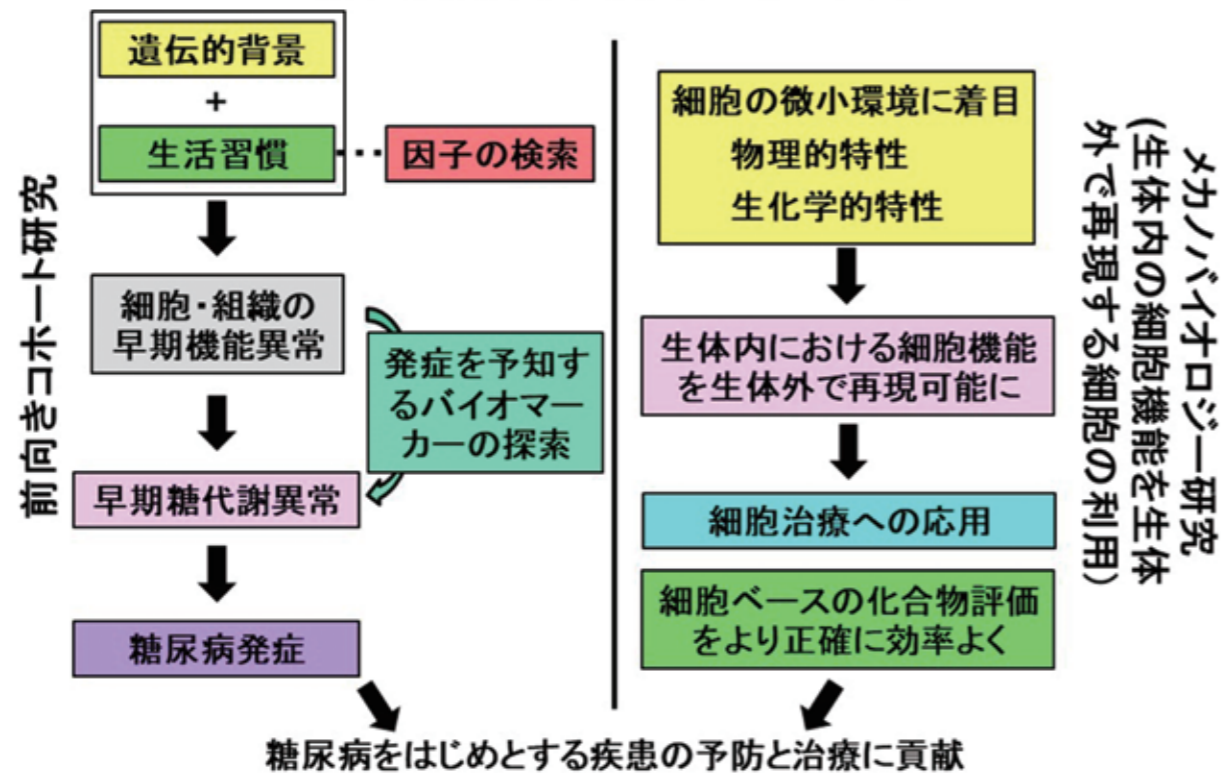
2018, Asia Pac J Clin Nutr. 28(4):857-869, 2019など)。

細胞を用いた研究や臨床応用の場面で遭遇する大きな課題の一つは、細胞がヒトや動物の体内で発揮している機能を人工的に再現することは必ずしも容易ではないことである。例えば初代培養心筋細胞を培養用のディッシュに蒔いて体外環境で培養すると、元来持っていたサルコメア構造が失われ、心筋組織における心筋細胞の病態生理の解



研究室での風景

## 臨床研究分野の研究ポートフォリオ





# 地域医療推進分野

Department of Community Medicine

栗飯原 賢一

徳島大学大学院医歯薬学研究所 実践地域診療・医科学分野(寄附講座)

[旧 糖尿病・代謝疾患治療医学分野(寄附講座)]

## 1. 糖尿病・代謝疾患治療医学分野(寄附講座)の発足と活動概要

本寄附講座の前身組織である徳島大学大学院医歯薬学研究所 糖尿病・代謝疾患治療医学分野(寄附講座)は、徳島大学と緊密に連携し、阿南地域医療の支援・実践や研究活動を介した社会貢献、糖尿病・代謝疾患専門診療を担う人材育成を行うことを目的として、2015年11月1日付で創設されました。徳島大学大学院医歯薬学研究所 血液・内分泌代謝内科学教室、徳島大学病院 糖尿病対策センター、徳島大学 糖尿病臨床・研究開発センターとも有機的な連携と相互協力を行いながら、生活習慣病予防と合併症の早期発見・早期介入に邁進し、阿南地域住民はじめ徳島県民の健康増進に貢献することを目標として活動してきました。

## 2. 医学教育について

### (1) 卒前教育

徳島大学医学部臨床・クラークシップにおける地域医療学実習として、リハビリ病棟での理学療法士や言語聴覚士の指導による実習・訪問看護同行などの他の医療施設では体験出来ない実習を行ってきました。しかしながら2020年10月現在の時点では、新型コロナウイルス感染症流行の影響を受け、現地での学生実習ができない状況であり、動画を介したりリモートでのバーチャル地域医療学実習を行っています。

### (2) 卒後教育

初期研修医の糖尿病・代謝疾患領域の教育や臨床指導を大学病院および阿南医療センター病院において実施してきました。また大学病院での内分泌・代謝内科の診療科カンファレンスおよび臨床討論会にも参加し、研修医教育のサポートを行っています。

## 3. 研究面について

本講座では、徳島大学病院と阿南医療センターの診療を通じて、効果的な糖尿病・代謝疾患診療の推進に加えて、基礎および臨床面での病態解明と治療の開発研究を行うことを大きな使命としています。

### (1) 生活習慣病モデル動物の解析や臨床サンプルを用いたバイオマーカー解析により、糖尿病・代謝疾患病態および血管合併症の発症機序解明

#### ① 妊娠経過における可溶性インスリン受容体の意義

我々は妊娠の進行に伴い母体血中の可溶性インスリン受容体量は増加していること、性ホルモンがインスリン受容体の切断を促進し、インスリンシグナルを負に調節することを見出すとともに、その分子機構を明らかにしてきました。研究成果の一部は学会発表を行い、現在投稿準備中です。

#### ② 糖尿病性腎症におけるヘパリン・コファクターIIの意義

これまで我々が、動脈硬化症やインスリン抵抗性などの代謝循環器病に密接に関わる因子として研究を進めてきたセリンプロテアーゼインヒビターのヘパリン・コファクターIIが(J Atheroscler Thromb. 2017;24:1215-1230. J Biol Chem. 2012;287:34256-63. Hypertension. 2010;56:430-6. J Clin Invest. 2007;117:1514-26. Circulation. 2004;109:481-6.)、アルブミン尿の増加抑制に働く可能性を見出しました。現在症例数は300例程度に達し、投稿準備中です。

#### ③ 肥満関連腎臓病とオートファジーの連関

我々は、自然免疫担当細胞におけるオートファジーは、脂肪酸負荷による尿細管障害を和らげる役割を果たしていることを見出してきました。また、尿細管障害マウスの腎組織・尿についてプロテオミクスを行い、複数の障害マーカーや自然免疫担当細胞が放出する炎症性タンパク質の上昇を確認しています。

### (2) 生活習慣病患者における早期動脈硬化病変の検出と治療介入の効果検証

血管内皮機能検査(FMD)の積極的な導入を行い、FMDの正常化を目指した病態解析やスタチンをはじめとす

る治療効果の機序解明(J Atheroscler Thromb. 2018;25:65-80.)や治療法の開発を目指しています。FMD検査の結果を患者個々の診療にフィードバックすることで、特に生活習慣是正に活用しています。

## 4. 実践地域診療・医科学分野(寄附講座)の発足

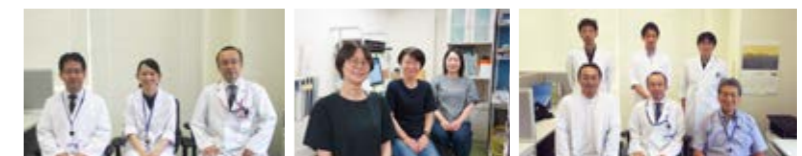
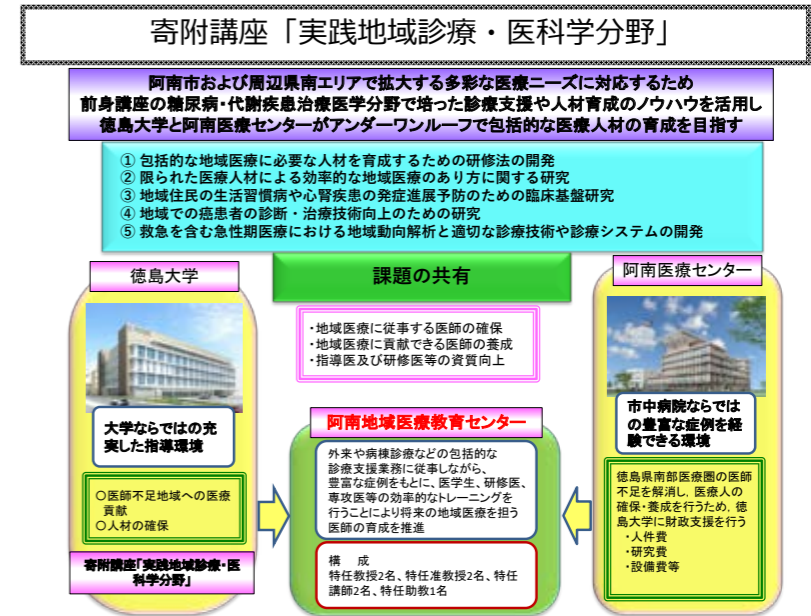
近年、阿南市を含む周辺の徳島県南部医療圏での診療ニーズは多面的かつ高度化しており、単一診療科目では、地域住民の健康寿命延長をめざした研究・診療活動が困難なってきました。

そこで、2020年4月に実践地域診療・医科学分野が創設され、支援診療科目とスタッフを拡充し、糖尿病などの生活習慣病・循環器疾患・血液疾患・消化器疾患・乳腺および甲状腺疾患に関して、阿南医療センターでの外来診療や病棟診療などの包括的な総合診療支援業務を開始しています。2020年8月現在の現行スタッフは、糖尿病・内分泌代謝学 特任教授 栗飯原賢一、特任准教授 湯浅智之、特任准教授 乙田敏城、循環器不整脈学 特任教授 添木武、血液内科学 特任講師 中村信元、消化器内科学 特任講師 谷口達哉、胸部分泌腫瘍外科学 特任助教 青山万理子、技術補佐員 上元良子、関根明子です。また同センター内に開設された阿南地域医療教育センターを拠点として、将来の地域医療を担う若手医師育成や、臨床研究の推進を活動目標としています。具体的な研究テーマ概要としては以下の通りです。

- (1) 包括的な地域医療に必要な人材を育成するための研修方法の開発
- (2) 限られた医療人材による効率的な地域医療のあり方に関する研究

- (3) 地域住民の生活習慣病や心腎疾患の発症進展予防のための臨床基盤研究
- (4) 地域での癌患者の診断・治療技術向上のための研究
- (5) 救急を含む急性期医療における地域動向解析と適切な診療技術や診療システムの開発

今後も糖尿病臨床・研究開発センターはじめ、関連の多領域講座と連携し、阿南地域の診療の充実と研究の発展に向けて日々邁進していきたいと考えています。





# 基礎研究分野

Department of Molecular Physiology

親 泊 政 一

基礎研究分野は2010年に、疾患プロテオゲノム研究センターの生体機能分野と併任する形で、センター設立時から参画してきた。トランスオミクス解析手法を駆使して糖尿病とその合併症の分子メカニズムを明らかにすることで、最終的に臨床で役立つ基礎研究を目指している。具体的には、小胞体ストレスに着目した糖尿病やその合併症の発症機序研究と、小胞体ストレスを解消する薬剤や小胞体ストレス応答を制御する薬剤の開発による新たな治療法開発などに取り組んできた。

## 1) 小胞体ストレス応答による代謝制御メカニズムの解明

インスリンなどの分泌タンパク質やインスリンレセプターなどの膜タンパク質は必ず小胞体で合成され、小胞体でのタンパク質の折り畳み不全すなわち小胞体ストレスに適応できなければ、糖尿病をはじめとした様々な病気になることがわかっている。小胞体ストレスでは、PERK経路、IRE1経路、ATF6経路の3つが活性化するが、我々はPERK経路による代謝制御を明らかにするために、他の2つの経路を活性化させずに、PERK経路のみを活性化できるFv2E-PERKシステムを構築して、肝臓や骨格筋、脂肪組織など、臓器特異的な代謝調節機構の解明に取り組んだ。Fv2E-PERKを臓器特異的に発現するマウスを作製し、網羅的な遺伝子発現解析から、PERKの活性化によって、肝臓では転写因子C/EBPファミリーを介した糖・脂質代謝制御 (Cell Metab. 7, 520-532, 2008) が、骨格筋ではFGF21を介したエネルギー代謝制御 (FASEB J. 30, 798-812, 2016) が、さらに脂肪ではGDF15を介した食

欲制御 (現在投稿中) が存在することを、新たに見出すことができた。これらにより、従来知られていた細胞内シグナル伝達による細胞自律的な代謝調節以外に、FGF21やGDF15などを介した臓器連関による代謝調節機構を非古典的な小胞体ストレス応答として提唱している。

活性化したPERKにより翻訳開始因子eIF2 $\alpha$ がリン酸化されるが、小胞体ストレス以外にも、アミノ酸飢餓や酸化ストレス、ウイルス感染などさまざまなストレス条件でeIF2 $\alpha$ がリン酸化される。我々はゲノム編集によりeIF2 $\alpha$ キナーゼとして、PERK、GCN2、HRI、PKRの4つしかないことを証明した。実際に脂肪肝では小胞体ストレスを含めた様々なストレスが惹起されるが、肝臓でのeIF2 $\alpha$ のリン酸化制御により脂肪肝の発症を抑制できることなども見いだした (JBC 286, 36163-36170, 2011, Hepatology. 61, 1343-1356, 2011)。

また慢性炎症は、糖尿病での合併症などの病因として広く知られているが、小胞体ストレスとの関係はあまり明確ではなかった。小胞体ストレスでのアポトーシス誘導因子として知られるCHOPのノックアウトマウスの解析から、動脈硬化病変の形成にCHOPが関与していること (Circulation. 124, 830-839, 2011) やインスリン抵抗性を惹起する脂肪組織でのマクロファージの活性化にCHOPが関与すること (Cell Rep. 18, 2045-2057, 2017)、さらにPERK経路やIRE1経路の活性化は細胞内代謝変化とも連関して免疫応答を制御する樹状細胞でのIL-6やIL-23などの産生を増加させることも見出す事ができた (Cell. 177, 1201-1216. e19, 2019)。



2019年4月の研究室



研究室での様子

## 2) 糖尿病研究解析プラットフォームの提供

糖尿病臨床・研究開発センターでは、センターの研究室が持つ研究解析技術を、学内で利用できる研究解析プラットフォームとして整備して活用を推進してきた。基礎研究分野も積極的に提供に取り組み、臨床研究分野や地域医療推進分野との共同研究成果として論文発表できた (J Cell Physiol. 230, 732-742, 2015, J Atheroscler Thromb. 24, 1215-1230, 2017)。さらにプラットフォームの活用は学内に留まらず、国内や海外の研究グループも利用があった。その活用による共同研究成果として、脂肪組織でのエネルギー代謝制御に関する研究を発表することができた (Life Sci Alliance. 3, e201900576, 2020, Cell Rep. 25, 1193-1203, 2018, Nat Commun. 8, 2079, 2017)。

## 3) 糖尿病治療薬など創薬開発

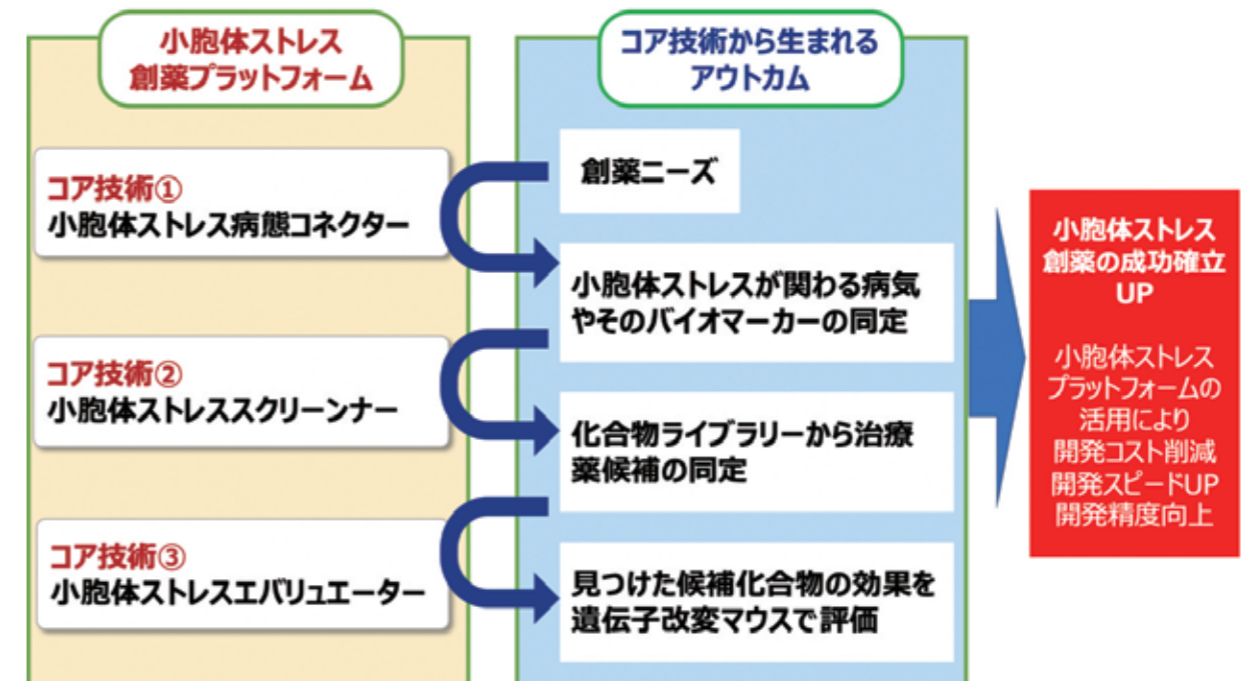
病態機構を明らかにするだけでなく、小胞体ストレス制御による疾患克服を目指して、小胞体ストレス創薬研究にも取り組んできた。新薬の創出は莫大な時間と労力を要する

が、地域イノベーション戦略支援プログラムの支援を受けて、開発コストを削減し、開発スピードと成功確率を向上させるための小胞体ストレス創薬プラットフォームの構築を進めてきた。

これまでに、20万種以上の化合物ライブラリーから小胞体ストレスを緩和する化学シャペロン作用を持つ化合物の同定にも成功した (eLife 8, e43302, 2019)。これまでに、食品由来成分による化学シャペロン作用の解明 (Diabetes 61, 3084-3093, 2012) など糖尿病関連の発見以外にも、癌やウイルス感染症の治療薬シーズの発見にも貢献できた (Blood Adv. 3, 4215-4227, 2019, Blood Adv. 4, 1845-1858, 2020)。また現在にいたるまでに、国内・国外の製薬企業と創薬研究を推進している。特に、2017年には大学発の創薬技術により創薬開発をさらに推進するために、「小胞体ストレス研究所株式会社」を設立して、創薬開発を行っている。

基礎研究分野はこれからも小胞体ストレス研究を中心とした研究のハブとなり、最終的に臨床で役立つさらなる糖尿病研究成果を挙げていきたいと考えている。

## 大学発のコア技術で拓く創薬開発





# 食品・栄養素研究分野

Department of Food and Nutrition Function, and Drug Development

阪上 浩

食品・栄養素研究分野(旧食品・薬品素材研究分野)は、徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野(玉置俊晃教授、池田康将教授)から引き続いて代謝栄養学分野が、その役割を担ってきた。代謝栄養学分野教授である阪上浩が食品・栄養素研究分野長を併任しており、代謝栄養学分野の堤理恵講師、黒田雅士助教や大学院生、学内外の共同研究者の皆様と共に、以下の課題に取り組んだ(写真:2019年春、代謝栄養学分野教官と大学院生)。



## 1) 地域特産物に含まれる機能性成分の分析・抽出法・品質安定化技術の確立及び地域食材を用いた抗肥満・血糖上昇抑制食品の開発や肥満および糖尿病を克服するための医薬品素材の開発研究

県内外の企業より多くの共同研究・受託研究を受けており、食品の機能性の検討や、新しい商品開発への貢献も行なっている。特に徳島県産香酸柑橘類事業化として、徳島の香酸柑橘類がもつ新しい可能性を探査し、柚子やスダチのみでなく、だいたいと柚子の自然交配種として知られている、ゆこう(柚香)に腸内細菌叢のバランスを改善し、口臭物質の減少などの機能性を見出した(国際特許出願)。ゆこう果汁には抗菌性や静菌性のみでなく、肥満抑制効果も見出しており、現在有効成分の同定を試みている。このような活動を通じて、高齢化や過疎化などの社会的な問題に取り組むプロジェクトとして、徳島クワトロシトラス(<https://4citrus.com>)を立ち上げ活動を展開している。また、動脈硬化の発症における摂取脂肪酸の組成に着目し、オメガ-3脂肪酸とは異なる新たな機能を有する脂肪酸を同定できたことから、臨床介入研究に取り組み、その医薬品素材の可能性を実証してきた(論文投稿中)。

## 2) 様々な代謝物を網羅的に解析しようとするメタボローム解析による生活習慣病や肥満症の原因の特定と早期診断マーカーの探索

糖やアミノ酸、脂肪酸、ポリフェノールなどの代謝産物を網羅的に解析するメタボローム解析技術を駆使し、各種病態マウスやヒトサンプルから疾患の早期マーカーに予後因子になるような代謝物の同定を試みている。一例を挙げると、ある種のアミノ酸が重症患者の予後因子になることなどを見出している(投稿準備中)。

## 3) PET-CTを用いたインスリン抵抗性評価法確立(研究クラスター1803009)

PET-CTを用いたサルコペニアの画期的診断法の開発を目指した研究に取り組んでいるが、PET-CTなどを用いた筋のイメージング研究と同時に、イメージング技術を用いた骨格筋のインスリン抵抗性評価法を確立し(Biochem Biophys Res Commun. 528: 499-505, 2020)、糖尿病研究解析プラットフォームを通して広く学内に展開している。

## 4) 栄養素研究の新たなモデル動物として遺伝子改変メダカの作製

小型魚類の中でも全ゲノム配列が解明され近交系が確立し、遺伝学的研究が可能であるメダカを用いて、食品や医薬品の機能を評価するための遺伝子改変メダカを作出して、味覚スクリーニングモデルを確立した。今後は生活習慣病のスクリーニング系の確立を目指す。

## 5) エネルギー代謝を制御する新たな遺伝子の探索と同定

マウスの発現遺伝子の網羅的解析から、エネルギー代謝を制御する新たな転写因子を同定した(PLoS One. 15:e0233390, 2020)。さらにはメタボローム解析を加えて肥満時のエネルギー代謝調節機構の解明や高運動能指向性SPORTSラットを用いて、エネルギー代謝や糖尿病発症における運動の意義の解明に取り組んでいる(Peptides.7: 12-19, 2017など)。

臨床栄養学の分野では、以下の課題に取り組んでいる。

## 6) 外来化学療法室の栄養サポート

当院における栄養サポートチームは、これまで入院患者のみを対象としてきたが、外来患者にも栄養サポートを必要としている患者が多いことをうけて、医科栄養学科教員及び大学院生を中心に外来化学療法室の患者に対して栄養サポート(週5日対応の栄養相談の実施と週1回栄養サポートカンファレンスの実施)を2016年7月1日から開始した。2020年5月に徳島大学病院の栄養部がその業務を引き継ぎ、代謝栄養学分野が担っていたサポート業務は、発展的に解消した。

## 7) がん治療の味覚異常に対する支持療法の開発(研究クラスター1703005)

がん患者の化学放射線治療における副作用の1つである味覚障害は、患者の栄養状態を悪化させる一因となるが、その発生メカニズムや対処法は十分に解明されてこなかった。化学療法における味覚障害には舌のうま味および甘味受容体であるT1R3遺伝子発現の減少が関係しており、この減少を抑制する「うま味」成分の活用により味覚障

害を改善できる可能性があることを見出した(論文作成中)。この業績により堤講師が2017年度の徳島県「県科学技術大賞」を受賞した(右:授賞式より)。研究開発された商品は大学発ベンチャーである株式会社イフリより上市される予定である。



## 8) ICUの早期栄養サポート

当分野では以前から徳島大学病院救急集中治療部とともにICUでの栄養管理を実践してきたが、2020年度の診療報酬改定で新設された早期栄養介入管理加算「特定集中治療室での栄養管理の評価」の算定に向け、救急集中治療部や栄養部の皆様と協力して新たなサポートチームを立ち上げ、引き続き徳島大学病院栄養部と協力してICUでの栄養サポート実践している。

## 9) 疾患サルコペニアの研究

サルコペニアにおける早期検出システムを確立し、さらにそのシステムを用いて栄養および運動の予防・治療効果を明らかにするため取り組んでいる。特に関節リウマチ患者のサルコペニア増悪因子として飽和脂肪酸摂取を明らかとした(論文投稿中)。また重症病態におけるICU-AWの筋萎縮マーカーとして尿中タイチンの意義を救急集中治療部の皆様との共同研究で明らかとした(Crit Care Med 48:1327-1333, 2020)。現在は慢性疾患のサルコペニア病態におけるタイチンの意義に関して検討を続けている。

## 10) スポーツ栄養や高齢者栄養に関する取り組み

スポーツ選手のパフォーマンス向上を目的に、栄養学・運動生理学・食品機能学などの科学的な根拠に基づいて、徳島県の高校野球部などで栄養サポートを実施し、また地域高齢者栄養にも取り組んでいる。



# 診断・測定法研究分野

Department of Diagnostics

池田 康 将

当分野は、2010年の糖尿病臨床・研究開発センター開設時から、薬理学分野の玉置俊晃教授(現名誉教授)が食品・薬品素材研究分野長に就任して運営を担ってきました。玉置教授の退職に伴い、池田が引き継ぎ、診断・測定法研究分野と名称を変更して現在に至っております。糖尿病とその合併症を克服するための医薬品素材開発や診断と測定につながる標的の探索を薬理学的観点から行っています。特に、酸化ストレスに注目して、それを制御可能な新しい医薬品素材として、食品由来成分ならびに生体必須微量栄養素の鉄に注目して、新しい治療法開発や創薬を目指しています。これまで以下の研究に取り組んできました。



2012年集合写真

## 1) 徳島名産スダチ果皮の活用

徳島県の糖尿病関連死亡率は1993年以来ワースト1位が続いており、その脱却が急務です。徳島県が全国生産の99%を占めるスダチは徳島の名産品の一つであり、主に果汁が使用され加工食品の原料としても広く用いられています。加工食品生産に伴う搾汁かすの大半は堆肥化処理され、有効活用が模索されていました。スダチ搾汁かすの生活習慣病予防・治療への利用を考え研究を行いました。

まず、スダチ搾汁かすから特殊な製法で作ったすだち乾燥果皮粉末(特開2007-77139)を生活習慣病モデルラットに投与したところ、血糖値上昇が有意に抑制され、また1年にわたり長期摂取させると有害事象なく、生存率が改善する結果が得られました。スダチ乾燥果皮の解析を行い、スダチ特有のいくつかの化合物に、血糖抑制効果ならびに

長寿遺伝子サーチュインを活性化物質が含まれていることを見出しました(特開2009-126799)。徳島県物産館との共同開発により、スダチ成分を含有する発泡入浴剤「すだちの香り」を産学連携による研究成果として製品化しました。また、2011年度には徳島大学病院において探索的臨床試験を実施し、中性脂肪が120mg/dL以上の対象者にスダチ乾燥果皮粉末を服用させたところ、体重、BMI、腹囲、中性脂肪が有意な低下を認め、スダチ成分の新たな可能性を見出しています。

スダチ果皮のさらなる解析を行い、スダチ芳香成分である特有のいくつかの揮発性成分を抽出し、そのうちの一つが糖尿病モデルラットの血糖上昇抑制効果を有していることを発見しました。これに加えて、揮発性成分およびその誘導体は中性脂肪低下作用も有していました。スダチの近縁種である、ユズの芳香成分と効果を比較したところ、スダチがユズに比べ有意に血糖上昇を抑制することを見出しました。スダチ果皮そのものだけに加えて、芳香成分にも糖尿病を含めた生活習慣病を改善する物質が含有されていることを明らかにしました。スダチ果皮由来成分の機能性を活かした革新的な健康食品、機能性表示農産物、機能性表示食品の開発や、農産物の新たな付加価値など、医福食農連携による健康維持・増進のための技術開発につながり、今後、新たな産業創出に結びつくことが期待できます。



KTT貿易株式会社製  
『スダチ果皮サプリ橘爽皮』  
＜健康補助食品＞



さくらサービス株式会社製  
『すだちの香り』  
＜パスタタブレット＞

## 2) 鉄と酸化ストレス

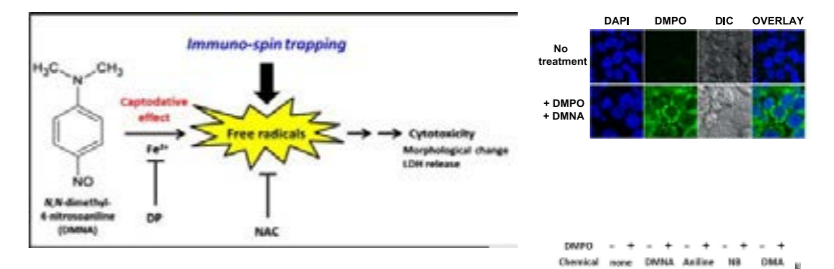
必須微量元素栄養素の「鉄」は生体内で最も多く存在しており生命機能維持に必須です。鉄に関連する疾患では、

鉄欠乏性貧血が多いことから鉄不足のほうに主に関心が持たれている一方で、鉄過剰はあまり関心が持たれていません。しかし、過剰な鉄はフェントン反応を介して酸化ストレスの原因になります。我々は、酸化ストレスにおける「鉄」の役割に注目して研究を行っています。

肥満・糖尿病やそれに合併する腎臓病、血管病など各種の疾患モデル動物を用いて、鉄除去による酸化ストレスとの関連・効果について検討しました。鉄除去薬・鉄摂取制限を用いた検討により、下肢虚血モデルにおけるAkt-eNOS活性化と虚血組織の酸化ストレス抑制を介した血管新生促進作用(Atherosclerosis 2011)、肥満・糖尿病モデルマウスにおける脂肪組織の酸化ストレス抑制作用による抗肥満・糖尿病作用(Am J Physiol Endocrinol Metab 2012)、腎臓酸化ストレスを抑制による糖尿病性腎臓病の進展抑制作用(Am J Physiol Renal Physiol 2013)、酸化ストレス抑制を介した抗腎臓線維化作用(PlosOne 2014)、タンパク負荷腎臓障害抑制作用(Sci Rep. 2017)を明らかにしました。また、過剰鉄によって、鉄の酸化ストレス—HIF-2αを介した腎臓エリスロポエチン発現の抑制(Lab Invest. 2017)、鉄過剰による酸化ストレス—Akt-FOXO3a-ユビキチンリガーゼE3活性化による骨格筋分解促進(J Trace Elem Med Bio. 2016)と酸化ストレスによるMAPKs抑制による骨格筋分化抑制(FASEB J 2019)など、鉄過剰が組織恒常性に悪影響することを見出しております。以上の結果から、非鉄蓄積性と考えられた疾患においても、鉄は酸化ストレスを介して病態に悪影響を与えている可能性があり、疾患によっては鉄摂取促進が病態悪化につながる可能性を見出しております。ただし、鉄キレート剤や鉄摂取制限は、非特異的な鉄除去のためどうしても鉄欠乏性貧血が生じてしまうために、どの細胞、組織において鉄が問題になっているかを特定して、特異的に鉄除去ができれば貧血なく鉄の酸化ストレスを抑制できます。マクロファージは、老化赤血球を貪食し鉄再利用を行っている鉄代謝が盛んな細胞であること、M1マクロファージは炎症促進・酸化ストレスに参与してい

ることからマクロファージに注目し、M1マクロファージは鉄保持タンパクフェリチン発現が増加することから、マクロファージ特異的フェリチン欠損(KO)マウスを作成して検討しました。KOマウスでは、マクロファージ鉄が半分減少しており、かつ貧血を呈していませんでした。これらのマウスを用いた高脂肪食負荷肥満糖尿病モデルでは、KOマウスで体重増加、脂肪肥大、脂肪組織の酸化ストレス・炎症性サイトカインの増加が抑制され、耐糖能とインスリン抵抗性の悪化も軽度でした。マクロファージ鉄制御による抗肥満・抗糖尿病効果を明らかとなり、マクロファージが鉄の酸化ストレス中心であることが示唆されました(Diabetologia. 2020)。これにより、マクロファージ特異的に鉄除去ができれば、貧血を起こさずに病態改善につながるため、鉄キレートのリソソーム抱合や、新規の鉄制御因子などによる、マクロファージ特異的に鉄除去可能な方法を検討しております。また、岐阜薬科大学との共同研究により、鉄イオンを直接標識できる蛍光プローブ(RhoNox-1®)を用いて病理組織でイオン化鉄と活性酸素種ヒドロキシラジカルの局在が一致していることから、Fenton反応が組織で実際に起っていることを明らかにしました(Lab Invest. 2017, Sci Rep 2017, FAEB J 2019)。また、イムノスピントラップ法による新規酸化ストレス検出法(Free Radic Biol Med. 2015)を開発し、それを利用した疾患病態の解明につながる研究にも取り組んでいます。また、従来の鉄キレート剤とは異なる骨格構造を持つ新規鉄キレート薬候補化合物を合成し、その効果を検討しています。

診断・測定法研究分野は、糖尿病の病態解明ならびに診断・治療につながる画期的発見を目指した基礎研究を推進して、徳島県から糖尿病に関する新しい知見を世界に発信いたします。



DMPOを用いたフリーラジカル検出法 (Horinouchi et al. Free Radic Biol Med. 2015)



# 遺伝情報解析分野

Department of Genetic Research

池本 哲也

遺伝子解析分野は先任の井本逸勢教授が担当された遺伝解析研究を引き継ぐ形で2019年に消化器・移植外科・特任准教授の池本哲也が選任され、徳島大学・医歯薬学研究部・消化器・移植外科の一連の糖尿病研究を糖尿病臨床・研究開発センターと協同する目的で運用が開始された。これまでに外科的な視点からのみ行われてきた糖尿病研究に関する検討を、糖尿病臨床・研究開発センターの専門的見地からの助言と軌道修正を受け、主として外科手術・移植による糖尿病の改善、外科侵襲と糖尿病における解析を目的とした研究を行っている。

- 1) 実際に臨床で行われている肥満手術(スリーブ手術・減量バイパス手術)の理論的裏付け、2型糖尿病マウスバイパス手術による糖尿病感受性に関する変化の研究(各種消化管ホルモン・マイクロバイオームの網羅的遺伝子解析)
- 2) 1型糖尿病に対する膵島移植の成績向上に関する実験(IBMIRの制御による移植膵島生着率向上、膵島の保存に関する検討)と実験動物の制御性T細胞移植によるドナー特異特異的免疫寛容の可能性検討、漢方薬・Nrf2誘導物質使用における膵島保護効果研究

3) Closed loop型人工膵臓による血糖コントロールと術後SSIの制御に関する免疫担当細胞の網羅的解析

4) 幹細胞(脂肪由来幹細胞)のインスリン産生細胞(insulin-producing cell:IPC)分化誘導実験、IPCのDNAマイクロアレイによる分化誘導評価、臨床応用に向けた取り組み、β細胞のサロゲートモデルとしての確立

中でも、1型糖尿病治療(主として細胞移植)に関する研究は継続して行っており、日本膵臓移植研究会の認定する新鮮膵臓分離・移植施設として認定も受けている。しかしながら、本邦の絶対的ドナー不足から新規の細胞源を確保する目的で、近年では、上記4、を中心とした幹細胞研究にシフトしつつある。これまでに、外科的に採取が容易であり、かつ、全能性に優れるとの報告が多い脂肪由来幹細胞(adipose-derived stem cell:ADSC)に着目し、種々の検討を行ってきた。まず、ADSCをsystemicに投与すれば膵β細胞へ分化するのではないかと考え、ストレプトゾトシン誘導薬剤誘導糖尿病動物の尾静脈よりADSCの投与を行ったが、証明されたのは幹細胞のtrophic effectのみであり、膵β細胞への分化は得られなかった。そこで、全く別の戦略が必要であると判断し、ADSCの全能性に着目し、

膵島細胞へのin vitroでの分化誘導を目指すこととした。

しかしながら、膵島細胞への分化誘導は予想以上に困難であり、血糖コントロールに最も重要と考えられる膵β細胞のみをターゲットとし、これを模したモノクローナルな細胞集団(insulin-producing cell:IPC)を作成することとした。種々の検討結果から、非常に煩雑で長期間必要であったIPC分化誘導プロトコルを迅速化・簡便化した。当プロトコルは簡便にIPCが得られたが、

多種の薬剤を必要とし、また、細胞収量・stimulation index(異なる糖濃度に対する反応性指標。高ければ高いほど膵島様高次機能を持つと考えられ、ナイーブ膵β細胞で10程度)も未だ3程度とiPS細胞由来のもの大差なく、臨床応用するには更なる検討が必要と考えられた。この問題点は、すべてのregentをxeno-antigen freeとし、また、3次元培養用基材を取り入れ、良好なSI(最大で8.0に達する)を達成し、その作成プロトコルは実効的であると判断し、特許申請を行った(特願

2017-216927)。更に、実際のヒト脂肪からADSCを分離精製しIPCを分化誘導できること、また、1型糖尿病患者の脂肪からもin vivoで効果を発揮するIPCを作成できることを証明し、最終的に「1型糖尿病患者さんの脂肪を局所麻酔でごく少量採取し、再生医療技術を用いてインスリン産生細胞に分化誘導し、これを低侵襲手術である腹腔鏡で自家移植する」という戦略を樹立した。当戦略は、自家移植であるために、種々の有害な作用(感染症や悪性腫瘍発生のリスク)を持つ免疫抑制剤が不要である点、これまでの移植に比べて低侵襲である点、いつドナーが出るかわからない状況ではなく、ライフイベントに合わせて治療が選択できる点など多くの利点がある。iPS細胞はその造腫瘍性や大規模な細胞バンク(細胞を集めてプールしておく)の必要性等から、臨床応用がやや困難であるのが問題点と言



えるが、この戦略は更なる考証を経たのち、極めて臨床応用が容易なことも特色の一つと言える。

上記の戦略はAMEDの「令和2年度 橋渡し研究戦略的推進プログラム(シーズB)」に採択されたため、医師主導治験の実現に向け、同機構のスキームに乗ることが出来た、ということが出来る。同戦略は、規制官庁であるPMDAと臨床応用に向け、「安全性と品質管理」に関する対面助言をすでに終えており、現在、「品質」に関して対面助言を受審すべく事前面談中であり、今後、更なる検討・研究を迅速に進め、「品質」に関する事項が確定次第、非臨床PoCを取得し、2021年度の医師主導治験(Phase I/II)確立に向け、糖尿病臨床・研究開発センターの協力のもと、更に加速していきたいと考えている。





## 第4章

### 活動の軌跡

- (1) 糖尿病臨床・研究開発センター講演会
- (2) Joint Research Meeting (JRM)
- (3) 糖尿病研究解析プラットフォーム
- (4) 国際交流（アジア糖尿病フォーラムなど）
- (5) 肥満・糖尿病クラスター・ミニリトリート



# 1. 糖尿病臨床・研究開発センター講演会

回数	開催日	演者	演題
第1回	平成22年1月19日	松久 宗英	糖の流れが破綻する原因を求めて
第2回	平成22年3月2日	野地 澄晴	インスリン/FATシグナルによる身体のサイズと寿命の制御
第3回	平成22年4月20日	船木 真理	脂肪組織における細胞と微細環境とのコミュニケーション
第4回	平成22年5月25日	親泊 政一	小胞体ストレス応答シグナルによる代謝制御
第5回	平成22年7月13日	松本 俊夫	凝固因子トロンピンが糖尿病並びに動脈硬化に及ぼす影響
第6回	平成22年9月14日	玉置 俊晃	酸化ストレスと生体内鉄
第7回	平成22年10月12日	井上 寛	グレリン受容体の機能ならびに遺伝子発現に関する研究
第8回	平成22年11月9日	阪上 浩	脂肪細胞の増殖と回転のダイナミクス：新たな肥満・糖尿病治療標的の同定
第9回	平成23年1月18日	伊藤 悦朗	糖尿病関連タンパク質・ペプチドの超高感度測定法の開発
第10回	平成23年3月8日	森川 富昭	ICTを活用した糖尿病予防のための健康管理と疾病構造分析 ～日常測定データの見える化による行動変容とレセプト電算データ分析～
第11回	平成23年5月24日	安友 康二	CD98を標的とした1型糖尿病の治療法開発
第12回	平成23年6月21日	武田 英二	臨床栄養学から見た糖尿病予防および治療の食事療法
第13回	平成23年7月26日	佐野 茂樹	医学薬品素材創製のための有機化学
第14回	平成23年8月30日	板倉 光夫	複合疾患の遺伝的背景 糖尿病と小児低身長症
第15回	平成23年9月27日	志内 哲也	脳を介した糖・脂肪酸代謝調整の生理学的解析
第16回	平成23年10月25日	浅島 誠	生命科学と再生科学の現状と今後
第17回	平成23年11月29日	山本 卓	遺伝子改変および治療法のための人工酵素の開発
第18回	平成24年1月24日	伊木 雅之	地域ベースのコホート研究から見た骨折・骨粗鬆症と糖尿病の関連
第19回	平成24年3月6日	伊藤 太二	non-coding RNAを介した小胞体ストレス応答制御と代謝
第20回	平成24年4月24日	小原 繁	運動と身体の反応 ～糖尿病と運動処方～
第21回	平成24年6月5日	島袋 充生	脂肪毒性と2型糖尿病：up to date
第22回	平成24年7月24日	深水 昭吉	転写と代謝の統合システムによるエピゲノム情報の制御
第23回	平成24年9月11日	井本 逸勢	生活習慣病に対するゲノム医学からのアプローチ
第24回	平成24年10月9日	蛭名 洋介	インスリン受容体をめぐる糖尿病研究
第25回	平成24年11月13日	二川 健	脂肪浸潤マクロファージとインスリン抵抗性
第26回	平成24年12月4日	森野勝太郎	骨格筋におけるmiRNAとミトコンドリアバイオジェネシス

回数	開催日	演者	演題
第27回	平成25年1月22日	木戸 良明	膵β細胞におけるエピジェネティクス制御
第28回	平成25年2月19日	市原 淳弘	糖尿病腎症とプロレニン受容体
第29回	平成25年3月19日	久保 充明	バイオバンクと個別化医療
第30回	平成25年4月16日	古橋 真人	メタボリックシンドロームにおける脂肪酸結合タンパク
第31回	平成25年5月21日	美馬 晶	糖尿病性腎症に対する腎保護因子を探る
第32回	平成25年7月23日	Dr. Stefan Marciniak	Endoplasmic reticulum dysfunction in human disease
第33回	平成25年9月17日	佐田 政隆	糖尿病性大血管合併症の病態～血管壁と脂肪組織に生じる慢性炎症の機序とイメージング～
第34回	平成25年10月1日	島岡 要	研究者のための戦略的思考法
第35回	平成25年11月12日 平成25年11月22日	アジア糖尿病フォーラム共催	
第36回	平成25年12月17日	今村 武史	糖尿病病態因子による幹細胞への影響
第37回	平成26年1月21日	勢井 宏義	睡眠の調節機構：その障害は糖尿病と関連するか？
第38回	平成26年2月18日	脇 裕典	白色・褐色脂肪細胞におけるクロマチン構造とエピゲノム制御
第39回	平成26年3月18日	松本 慎一	糖尿病の根拠的治療 ～膵島移植からバイオ人工膵島移植へ～
第40回	平成26年4月15日	米本 孝二	医学研究に必要な統計学の視点
第41回	平成26年5月13日	井上 啓	中枢神経による肝臓糖産生の制御
第42回	平成26年6月10日	西山 成	これまで解明してきたレニンアンジオテンシン系の調節機構と意外な展開
第43回	平成26年7月15日	松尾恵太郎	がんの分子疫学研究
第44回	平成26年9月9日	小川 渉	筋・肝臓・脂肪の生物学と糖尿病
第45回	平成26年10月14日	Heather P Harding	Protein folding homeostasis in the Endoplasmic Reticulum
第46回	平成26年11月11日	神崎 展	インスリン感受性と筋の運動効果
第47回	平成26年12月16日	北村 忠弘	体重管理とグルカゴンに着目した糖尿病治療
第48回	平成27年1月20日	高井 真司	キマーゼ阻害薬の可能性について
第49回	平成27年2月17日	田嶋 敦	生活習慣病とエピゲノム
第50回	平成27年3月10日	片上 直人	糖尿病大血管症の早期診断に向けて



回数	開催日	演者	演題
第51回	平成27年4月14日	二宮 利治	エビデンスから見た糖尿病診療の重要性
第52回	平成27年5月12日	丸山 力	イノベーションとプロジェクトマネジメント
第53回	平成27年6月2日	大橋 順	ヒトゲノム多様性研究からわかること ～アジア人の集団史と最近起きた自然選択～
第54回	平成27年7月14日	田中 利男	新しいメタボリックシンドロームモデルのシステムズ薬理学
第55回	平成27年9月8日	高島 康弘	ヒトナイーブ型iPS細胞に続く扉を開く
第56回	平成27年10月13日	鈴木 亮	糖尿病と認知機能
第57回	平成27年11月17日	河野 憲二	小胞体ストレス応答機能障害による糖尿病
第58回	平成27年12月8日	神谷 英紀	糖尿病性神経障害のUp To Date ～診断から治療への新たな挑戦～
第59回	平成28年1月19日	有馬 秀二	腎臓生理を考慮した糖尿病性腎症の治療
第60回	平成28年2月9日	吉田 優	メタボロミクスを用いた疾患バイオマーカー探索
第61回	平成28年3月15日	岡松 優子	褐色脂肪組織のエネルギー代謝における役割
第62回	平成28年4月26日	今川 彰久	劇症1型糖尿病 ～最初の症例と最近の症例から～
第63回	平成28年5月24日	今泉 和則	小胞体ストレス応答シグナルとその生理機能
第64回	平成28年6月7日	大西由希子	日本人と日系アメリカ人のコホートから学ぶ
第65回	平成28年7月19日	脇野 修	糖尿病性腎症におけるtubular hypothesis
第66回	平成28年9月6日	平沢 晃	欧州バイオバンク事情と本邦における課題
第67回	平成28年10月11日	山下 伸也	日本水産(株)における水産物の付加価値を高めるための取組み (医薬・養殖を中心に)
第68回	平成28年11月22日	大内 乗有	アディポサイトカインによる心血管系制御機構
第69回	平成28年12月20日	島袋 充生	2型糖尿病と異所性脂肪：最近の知見
第70回	平成29年1月10日	鶴殿平一郎	2型糖尿病治療薬メトホルミンによる腫瘍微小環境の代謝改変と がん免疫治療への応用
第71回	平成29年2月21日	松本 卓也	唾液腺組織の人工合成と生命科学研究への応用
第72回	平成29年3月21日	東 幸仁	血管機能を測定することで見えてくるもの
第73回	平成29年4月18日	福田 大受	慢性炎症と生活習慣病
第74回	平成29年5月9日	小早川 高	先天的と後天的な恐怖情報の統合と行動制御メカニズム
第75回	平成29年6月6日	清水 逸平	心不全、肥満における脂肪不全の意義

回数	開催日	演者	演題
第76回	平成29年7月11日	藤谷与士夫	細胞の運命維持機構と糖尿病
第77回	平成29年9月5日	有馬 寛	視床下部による水・エネルギーバランスの調節
第78回	平成29年10月10日	笹岡 利安	オレキシンによる睡眠・覚醒と糖代謝調節
特別セミナー	平成29年10月11日	Janice Lee	どうする、米国特許？あなたの研究をリアルワールドへ
第79回	平成29年11月21日	金井 好克	SGLT2阻害薬の最近の話題とトランポーターを標的とした創薬の試み
第80回	平成29年12月19日	荻島 創一	東北メディカル・メガバンク計画の進捗と統合データベースdbTMM の構築
第81回	平成30年1月16日	細岡 哲也	脂肪細胞のインスリンシグナルと代謝制御
第82回	平成30年2月13日	柴田 玲	循環器疾患における臓器間ネットワーク
第83回	平成30年3月13日	山田 哲也	細胞/臓器連関による肥満・糖尿病の病態解明および治療法の開発
第84回	平成30年4月3日	泰地真弘人	分子シミュレーション専用計算機とIT創薬
第85回	平成30年5月15日	菅波 孝祥	メタボリックシンドロームにおける慢性炎症の分子機構
第86回	平成30年6月12日	小野 啓	インスリンの血糖降下作用における脳・肝臓・脂肪組織の役割
第87回	平成30年7月17日	中江 淳	糖・エネルギー代謝調節研究の新たな視点
第88回	平成30年9月11日	茂木 正樹	生活習慣病(特に糖尿病)とフレイルについて
第89回	平成30年10月23日	山口 修	心臓におけるオートファジーの機能解析
第90回	平成30年11月20日	阪口 雅司	脂肪細胞におけるインスリン受容体及びIGF1受容体シグナル伝達経路
第91回	平成30年12月18日	熊谷 秋三	身体活動・座位行動の疫学 ～生活習慣病・介護予防の観点から～
第92回	平成31年1月29日	金崎 啓造	糖尿病腎の線維化分子機構とそれを標的とした治療戦略
第93回	平成31年2月12日	岩部 真人	運動指標「エクササイズゲージ」の確立と運動模倣薬の開発を目指して
第94回	平成31年3月12日	西山 成	SGLT2阻害薬が生じる多面効果
第95回	令和元年5月21日	井上 啓	肝臓での糖取り込みと食後高血糖
第96回	令和元年7月23日	浅野知一郎	肥満・代謝異常発症と筋肉機能におけるプロリン異性化酵素Pin1 の役割
第97回	令和元年9月24日	田部 勝也	糖尿病と膵島細胞の可塑性
第98回	令和元年11月26日	深田 俊幸	ヒト疾患とモデル動物の解析から究明する生体金属恒常性システムの 重要性 ～創薬および再生医療研究による治療戦略の構築～
10周年シン ポジウム	令和2年2月21日	春日 雅人	これからの糖尿病研究 ～個人的視点から～



## 2. Joint Research Meeting (JRM)

糖尿病臨床・研究開発センターが目標の一つとする、学内外とのグローバル連携及び部局横断連携に基づく先進的な糖尿病研究開発を行うためには、研究開発の内容が優れていることのみならず、研究のグローバルな発信力と世界の研究開発者とのコミュニケーションを通じた情報収集力も求められる。そこで各研究室の持ち回りで、若手研究者や大学院生に早期からの英語での研究内容のプレゼンテーションと質疑応答の機会を提供している。

## 3. 糖尿病研究解析プラットフォーム

糖尿病臨床・研究開発センターでは糖尿病及びその関連疾患の研究について取り組んできました。実績ある個々の研究者がもつ研究解析技術を、学内で利用できる研究解析プラットフォームとして以下のように整備運用しています。

- インスリン作用解析プラットフォーム
- 臨床研究解析プラットフォーム
- 遺伝子解析プラットフォーム
- 酸化ストレス解析プラットフォーム
- 迅速インスリン測定プラットフォーム
- マウスラット生化学測定プラットフォーム
- 初代マウスラット肝細胞培養プラットフォーム
- マウス運動負荷試験プラットフォーム
- 細胞内代謝測定プラットフォーム
- 初代マウスラット膵島細胞培養プラットフォーム
- FAHFA脂肪酸測定プラットフォーム
- マウスインスリンクランプ試験プラットフォーム
- M1/M2マクロファージ解析プラットフォーム

### 研究プラットフォームの成果

#### 1. 人工膵臓を用いた周術期管理法の開発

Kambe N, et al. Impact of newly developed, next-generation artificial endocrine pancreas. J Med Invest 62 : 41-44, 2015

#### 2. 可溶性インスリン受容体のヒトでのインスリン作用に関する解析

Yuasa T, et al. Sequential cleavage of insulin receptor by calpain 2 and  $\gamma$ -secretase impairs insulin signaling. Diabetologia 59 : 2711-2721, 2016

#### 3. 豚での遺伝子改変モデルの作成

Tanihara F, et al. Somatic cell reprogramming-free generation of genetically modified pigs. Science Advances 2 : e1600803, 2016

#### 4. 膵 $\beta$ 細胞のPP細胞への脱分化をヒトで証明

Hara A, et al. Development of monoclonal mouse antibodies that specifically recognize pancreatic polypeptide. Endocr J 66 : 459-468, 2019

## 4. 国際交流 (アジア糖尿病フォーラムなど)

アジア、特に中国を中心に近年急激な増加が懸念されるアジア型糖尿病の克服に向けて、日中を代表する糖尿病研究者を招聘し、両国間における臨床および研究の連携推進を目的として2010年度から2013年度まで4回開催した。また、2019年度はハノーバー医科大学から研究者を招聘し、合同シンポジウムを開催した。



## 5. 肥満・糖尿病クラスター・ミニリトリート

医・栄養・歯・薬学の学部横断的な大学院教育クラスターとして2009年度から肥満・糖尿病クラスターが発足しました。これまで、親泊先生(2009-2012年度)、松久先生(2013年度)、船木先生(2014-2016年度)が設立・発展させて来られ、2017年度から栗飯原が担当しています。本クラスター研究では、年1回のミニリトリートの開催を通じて、研究発表や自由な討論を分野横断的に行い、主として肥満・糖尿病研究に携わる大学院生などの若手の研究活動奨励を行うことを目的に運営されています。毎年本領域のエキスパートである外部講師も招聘し、徳島大学としての新しい知見発信の原動力になっています。





## 第5章

### 社会的活動

- (1) 徳島健康・医療クラスター
- (2) 地域イノベーション戦略支援プログラム
- (3) ベンチャー企業の創出
- (4) 阿波あいネット



## 1 徳島健康・医療クラスター

平成22年～25年

「先進的な糖尿病研究開発の成果を臨床へつなげる」という糖尿病臨床・研究開発センターのミッションを実現する上で、社会のニーズは何か、研究成果をどう社会実装できるか、という観点を意識し、各研究室が積極的に産学官あるいは産学官金の連携事業に関わってきた。地域的課題である糖尿病をテーマに、その克服と新産業の育成を目指す徳島県を挙げた連携事業へと各研究室が積極的に参加し、研究成果の出口として活用している。

## 2 地域イノベーション戦略支援プログラム

平成26年～30年

## 船木 真理（臨床研究分野）

高い糖尿病死亡率と肥満者の多い徳島県という環境を利用し、糖尿病あるいは糖代謝異常の発症を予測するバイオマーカーや、発症につながる生活習慣の解明を目指す前向きコホート研究を、県内約30か所の事業所にご協力いただき、その従業員約1400名を対象に行っている。このコホート研究から、メタボリックシンドローム発症を予測する血清アディポネクチン値の基準値を策定に成功し、企業に導出して知財化及び事業化を行った。

## 阪上 浩（食品・栄養素研究分野）

新規魚油由来脂肪酸の事業化を見据えた基盤・実証研究として取り組んだ結果、一価長鎖不飽和脂肪酸に動脈硬化予防作用を有することを見出して知財化した（特願 2017-2188、特願 2017-10145、特願 2018-011246）。今後は研究成果を活用し実用化に結びつけ、さらには機能性食品としての応用研究へ展開を見据えて、臨床試験を開始しており、数年以内に機能性食品として実装し、最終的に成分脂肪酸の製品を市場する。

## 松久 宗英（診療分野）

2期に亘り参加した「地域イノベーション戦略支援プログラム」では、中国と徳島県での医療観光の実現、地域医療のInformation and Communication Technology (ICT) 化、そして大塚製薬診断事業部との共同研究として遺伝子のエピゲノム修飾を利用した新規組織傷害抽出検査法の創出を進め地域貢献してきた。この成果は、徳島大学病院で中国を対象としたメディカルツーリズム「糖尿病検診」が定着し、また県民3万人が参加するICT地域医療連携基盤「阿波あいネット」が確立され、この基盤をさらに活用するスマートフォンアプリ「電子糖尿病手帳」や合併症リスク診断システムも完成間近である。また、インスリン遺伝子、ROBO4遺伝子、PPAR- $\gamma$ 遺伝子を膵 $\beta$ 細胞、血管内皮細胞、脂肪細胞のマーカー遺伝子として選択でき、血中遊離DNAから高感度検出PCR法で各組織の障害を検出可能となった。海外とのヒトの交流が困難なため医療観光は休止するも、これらの成果は継続して国内外に展開していくことが期待される。

## 3 ベンチャー企業の創出

成果活用の媒体に糖尿病臨床・研究開発センターの研究室からベンチャー企業が3社産まれた。臨床研究分野の船木真理特任教授はコホート研究及びメカノバイオロジー研究の成果からメカノジェニック(株)を、基礎研究分野の親泊政一教授は小胞体ストレス応答研究を創薬に活かす小胞体ストレス研究所(株)を、食品・栄養素研究分野の阪上浩教授は栄養機能食品を提供する(株)イフリを起業した。各社は徳島大学発ベンチャーの認定を受けている。

## 船木 真理（メカノジェニック株式会社）

臨床研究分野長および糖尿病対策センター長の船木真理特任教授が、コホート研究及びメカノバイオロジー研究の成果の知財化及び事業化を徳島大学産学官連携推進部と連携して進め、それらの知財に基づく製薬企業との共同研究などを通じて知財の価値を更に高めることと事業化を推進することを行い、その成果を用いて社会貢献を進めるとともに大学研究室での研究活動を支援するために2011年に創業した。

## 親泊 政一（小胞体ストレス研究所株式会社）

大学の研究から生まれた技術を社会還元するために、徳島大学発ベンチャー企業として2017年1月に「小胞体ストレス研究所株式会社」(<http://www.erstress.co.jp>) を設立しました。徳島大学発の技術を基に、小胞体ストレスが関わる様々な病気への治療薬を開発することを目的としており、すでに国内外の製薬会社との共同開発を行っています。現在、文科省の地域イノベーション戦略支援プログラムでのメンバーが中心となって研究開発を行なっています。創業は時間とコストがかかるハイリスク・ハイリターンビジネスですが、成功すれば社会的に大きな意義があります。徳島大学発の糖尿病新薬を創製できることを目指して今後も事業展開をしていきたいと思っています。



## 阪上 浩（株式会社イフリ）

がん患者の化学放射線治療における副作用の1つである味覚障害時に減少するT1R3遺伝子発現の減少を抑制する「うま味」成分により味覚障害が改善できる可能性があることを見出した。研究開発された商品を栄養機能食品の製造・販売する大学発ベンチャーとして「株式会社イフリ」を起業し、商品は本ベンチャー企業から上市される予定である。本企業は徳島県あったかビジネス事業計画企業として認定（認定第214号）を受けている。



## 4 阿波あいネット

2011年から診療分野が中心となり、Information and Communication Technology (ICT) を駆使した新しい地域医療連携の基盤として「徳島糖尿病克服ネットワーク協議会」を設立した。2018年には県内の他のICT医療連携基盤と連携を拡大し、「一般社団法人阿波あいネット」として発展した。現在、2万7千人の住民が登録する未来医療を創出する基盤として、ハード、ソフト、データサイエンスの面からさらに開発を進めている。

**Awa Ai-net**  
つなげようみんなのカルテ

阿波あいネットは、医療機関や介護施設の間で、参加同意いただいた方の病名・投薬内容・検査結果等の情報を共有し、医療・介護関係者が活用します。情報を共有することで、より良い医療や看護、介護を提供することを目的としています。

**薬の副作用やアレルギーが不安なあなたへ**  
過去の処方歴を確認することで安心・安全な処方を受けられます

**初めて受診するあなたへ**  
自分の既往歴や検査・処方をもっと説明できなくても大丈夫です

**一人で暮らすあなたへ**  
先生が処方履歴を見ることができるので先生に相談しやすくなります

**新型コロナウイルス感染対策としても**  
電話診療やオンライン診療の際、あなたの基礎疾患を把握するのに役立ちます

**大きな病院から帰ってきたあなたへ**  
入院時の診療内容がかかりつけ医に共有されるので安心できます

**介護を受けるあなたやご家族へ**  
食事や体温など日常の記録を見ることができサービス向上します

**大きな病院を紹介されたあなたへ**  
これまでの診療内容・検査結果が共有されるので安心できます

**遠隔地でも**  
遠隔地の病院に搬送されてもあなたの情報が伝えられています

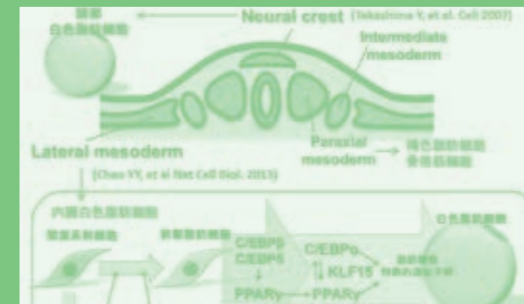
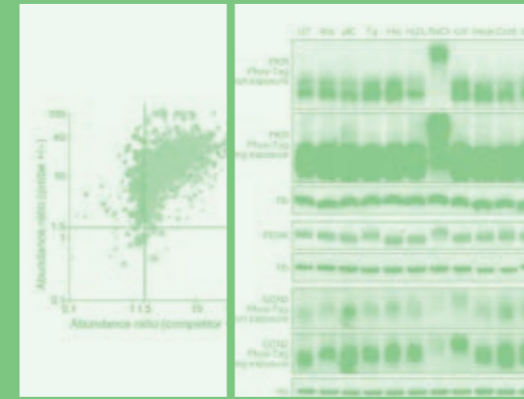
**万が一の時**  
救急で運ばれた時もあなたの情報があらかじめ届いています

お問い合わせ先：一般社団法人阿波あいネット 事務局  
Mail: office@awainet.org  
TEL: 090-1558-5889(平日: 9~17時)

同意書送付先: 〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1 徳島大学病院 病院情報センター内 阿波あいネット 事務局行

## 第6章

### 知的財産一覧、業績集





1. Katakami N, Takahara M, Kaneto H, Shimizu I, Ohno K, Ishihashi F, Osonoi T, Kashiwagi A, Kawamori R, Shimomura I, Matsuhisa M, Yamasaki Y. Accumulation of gene polymorphisms related to plaque disruption and thrombosis is associated with cerebral infarction in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33: 390-395, 2010
2. Matsuoka TA, Kaneto H, Miyatsuka T, Yamamoto T, Yamamoto K, Kato K, Shimomura I, Stein R, Matsuhisa M. Regulation of MafA expression in pancreatic (beta)-cells in db/db mice with diabetes. *Diabetes* 59: 1709-1720, 2010
3. Saitou M, Osonoi T, Kawamori R, Katakami N, Kaneto H, Matsuhisa M, Yamasaki Y. Genetic risk factors and the anti-atherosclerotic effect of pioglitazone on carotid atherosclerosis of subjects with type 2 diabetes-a retrospective study. *J Atheroscler Thromb* 17: 386-394, 2010
4. Katakami N, Matsuhisa M, Matsuoka TA, Imamura K, Ishibashi F, Kawai K, Osonoi T, Kawamori R, Shimomura I, Yamasaki Y. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene polymorphism as a potential risk factor for diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 89: e9-e12, 2010
5. Katakami N, Kaneto H, Matsuoka TA, Takahara M, Imamura K, Ishibashi F, Kanda T, Kawai K, Osonoi T, Kashiwagi A, Kashiwagi A, Kawamori R, Matsuhisa M, Shimomura I, Yamasaki Y. Accumulation of gene polymorphisms related to oxidative stress is associated with myocardial infarction in Japanese type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 212: 534-538, 2010
6. Noguchi H, Naziruddin B, Onaca N, Jackson A, Shimoda M, Ikemoto T, Fujita Y, Kobayashi N, Levy MF, Matsumoto S. Comparison of modified Celsior solution and M-Kyoto solution for pancreas preservation in human islet isolation. *Cell Transplant* 19: 751-758, 2010
7. Noguchi H, Naziruddin B, Jackson A, Shimoda M, Ikemoto T, Fujita Y, Chujo D, Takita M, Kobayashi N, Onaca N, Hayashi S, Levy MF, Matsumoto S. Characterization of human pancreatic progenitor cells. *Cell Transplant* 19: 879-886, 2010
8. Noguchi H, Naziruddin B, Jackson A, Shimoda M, Ikemoto T, Fujita Y, Chujo D, Takita M, Kobayashi N, Onaca N, Levy MF, Matsumoto S. Low-temperature preservation of isolated islets is superior to conventional islet culture before islet transplantation. *Transplantation* 89: 47-54, 2010
9. Matsumoto S, Noguchi H, Shimoda M, Ikemoto T, Naziruddin B, Jackson A, Tamura Y, Greg O, Fujita Y, Chujo D, Takita M, Kobayashi N, Onaca N, Marlon L. Seven consecutive successful clinical islet isolations with pancreatic ductal injection. *Cell Transplant* 19: 291-297, 2010
10. Ikemoto T, Matsumoto S, Itoh T, Noguchi H, Tamura Y, Jackson AM, Shimoda M, Naziruddin B, Onaca N, Yasunami Y, Levy MF. Assessment of islet quality following international shipping of more than 10,000 km. *Cell Transplant*. 19: 731-741, 2010
11. Ikemoto T, Noguchi H, Fujita Y, Taokita M, Shimoda M, Sugimoto K, Jackson AM, Naziruddin B, Shimada M, Levy MF, Matsumoto S. New step-wise cooling system for short-term porcine islet preservation. *Pancreas*. 39: 960-963, 2010
12. Li Q, Yin W, Cai M, Liu Y, Hou H, Shen Q, Zhang C, Xiao J, Hu X, Wu Q, Funaki M, Nakaya Y. NO-1886 suppresses diet-induced insulin resistance and cholesterol accumulation through STAT5-dependent upregulation of IGF1 and CYP7A1. *J Endocrinol* 204: 47-56, 2010
13. Chung le TK, Hosaka T, Harada N, Jambaldorj B, Fukunaga K, Nishiwaki Y, Teshigawara K, Sakai T, Nakaya Y, Funaki M. Myosin IIA participates in docking of Glut4 storage vesicles with the plasma membrane in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 391: 995-999, 2010
14. Li Q, Hata A, Kosugi C, Kataoka N, Funaki M. The density of extracellular matrix proteins regulates inflammation and insulin signaling in adipocytes. *FEBS Lett* 584: 4145-4150, 2010
15. Ikeda Y, Aihara K, Akaike M, Sato T, Ishikawa K, Ise T, Yagi S, Iwase T, Ueda Y, Yoshida S, Azuma H, Walsh K, Tamaki T, Kato S, Matsumoto T. Androgen receptor counteracts Doxorubicin-induced cardiotoxicity in male mice. *Mol Endocrinol*. 24: 1338-1348, 2010
16. Ishizawa K, Izawa-Ishizawa Y, Dorjsuren N, Miki E, Kihira Y, Ikeda Y, Hamano S, Kawazoe K, Minakuchi K, Tomita S, Tsuchiya K, Tamaki T. Angiotensin II receptor blocker attenuates PDGF-induced mesangial cell migration in a receptor-independent manner. *Nephrol Dial Transplant* 25: 364-372, 2010
17. Kurobe H, Urata M, Ueno M, Ueki M, Ono S, Izawa-Ishizawa Y, Fukuhara Y, Lei Y, Ripen AM, Kanbara T, Aihara K, Ishizawa K, Akaike M, Gonzalez FJ, Tamaki T, Takahara Y, Yoshizumi M, Kitagawa T, Tomita S. Role of hypoxia-inducible factor 1alpha in T cells as a negative regulator in development of vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30: 210-217, 2010
18. Tajima S, Tsuchiya K, Horinouchi Y, Ishizawa K, Ikeda Y, Kihira Y, Shono M, Kawazoe K, Tomita S, Tamaki T. Effect of angiotensin II on iron-transporting protein expression and subsequent intracellular labile iron concentration in human glomerular endothelial cells. *Hypertens Res* 33: 713-721, 2010
19. Tsuchiya K, Tomita S, Ishizawa K, Abe S, Ikeda Y, Kihira Y, Tamaki T. Dietary nitrite ameliorates renal injury in L-NAME-induced hypertensive rats. *Nitric Oxide* 22: 98-103, 2010
20. Urushihara M, Takamatsu M, Shimizu M, Kondo S, Kinoshita Y, Suga K, Kitamura A, Matsuura S, Yoshizumi M, Tamaki T, Kawachi H, Kagami S. ERK5 activation enhances mesangial cell viability and collagen matrix accumulation in rat progressive glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 298: F167-176, 2010
21. Yamamoto K, Takahara K, Oyadomari S, Okada T, Sato T, Harada A, Mori K. Induction of liver steatosis and lipid droplet formation in ATF6alpha-knockout mice burdened with pharmacological endoplasmic reticulum stress. *Mol Biol Cell* 21: 2975-2986, 2010
22. Okada S, Kozuka C, Masuzaki H, Yasue S, Ishii-Yonemoto T, Tanaka T, Yamamoto Y, Noguchi M, Kusakabe T, Tomita T, Fujikura J, Ebihara K, Hosoda K, Sakae H, Kobori H, Ham M, Lee YS, Kim JB, Saito Y, Nakao K. Adipose tissue-specific dysregulation of angiotensinogen by oxidative stress in obesity. *Metabolism* 59: 1241-1251, 2010
23. Yasue S, Masuzaki H, Okada S, Ishii T, Kozuka C, Tanaka T, Fujikura J, Ebihara K, Hosoda K, Katsurada A, Ohashi N, Urushihara M, Kobori H, Morimoto N, Kawazoe T, Naitoh M, Okada M, Sakae H, Suzuki S, Nakao K. Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy. *Am J Hypertens* 23: 425-431, 2010
24. Yoshida M, Harada N, Yoshida K, Nakagawa T, Shimohata T, Mawatari K, Takahashi A, Sakae H, Nakaya Y. High density lipoprotein inhibits the activation of sterol regulatory element-binding protein-1 in cultured cells. *FEBS Lett* 584: 1217-1222, 2010
25. Takashima M, Ogawa W, Hayashi K, Inoue H, Kinoshita S, Okamoto Y, Sakae H, Wataoka Y, Emi A, Senga Y, Matsuki Y, Watanabe E, Hiramatsu R, Kasuga M. Role of KLF15 in regulation of hepatic gluconeogenesis and metformin action. *Diabetes* 59: 1608-1615, 2010
26. Al-Adrani A, Burke ZD, Eberhard D, Lawrence KL, Shen CN, Rustgi AK, Sakae H, Farrant JM, Tosh D. Dexamethasone treatment induces the reprogramming of pancreatic acinar cells to hepatocytes and ductal cells. *PLoS One*. 5: e13650, 2010
27. Shiraiwa T, Yamasaki Y, Shimomura I, Takahara M, Kaneto H, Miyatsuka T, Yamamoto K, Yosaiuchi K, Sakamoto K, Matsuoka TA, Matsuhisa M. Efficacy of occasional self-monitoring of post-prandial blood glucose levels in type 2 diabetic patients without therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 90: e91-e92, 2010
28. Kawashima S, Matsuoka TA, Kaneto H, Tochino Y, Kato K, Yamamoto K, Yamamoto T, Matsuhisa M, Shimomura I. Effect of alogliptin, pioglitazone and glargine on pancreatic beta-cells in diabetic db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 404: 534-540, 2011
29. Katakami N, Kaneto H, Osonoi T, Saitou M, Takahara M, Sakamoto F, Yamamoto K, Yasuda T, Matsuoka TA, Matsuhisa M, Yamasaki Y, Shimomura I. Usefulness of lipoprotein ratios assessing carotid atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 214: 442-447, 2011
30. Yasuda T, Kaneto H, Katakami N, Kuroda A, Matsuoka TA, Yamasaki Y, Matsuhisa M, Shimomura I. YKL-40, a new biomarker of endothelial dysfunction, is independently associated with albuminuria in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 91: e50-e52, 2011
31. Kasami R, Kaneto H, Katakami N, Sumitsuji S, Yamasaki K, Kuroda T, Tachibana K, Yasuda T, Kuroda A, Matsuoka TA, Matsuhisa M, Shimomura I. Relationship between carotid intima-media thickness and the presence and extent of coronary stenosis in type 2 diabetic patients with carotid atherosclerosis but without history of coronary artery disease. *Diabetes Care* 34: 468-470, 2011
32. Kuroda A, Kaneto H, Yasuda T, Matsuhisa M, Miyashita K, Fujiki N, Fujisawa K, Yamamoto T, Takahara M, Sakamoto F, Matsuoka TA, Shimomura I. Basal insulin requirement is ~30% of the total daily insulin dose in type 1 diabetic patients who use the insulin pump. *Diabetes Care* 34: 1089-1090, 2011
33. Takahara M, Kaneto H, Katakami N, Matsuoka TA, Matsuhisa M, Shimomura I. Impaired suppression of endogenous glucose production in lean Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 93: e1-e2, 2011
34. Katakami N, Kaneto H, Matsuhisa M, Shimomura I, Yamasaki Y. Effects of glimepiride and glibenclamide on carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 92: e20-e22, 2011
35. Fujiwara Y, Kishida K, Terao M, Takahara M, Matsuhisa M, Funahashi T, Shimomura I, Shimizu Y. Beneficial effects of foot care nursing for people with diabetes mellitus: an uncontrolled before and after intervention study. *J Adv Nurs* 67: 1952-1962, 2011
36. Seike M, Saitou T, Kouchi Y, Ohara T, Matsuhisa M, Sakaguchi K, Tomita K, Kosugi K, Kashiwagi A, Kasuga M, Tomita M, Naito Y, Nakajima H. Computational assessment of insulin secretion and insulin sensitivity from 2-hour glucose tolerance tests for clinical use for type 2 diabetes. *J Physiol Sci* 61: 321-330, 2011
37. Katakami N, Kaneto H, Takahara M, Matsuoka TA, Imamura K, Ishibashi F, Kandan T, Kawai K, Osonoi T, Matsuhisa M, Kashiwagi A, Kawamori R, Shimomura I, Yamasaki Y. Aldose reductase C-106T gene polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 92: e57-e60, 2011
38. Yasuda T, Kaneto H, Kuroda A, Yamamoto T, Takahara M, Naka T, Miyashita K, Fujisawa K, Sakamoto F, Katakami N, Matsuoka T, Shimomura I. Subclinical hypothyroidism is independently associated with albuminuria in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 94: e75-e77, 2011
39. Ikemoto T, Sugimoto K, Takita M, Shimoda M, Noguchi H, Naziruddin B, Levy MF, Shimada M, Matsumoto S. Japanese Herbal Medicine T-J-48 prevents autoimmune diabetes in NOD mice. *Am J Chin Med* 39: 743-756, 2011
40. Fukuhara Y, Tsuchiya K, Horinouchi Y, Tajima S, Kihira Y, Hamano S, Kawazoe K, Ikeda Y, Ishizawa K, Tomita S, Tamaki T. Protective effect of photodegradation product of nifedipine against tumor necrosis factor alpha-induced oxidative stress in human glomerular endothelial cells. *J Med Invest* 58: 118-126, 2011
41. Horinouchi Y, Tsuchiya K, Taoka C, Tajima S, Kihira Y, Matsuda Y, Shishido K, Yoshida M, Hamano S, Kawazoe K, Ikeda Y, Ishizawa K, Tomita S, Tamaki T. Antioxidant effects of photodegradation product of nifedipine. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 59: 208-214, 2011
42. Ikeda Y, Tajima S, Yoshida S, Yamano N, Kihira Y, Ishizawa K, Aihara K, Tomita S, Tsuchiya K, Tamaki T. Deferoxamine promotes angiogenesis via the activation of vascular endothelial cell function. *Atherosclerosis* 215: 339-347, 2011
43. Ishizawa K, Yoshizumi M, Kawai Y, Terao J, Kihira Y, Ikeda Y, Tomita S, Minakuchi K, Tsuchiya K, Tamaki T. Pharmacology in health food: metabolism of quercetin in vivo and its protective effect against arteriosclerosis. *J Pharmacol Sci* 115: 466-470, 2011
44. Kihira Y, Yamano N, Izawa-Ishizawa Y, Ishizawa K, Ikeda Y, Tsuchiya K, Tamaki T, Tomita S. Basic fibroblast growth factor regulates glucose metabolism through glucose transporter 1 induced by hypoxia-inducible factor-1alpha in adipocytes. *Int J Biochem Cell Biol* 43: 1602-1611, 2011
45. Shimohata T, Nakano M, Lian X, Shigeyama T, Iba H, Hamamoto A, Yoshida M, Harada N, Yamamoto H, Yamato M, Mawatari K, Tamaki T, Nakaya Y, Takahashi A. Vibrio parahaemolyticus infection induces modulation of IL-8 secretion through dual pathway via VP1680 in Caco-2 cells. *J Infect Dis* 203: 537-544, 2011
46. Tomita S, Kihira Y, Imanishi M, Fukuhara Y, Imamura Y, Ishizawa K, Ikeda Y, Tsuchiya K, Tamaki T. Pathophysiological response to hypoxia - from the molecular mechanisms of malady to drug discovery: inflammatory responses of hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1 alpha) in T cells observed in development of vascular remodeling. *J Pharmacol Sci* 115: 433-439, 2011
47. Satoh T, Abiru N, Kobayashi M, Zhou H, Nakamura K, Kuriya G, Nakamura H, Nagayama Y, Kawasaki E, Yamasaki H, Yu L, Eisenbarth GS, Araki E, Mori M, Oyadomari S, Eguchi K. CHOP deletion does not impact the development of diabetes but suppresses the early production of insulin autoantibody in the NOD mouse. *Apoptosis* 16: 438-448, 2011
48. Gao J, Ishigaki Y, Yamada T, Kondo K, Yamaguchi S, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oyadomari S, Mori M, Oka Y, Katagiri H. Involvement of endoplasmic stress protein c/eip homologous protein in arteriosclerosis acceleration with augmented biological stress responses. *Circulation* 124: 830-839, 2011
49. Birkenfeld AL, Lee HY, Majumdar S, Jurczak MJ, Camporez JP, Jornayvaz FR, Frederick DW, Guigni B, Kahn M, Zhang D, Weismann D, Ararat AM, Pfeiffer AF, Lieske S, Oyadomari S, Ron D, Samuel VT, Shulman GI. Influence of the hepatic eukaryotic initiation factor 2alpha (eIF2alpha) endoplasmic reticulum (ER) stress response pathway on insulin-mediated ER stress and hepatic and peripheral glucose metabolism. *J Biol Chem* 286: 36163-36170, 2011
50. Nakaya Y, Shimohata T, Haraguchi S, Nakao T, Minaguchi J, Sumitani H, Harada N, Sakae H. Severe catabolic state after an overnight fast in patients with chronic renal failure. *Nutrition* 27: 329-332, 2011
51. Hirata Y, Hosaka T, Iwata T, Le CT, Jambaldorj B, Teshigawara K, Harada N, Sakae H, Sakai T, Yoshimoto K, Nakaya Y. Vimentin binds IRAP and is involved in GLUT4 vesicle trafficking. *Biochem Biophys Res Commun*. 405: 96-101, 2011
52. Nagare T, Sakae H, Matsumoto M, Cao Y, Inagaki K, Sakai M, Takashima Y, Nakamura K, Mori T, Okada Y, Matsuki Y, Watanabe E, Ikeda K, Taguchi R, Kamimura N, Ohta S, Hiramatsu R, Kasuga M. Overexpression of KLF15 in adipocytes of mice results in down-regulation of SCD1 expression in adipocytes and consequent enhancement of glucose-induced insulin secretion. *J Biol Chem* 286: 37458-37469, 2011

53. Katakami N, Kaneto H, Matsuoka TA, Takahara M, Maeda N, Shimizu I, Ohno K, Osonoi T, Kawai K, Ishibashi F, Imamura K, Kashiwagi A, Kawamori R, Matsuhisa M, Funahashi T, Yamasaki Y, Shimomura I. Adiponectin G276T gene polymorphism is associated with cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 220: 437-442, 2012
54. Kuroda A, Yasuda T, Takahara M, Sakamoto F, Kasami R, Miyashita K, Yoshida S, Kondo E, Aihara K, Endo I, Matsuoka T, Kaneto H, Matsumoto T, Shimomura I, Matsuhisa M. Carbohydrate-to-insulin ratio is estimated from 300-400 divided by total daily insulin dose in type 1 diabetes patients who use the insulin pump. *Diabetes Technol Ther* 14: 1077-1080, 2012
55. Takahara M, Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, Shimomura I. Effect of metformin on hepatic glucose production in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 59: 845-847, 2012
56. Husseiny MI, Kuroda A, Kaye AN, Nair I, Kandeel F, Ferreri K. Development of a quantitative methylation-specific polymerase chain reaction method for monitoring beta cell death in type 1 diabetes. *PLoS One* 7: e47942, 2012
57. Shimoda M, Noguchi H, Fujita Y, Takita M, Ikemoto T, Chujo D, Naziruddin B, Levy MF, Kobayashi N, Grayburn PA, Matsumoto S. Islet purification method using large bottle effectively achieves high islet yield from pig pancreas. *Cell Transplant* 21: 501-508, 2012



58. Shimoda M, Noguchi H, Fujita Y, Takita M, Ikemoto T, Chujo D, Naziruddin B, Levy MF, Kobayashi N, Grayburn PA, Matsumoto S. Improvement of porcine islet isolation by Aralast inhibition of trypsin with pancreatic ductal preservation method. *Cell Transplant* 21: 465-471, 2012
59. Noguchi H, Naziruddin B, Jackson A, Shimoda M, Ikemoto T, Fujita Y, Chujo D, Takita M, Peng H, Sugimoto K, Itoh T, Kobayashi N, Onaca N, Levy MF, Matsumoto S. Fresh islets are more effective for islet transplantation than cultured islets. *Cell Transplant* 21: 517-523, 2012
60. Takita M, Matsumoto S, Noguchi H, Shimoda M, Ikemoto T, Chujo D, Tamura Y, Olsen GS, Naziruddin B, Purcell K, Onaca N, Levy MF. Adverse events in clinical islet transplantation: one institutional experience. *Cell Transplant* 21: 547-551, 2012
61. Li Q, Hosaka T, Shikama Y, Bando Y, Kosugi C, Kataoka N, Nakaya Y, Funaki M. Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) mediates 5-HT-induced insulin resistance through activation of EGF receptor-ERK1/2-mTOR pathway. *Endocrinology* 153: 56-68, 2012
62. Ikeda Y, Aihara K, Yoshida S, Iwase T, Tajima S, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Ishizawa K, Tomita S, Tsuchiya K, Sata M, Akaike M, Kato S, Matsumoto T, Tamaki T. Heparin cofactor II, a serine protease inhibitor, promotes angiogenesis via activation of the AMP-activated protein kinase-endothelial nitric-oxide synthase signaling pathway. *J Biol Chem* 287: 34256-34263, 2012
63. Ikeda Y, Tajima S, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Ishizawa K, Tomita S, Tsuchiya K, Tamaki T. Estrogen regulates hepcidin expression via GPR30-BMP6-dependent signaling in hepatocytes. *PLoS One* 7: e40465, 2012
64. Izawa-Ishizawa Y, Ishizawa K, Sakurada T, Imanishi M, Miyamoto L, Fujii S, Taira H, Kihira Y, Ikeda Y, Hamano S, Tomita S, Tsuchiya K, Tamaki T. Angiotensin II receptor blocker improves tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced cytotoxicity via antioxidant effect in human glomerular endothelial cells. *Pharmacology* 90: 324-331, 2012
65. Tajima S, Ikeda Y, Sawada K, Yamano N, Horinouchi Y, Kihira Y, Ishizawa K, Izawa-Ishizawa Y, Kawazoe K, Tomita S, Minakuchi K, Tsuchiya K, Tamaki T. Iron reduction by deferoxamine leads to amelioration of adiposity via the regulation of oxidative stress and inflammation in obese and type 2 diabetes KKAY mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 302: E77-86, 2012
66. Takaku M, Tomita S, Kurobe H, Kihira Y, Morimoto A, Higashida M, Ikeda Y, Ushiyama A, Hashimoto I, Nakanishi H, Tamaki T. Systemic preconditioning by a prolyl hydroxylase inhibitor promotes prevention of skin flap necrosis via HIF-1-induced bone marrow-derived cells. *PLoS One* 7: e42964, 2012
67. Morotomi-Yano K, Oyadomari S, Akiyama H, Yano KI. Nanosecond pulsed electric fields act as a novel cellular stress that induces translational suppression accompanied by eIF2 $\alpha$  phosphorylation and 4E-BP1 dephosphorylation. *Exp Cell Res* 318: 1733-1744, 2012
68. Kozuka C, Yabiku K, Sunagawa S, Ueda R, Taira SI, Ohshiro H, Ikema T, Yamakawa K, Higa M, Tanaka H, Takayama C, Matsushita M, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. Brown rice and its component,  $\gamma$ -oryzanol, attenuate the preference for high-fat diet by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. *Diabetes* 61: 3084-3093, 2012
69. Tawaramoto K, Kotani K, Hashiramoto M, Kanda Y, Nagare T, Sakaue H, Ogawa W, Emoto N, Yanagisawa M, Noda T, Kasuga M, Kaku K. Ablation of 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1) in vascular endothelial cells enhances insulin sensitivity by reducing visceral fat and suppressing angiogenesis. *Mol Endocrinol* 26: 95-109, 2012
70. Nakagawa T, Harada N, Miyamoto A, Kawanishi Y, Yoshida M, Shono M, Mawatari K, Takahashi A, Sakaue H, Nakaya Y. Membrane topology of murine glycerol-3-phosphate acyltransferase 2. *Biochem Biophys Res Commun* 418: 506-511, 2012
71. Harada N, Fujimoto E, Okuyama M, Sakaue H, Nakaya Y. Identification and functional characterization of human glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 gene promoters. *Biochem Biophys Res Commun* 423: 128-133, 2012
72. Shiota A, Shimabukuro M, Fukuda D, Soeki T, Sato H, Uematsu E, Hirata Y, Kurobe H, Sakaue H, Nakaya Y, Masuzaki H, Sata M. Activation of AMPK-Sirt1 pathway by telmisartan in white adipose tissue: A possible link to anti-metabolic effects. *Eur J Pharmacol* 692: 84-90, 2012
73. Kikani CK, Verona EV, Ryu J, Shen Y, Ye Q, Zheng L, Qian Z, Sakaue H, Nakamura K, Du J, Ji Q, Ogawa W, Sun LZ, Dong LQ, Liu F. Proliferative and antiapoptotic signaling stimulated by nuclear-localized PDK1 results in oncogenesis. *Sci Signal* 5: ra80, 2012
74. Shiota A, Shimabukuro M, Fukuda D, Soeki T, Sato H, Uematsu E, Hirata Y, Kurobe H, Maeda N, Sakaue H, Masuzaki H, Shimomura I, Sata M. Telmisartan ameliorates insulin sensitivity by activating the AMPK/SIRT1 pathway in skeletal muscle of obese db/db mice. *Cardiovasc Diabetol* 11:139, 2012
75. Saito Y, Shimada M, Utsunomiya T, Ikemoto T, Yamada S, Morine Y, Imura S, Mori H, Sugimoto K, Iwahashi S, Asanoma M. The protective effect of adipose-derived stem cells against liver injury by trophic molecules. *J Surg Res* 180: 162-168, 2013
76. Sakamoto F, Katakami N, Kaneto H, Yasuda T, Takahara M, Miyashita K, Kuroda A, Matsuhisa M, Kosugi K, Shimomura I. Association of serum YKL-40 levels with urinary albumin excretion rate in young Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *Endocr J* 60: 73-79, 2013
77. Naka T, Kaneto H, Katakami N, Matsuoka TA, Harada A, Yamasaki Y, Matsuhisa M, Shimomura I. Association of serum copper levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 60: 393-396, 2013
78. Katakami N, Kaneto H, Sakamoto F, Takahara M, Irie Y, Fujisawa K, Miyashita K, Yasuda T, Matsuoka TA, Yoshiuchi K, Sakamoto K, Kuroda A, Matsuhisa M, Kosugi K, Shimomura I. Plasma pentraxin 3 levels are associated with carotid IMT in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 99: 185-191, 2013
79. Shima K, Ishimoto H, Hari N, Shintani Y, Fukushima Y, Noma Y, Matsuhisa M, Otsuka A, Saitoh M, Imoto I, Okabe T, Nakagawa Y, Fujiwara H, Fujinaka Y, Sei M, Shirakami A, Komatsu M, Tsuruo M, Matsumoto K, Tanaka T, Miyamoto M, Ogawa H, Furuta Y. Outcomes of 6 years of activities by the Tokushima Medical Association's Steering Committee for diabetes prevention to prevent type 2 diabetes in the general population of Tokushima Prefecture. *Diabetol Int* 4: 23-33, 2013
80. Okada T, Kawahito S, Mita N, Matsuhisa M, Kitahata H, Shimada M, Oshita S. Usefulness of continuous blood glucose monitoring and control for patients undergoing liver transplantation. *J Med Invest* 60: 205-212, 2013
81. Sakaguchi K, Hirota Y, Hashimoto N, Ogawa W, Hamaguchi T, Matsuo T, Miyagawa J, Namba M, Sato T, Okada S, Tomita K, Matsuhisa M, Kaneto H, Kosugi K, Maegawa H, Nakajima H, Kashiwagi A. Evaluation of a minimally invasive system for measuring glucose area under the curve during oral glucose tolerance tests: usefulness of sweat monitoring for precise measurement. *J Diabetes Sci Technol* 7: 678-688, 2013
82. Sasaki S, Yasuda T, Kaneto H, Kuroda A, Fujita Y, Fujisawa K, Tabuchi Y, Kasami R, Matsuoka TA, Matsuhisa M, Shimomura I. Basal insulin requirements after progesterone treatment in a type 1 diabetic pregnant woman. *Intern Med* 52: 259-262, 2013
83. Kuorda A, Kaneto H, Kawashima S, Sakamoto K, Takahara M, Shiraiwa T, Yasuda T, Katakami N, Matsuoka T, Shimomura I, Matsuhisa M. Regular insulin, rather than rapid-acting insulin, is a suitable choice for premeal bolus insulin in lean patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diab Invest* 4: 78-81, 2013
84. Sakamoto K, Kubo F, Yoshiuchi K, Ono A, Sato T, Tomita K, Sakaguchi K, Matsuhisa M, Kaneto K, Maegawa H, Nakajima H, Kashiwagi A, Kosugi K. Usefulness of a novel system for measuring glucose area under the curve while screening for glucose intolerance in outpatients. *J Diab Invest* 4: 552-559, 2013
85. Ikemoto T, Takita M, Levy MF, Shimada M, and Naziruddin B. CD11b+ cells in donor-specific transfusion prolonged allogeneic skin graft survival through indoleamine 2,3-dioxygenase. *Cell Immunol* 283: 81-90, 2013
86. Li Q, Hosaka T, Harada N, Nakaya Y, Funaki M. Activation of Akt through 5-HT<sub>2A</sub> receptor ameliorates serotonin-induced degradation of insulin receptor substrate-1 in adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 365: 25-35, 2013
87. Nobuhara M, Saotome M, Watanabe T, Urushida T, Katoh H, Satoh H, Funaki M, Hayashi H. Mitochondrial dysfunction caused by saturated fatty acid loading induces myocardial insulin-resistance in differentiated H9c2 myocytes: a novel ex vivo myocardial insulin-resistance model. *Exp Cell Res* 319: 955-966, 2013
88. Umeno A, Shichiri M, Ishida N, Hashimoto Y, Abe K, Kataoka M, Yoshino K, Hagihara Y, Aki N, Funaki M, Asada Y, Yoshida Y. Singlet oxygen induced products of linoleates, 10- and 12-(Z,E)-hydroxyoctadecadienoic acids (HODE), can be potential biomarkers for early detection of type 2 diabetes. *PLoS One* 8: e63542, 2013
89. Shikama Y, Ishimaru N, Kudo Y, Bando Y, Aki N, Hayashi Y, Funaki M. Effects of free fatty acids on human salivary gland epithelial cells. *J Dent Res* 92: 540-546, 2013
90. Jambaldorj B, Terada E, Hosaka T, Kishuku Y, Tomioka Y, Iwashima K, Hirata Y, Teshigawara K, Thi Kim Le C, Nakagawa T, Harada N, Sakai T, Sakaue H, Matsumoto T, Funaki M, Takahashi A, Nakaya Y. Cysteine string protein 1 (CSP1) modulates insulin sensitivity by attenuating glucose transporter 4 (GLUT4) vesicle docking with the plasma membrane. *J Med Invest* 60: 197-204, 2013
91. Ikeda Y, Enomoto H, Tajima S, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Ishizawa K, Tomita S, Tsuchiya K, Tamaki T. Dietary iron restriction inhibits progression of diabetic nephropathy in db/db mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 304: F1028-1036, 2013
92. Ikeda Y, Tajima S, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Ishizawa K, Yoshida S, Aihara K, Tsuchiya K, Tamaki T. Bovine milk-derived lactoferrin exerts proangiogenic effects in an Src-Akt-eNOS-dependent manner in response to ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 61: 423-429, 2013
93. Nakayama T, Kurobe H, Sugawara N, Kinoshita H, Higashida M, Matsuoka Y, Yoshida Y, Hirata Y, Sakata M, Maxfield MW, Shimabukuro M, Takahama Y, Sata M, Tamaki T, Kitagawa T, Tomita S. Role of macrophage-derived hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  as a mediator of vascular remodeling. *Cardiovasc Res* 99: 705-715, 2013
94. Sakurada T, Ishizawa K, Imanishi M, Izawa-Ishizawa Y, Fujii S, Tominaga E, Tsuneishi T, Horinouchi Y, Kihira Y, Ikeda Y, Tomita S, Aihara K, Minakuchi K, Tsuchiya K, Tamaki T. Nitrosonifedipine ameliorates angiotensin II-induced vascular remodeling via antioxidative effects. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 386: 29-39, 2013
95. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 499: 97-101, 2013
96. Hirata Y, Kurobe H, Nishio C, Tanaka K, Fukuda D, Uematsu E, Nishimoto S, Soeki T, Harada N, Sakaue H, Kitagawa T, Shimabukuro M, Nakaya Y, Sata M. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, attenuates neointimal hyperplasia after vascular injury. *Eur J Pharmacol* 699: 106-111, 2013
97. Kato K, Takamura T, Takeshita Y, Ryu Y, Misu H, Ota T, Tokuyama K, Nagasaka S, Matsuhisa M, Matsui O, Kaneko S. Ectopic fat accumulation and distant organ-specific insulin resistance in Japanese people with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 9: e92170, 2014
98. Kinouchi M, Aihara KI, Fujinaka Y, Yoshida S, Ooguro Y, Kurahashi K, Kondo T, Aki N, Kuroda A, Endo I, Matsuhisa M, Matsumoto T. Diabetic conditions differentially affect the endothelial function, arterial stiffness and carotid atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 21: 486-500, 2014
99. Yoshii H, Onuma T, Yamazaki T, Watada H, Matsuhisa M, Matsumoto M, Kitagawa K, Kitakaze M, Yamasaki Y, Kawamori R. Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke: The profit-J-study. *J Atheroscler Thromb* 21: 563-573, 2014
100. Hirose K, Kawahito S, Mita N, Takashi K, Kawahara T, Soga T, Katayama T, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Shimada M, Matsuhisa M, Kitahata H. Usefulness of artificial endocrine pancreas during resection of insulinoma. *J Med Invest* 61: 421-425, 2014
101. Fujisawa K, Yasuda T, Kaneto H, Katakami N, Tsuji M, Kubo F, Sasaki S, Miyashita K, Naka T, Kasami R, Kuroda A, Matsuhisa M, Shimomura I. Short-and long-term effect of sitagliptin after near normalization of glycemic control with insulin in poorly controlled Japanese type 2 diabetic patients. *J Diab Invest* 5: 548-553, 2014
102. Shimo N, Yasuda T, Kaneto H, Katakami N, Kuroda A, Sakamoto F, Takahara M, Irie Y, Horikawa K, Miyashita K, Miyatsuka T, Yoshiuchi K, Kawamori D, Sakamoto K, Matsuoka TA, Kosugi K, Shimomura I, Matsuhisa M. Vitamin D deficiency is significantly associated with retinopathy in young Japanese type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 106: e41-e43, 2014
103. Kashiwara H, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Sato H, Yoshikawa K, Miyatani T, Takasu C, Matsumoto N, Ishibashi H. Duodenal-jejunal bypass improves insulin resistance by enhanced glucagon-like peptide-1 secretion through increase of bile acids. *Hepato-Gastroenterology* 61: 1049-1054, 2014
104. Yamada S, Shimada M, Utsunomiya T, Ikemoto T, Saito Y, Morine Y, Imura S, Mori H, Arakawa Y, Kanamoto M, Iwahashi S. Trophic effect of adipose tissue-derived stem cells on porcine islet cells. *J Surg Res* 187: 667-672, 2014
105. Saito Y, Shimada M, Utsunomiya T, Ikemoto T, Yamada S, Morine Y, Imura S, Mori H, Arakawa Y, Kanamoto M, Iwahashi S, Takasu C. Homing effect of adipose-derived stem cells to the injured liver: the shift of stromal cell-derived factor 1 expressions. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 21: 873-880, 2014
106. Watanabe T, Saotome M, Nobuhara M, Sakamoto A, Urushida T, Katoh H, Satoh H, Funaki M, Hayashi H. Roles of mitochondrial fragmentation and reactive oxygen species in mitochondrial dysfunction and myocardial insulin resistance. *Exp Cell Res* 323: 314-325, 2014
107. Jin QR, Bando Y, Miyawaki K, Shikama Y, Kosugi C, Aki N, Funaki M, Noji S. Correlation of fibroblast growth factor 21 serum levels with metabolic parameters in Japanese subjects. *J Med Invest* 61: 28-34, 2014
108. Hayashi S, Yamada H, Bando M, Hotchi J, Ise T, Yamaguchi K, Iwase T, Soeki T, Wakatsuki T, Tamaki T, Sata M. Augmentation index does not reflect risk of coronary artery disease in elderly patients. *Circ J* 78: 1176-1182, 2014
109. Horinouchi Y, Summers FA, Ehrenshaft M, Kawazoe K, Tsuchiya K, Tamaki T, Mason RP. Investigating free radical generation in HepG2 cells using immuno-spin trapping. *Free Radic Biol Med* 75: S33, 2014
110. Ikeda Y, Ozono I, Tajima S, Imao M, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Miyamoto L, Ishizawa K, Tsuchiya K, Tamaki T. Iron chelation by deferoxamine prevents renal interstitial fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction. *PLoS One* 9: e89355, 2014
111. Imamura Y, Tomita S, Imanishi M, Kihira Y, Ikeda Y, Ishizawa K, Tsuchiya K, Tamaki T. HIF-2 $\alpha$ /ARNT complex regulates hair development via induction of p21(Waf1/Cip1) and p27(Kip1). *FASEB J* 28: 2517-2524, 2014
112. Imanishi M, Ishizawa K, Sakurada T, Ishizawa Y, Yamano N, Kihira Y, Ikeda Y, Tsuchiya K, Tamaki T. Drug development for cardiorenal disease based on oxidative stress control. *Yakugaku Zasshi* 134: 715-719, 2014
113. Imanishi M, Tomita S, Ishizawa K, Kihira Y, Ueno M, Izawa-Ishizawa Y, Ikeda Y, Yamano N, Tsuchiya K, Tamaki T. Smooth muscle cell-specific Hif-1 $\alpha$  deficiency suppresses angiotensin II-induced vascular remodeling in mice. *Cardiovasc Res* 102: 460-468, 2014
114. Ishizawa K, Izawa-Ishizawa Y, Yamano N, Urushihara M, Sakurada T, Imanishi M, Fujii S, Nuno A, Miyamoto L, Kihira Y, Ikeda Y, Kagami S, Kobori H, Tsuchiya K, Tamaki T. Nitrosonifedipine ameliorates the progression of type 2 diabetic nephropathy by exerting antioxidative effects. *PLoS One* 9: e86335, 2014
115. Kihira Y, Miyake M, Hirata M, Hoshina Y, Kato K, Shirakawa H, Sakaue H, Yamano N, Izawa-Ishizawa Y, Ishizawa K, Ikeda Y, Tsuchiya K, Tamaki T, Tomita S. Deletion of hypoxia-inducible



- factor-1alpha in adipocytes enhances glucagon-like peptide-1 secretion and reduces adipose tissue inflammation. *PLoS One* 9: e93856, 2014
116. Morimoto A, Tomita S, Imanishi M, Shioi G, Kihira Y, Izawa-Ishizawa Y, Takaku M, Hashimoto I, Ikeda Y, Nakanishi H, Tamaki T. Overexpressed HIF-2alpha in endothelial cells promotes vascularization and improves random pattern skin flap survival. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2: e132, 2014
117. Uehara Y, Hirose J, Yamabe S, Okamoto N, Okada T, Oyadomari S, Mizuta H. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis contributes to articular cartilage degeneration via C/EBP homologous protein. *Osteoarthritis Cartilage* 22: 1007-1017, 2014
118. Yasue A, Mitsui SN, Watanabe T, Sakuma T, Oyadomari S, Yamamoto T, Noji S, Mito T, Tanaka E. Highly efficient targeted mutagenesis in one-cell mouse embryos mediated by the TALEN and CRISPR/Cas systems. *Sci Rep* 4: 5705, 2014
119. Handa K, Inukai K, Onuma H, Kudo A, Nakagawa F, Tsugawa K, Kitahara A, Moriya R, Takahashi K, Sumitani Y, Hosaka T, Kawakami H, Oyadomari S, Ishida H. Long-term low carbohydrate diet leads to deleterious metabolic manifestations in diabetic mice. *PLoS One* 9: e104948, 2014
120. Azuma Y, Hagiwara D, Lu W, Suga H, Goto M, Banno R, Sugimura Y, Oyadomari S, Mori K, Shiota A, Asai N, Takahashi M, Oiso Y, Arima H. Activating transcription factor 6a is required for the vasopressin neuron system to maintain water balance under dehydration in male mice. *Endocrinology* 155: 4905-4914, 2014
121. Tsutsumi R, Yoshida T, Nii Y, Okahisa N, Iwata S, Tsukayama M, Hashimoto R, Taniguchi Y, Sakaue H, Hosaka T, Shuto E, Sakai T. Sudachitin, a polymethoxylated flavone, improves glucose and lipid metabolism by increasing mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Nutr Metab (Lond)* 4: 11:32, 2014
122. Mawatari K, Yoshioka E, Toda S, Yasui S, Furukawa H, Shimohata T, Ohnishi T, Morishima M, Harada N, Takahashi A, Sakaue H, Nakaya Y. Enhancement of endothelial function inhibits left atrial thrombi development in an animal model of spontaneous left atrial thrombosis. *Circ J* 78: 1980-1988, 2014
123. Tsutsumi R, Ohashi K, Tsutsumi YM, Horikawa YT, Minakuchi J, Minami S, Harada N, Sakaue H, Sakai T, Nakaya Y. Albumin-normalized serum zinc: a clinically useful parameter for detecting taste impairment in patients undergoing dialysis *Nutr Res*. 34: 11-16, 2014

## 2015

124. Kambe N, Kawahito S, Mita N, Takaishi K, Katayama T, Sakai Y, Soga T, Kawano H, Matsuhisa M, Shimada M, Kitagawa T, Kitahata H. Impact of newly developed, next-generation artificial endocrine pancreas. *J Med Invest* 62: 41-44, 2015
125. Temma J, Matsuhisa M, Horie T, Kuroda A, Mori H, Tamaki M, Endo I, Aihara K, Abe M, Matsumoto T. Non-invasive measurement of skin autofluorescence as a beneficial surrogate marker for atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *J Med Invest* 62: 126-129, 2015
126. Ishikawa K, Tsunekawa S, Ikeniwa M, Izumoto T, Iida A, Ogata H, Uenishi E, Seino Y, Ozaki N, Sugimura W, Hamada Y, Kuroda A, Shinjo K, Kondo Y, Oiso Y. Long-term pancreatic beta cell exposure to high levels of glucose but not palmitate induces DNA methylation within the insulin gene promoter and represses transcriptional activity. *PLoS One* 10: e0115350 doi: 10.1371/journal.pone.0115350, 2015
127. Ikeda Y, Hamano H, Satoh A, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Ishizawa K, Aihara K, Tsuchiya K, Tamaki T. Bilirubin exerts pro-angiogenic property through Akt-eNOS-dependent pathway. *Hypertens Res* 38: 733-740, 2015
128. Shigeaki T, Sekimoto E, Shibata H, Ozaki S, Okumura T, Fujinaga H, Shibata H, Aihara K, Akaike M. Factor VII Tokushima: the first case of factor VII Cys22Gly with the development of myocardial infarction in the proband receiving recombinant factor VIIa replacement therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 26: 956-958, 2015
129. Sasaki T, Kuroko M, Sekine S, Matsui S, Kikuchi O, Susanti VY, Kobayashi M, Tanaka Y, Yuasa T, Kitamura T. Overexpression of insulin receptor partially improves obese and diabetic phenotypes in db/db mice. *Endocr J* 62: 787-796, 2015

## 2016

130. Kashihara H, Shimada M, Kurita N, Sato H, Yoshikawa K, Higashijima J, Chikakiyo M, Nishi M, Takasu C. Duodenal-jejunal bypass improves diabetes and liver steatosis via enhance glucagon-like peptide-1 elicited by bile acids. *J Gastroenterol Hepatol* 30: 308-315, 2015
131. Shikama Y, Aki N, Hata A, Nishimura M, Oyadomari S, Funaki M. Palmitate-stimulated monocytes induce adhesion molecule expression in endothelial cells via IL-1 signaling pathway. *J Cell Physiol* 230: 732-742, 2015
132. Hata A, Yonemoto K, Shikama Y, Aki N, Kosugi C, Tamura A, Ichihara T, Minagawa T, Kuwamura Y, Miyoshi M, Nakao T, Funaki M. Cut-off value of total adiponectin for managing risk of developing metabolic syndrome in male Japanese workers. *PLoS One* 10: e0118373, 2015
133. Kido J, Bando Y, Bando M, Kajiuira Y, Hiroshima Y, Inagaki Y, Murata H, Ikuta T, Kido R, Naruishi K, Funaki M, Nagata T. YKL-40 level in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis and type 2 diabetes. *Oral Dis* 21: 667-673, 2015
134. Shikama Y, Kudo Y, Ishimaru N, Funaki M. Possible involvement of palmitate in pathogenesis of periodontitis. *J Cell Physiol* 230: 2981-2989, 2015
135. Kihira Y, Burentogtokh A, Itoh M, Izawa-Ishizawa Y, Ishizawa K, Ikeda Y, Tsuchiya K, Tamaki T. Hypoxia decreases glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line. *Biol Pharm Bull* 38: 514-521, 2015
136. Tajima S, Ikeda Y, Enomoto H, Imao M, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Miyamoto L, Ishizawa K, Tsuchiya K, Tamaki T. Angiotensin II alters the expression of duodenal iron transporters, hepatic hepcidin, and body iron distribution in mice. *Eur J Nutr* 54: 709-719, 2015
137. Yamano N, Ikeda Y, Sakama M, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Ishizawa K, Miyamoto L, Tomita S, Tsuchiya K, Tamaki T. A long-term high-fat diet changes iron distribution in the body, increasing iron accumulation specifically in the mouse spleen. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 61: 20-27, 2015
138. Inaba Y, Furutani T, Kimura K, Watanabe H, Haga S, Kido Y, Matsumoto M, Yamamoto Y, Harada K, Kaneko S, Oyadomari S, Ozaki M, Kasuga M, Inoue H. Growth arrest and DNA damage-inducible 34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis in mice. *Hepatology* 61: 1343-1356, 2015
139. Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, Ishiuchi S, Takayama C, Matsushita M, Tsutsui M, Miyazaki JI, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. Gamma-oryzanol protects pancreatic  $\beta$ -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice. *Endocrinology* 156: 1242-1250, 2015
140. Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Ohshiro Y, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Matsushita M, Tsutsui M, Ishiuchi S, Nakata M, Yada T, Miyazaki JI, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H. A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived  $\gamma$ -oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signalling in mouse islet. *Br J Pharmacol* 172: 4519-4534, 2015
141. Miyatake Y, Shiuchi T, Ueta T, Taniguchi Y, Futami A, Sato F, Kitamura T, Tsutsumi R, Harada N, Nakaya Y, Sakaue H. Intracerebroventricular injection of adiponectin regulates locomotor activity in rats. *J Med Invest* 62: 199-203, 2015
142. Nishi T, Shuto E, Ogawa M, Ohya M, Nakanishi M, Masuda M, Katsumoto M, Yamanaka-Okumura H, Sakai T, Takeda E, Sakaue H, Taketani Y. Excessive dietary phosphorus intake impairs endothelial function in young healthy men: a time- and dose-dependent study. *J Med Invest* 62: 167-172, 2015
143. Yang ZH, Inoue S, Taniguchi Y, Miyahara H, Iwasaki Y, Takeo J, Sakaue H, Nakaya Y. Long-term dietary supplementation with saury oil attenuates metabolic abnormalities in mice fed a high-fat diet: combined beneficial effect of omega-3 fatty acids and long-chain monounsaturated fatty acids. *Lipids Health Dis* 14:155, 2015

144. Osawa S, Kawamori D, Katakami N, Takahara M, Sakamoto F, Katsura T, Yasuda T, Kaneto H, Matsuhisa M, Matsuoka TA, Shimomura I. Significant elevation of serum dipeptidyl peptidase-4 activity in young-adult type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 113: 135-142, 2016
145. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, Hirose T, on behalf of the Edition JP 1 study group. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (Edition JP 1). *Diabetes Obes Metab* 18: 375-383, 2016
146. Kondo T, Endo I, Aihara KI, Onishi Y, Dong B, Ohguro Y, Kurahashi K, Yoshida S, Fujinaka Y, Kuroda A, Matsuhisa M, Fukumoto S, Matsumoto T, Abe M. Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen levels are associated with carotid atherosclerosis in patients with cardiovascular risk factors. *Endocr J* 63: 397-404, 2016
147. Oyama J, Murohara T, Kitakaze M, Ishizu T, Sato Y, Kitagawa K, Kamiya H, Ajioka M, Ishihara M, Dai K, Nanasato M, Sata M, Maemura K, Tomiyama H, Higashi Y, Kaku K, Yamada H, Matsuhisa M, Yamashita K, Bando YK, Kashihara N, Ueda S, Inoue T, Tanaka A, Node K: PROLOGUE Study Investigators. The effect of sitagliptin on carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetes: The prologue randomized controlled trial. *PLoS Med* 13: e1002051, 2016
148. King AB, Kuroda A, Matsuhisa M, Hobbs T. A review of insulin-dosing formulas for continuous subcutaneous insulin infusion (CS II) for adults with type 1 diabetes. *Curr Diab Res* 16: 83, 2016
149. Tanaka A, Murohara T, Taguchi I, Eguchi K, Suzuki M, Kitakaze M, Sato Y, Ishizu T, Higashi Y, Yamada H, Nanasato M, Shimabukuro M, Teragawa H, Ueda S, Koder S, Matsuhisa M, Kadokami T, Kario K, Nishio Y, Inoue T, Maemura K, Oyama J, Ohishi M, Sata M, Tomiyama H, Node K, and Investigators. Rationale and design of a multicenter randomized controlled study to evaluate the preventive effect of ipragliflozin on carotid atherosclerosis: the PROTECT study. *Cardiovascular Diabetology* 15: 133, 2016
150. Tanihara F, Takemoto T, Kitagawa E, Rao S, Do LT, Onishi A, Yamashita Y, Kosugi C, Suzuki H, Sembon S, Suzuki S, Nakai M, Hashimoto M, Yasue A, Matsuhisa M, Noji S, Fujimura T, Fuchimoto D, Otoi T. Somatic cell reprogramming-free generation of genetically modified pigs. *Science Advances* 2: e1600803, 2016
151. Yuasa T, Amo-Shiino K, Ishikura S, Takahara M, Matsuoka T, Kaneto H, Kuroda A, Matsuhisa M, Hashida S. Sequential cleavage of insulin receptor by calpain 2 and  $\gamma$ -secretase impairs insulin signaling. *Diabetologia* 59: 2711-2721, 2016
152. Kondo T, Endo I, Ooguro Y, Morimoto K, Kurahashi K, Yoshida S, Kuroda A, Aihara KI, Matsuhisa M, Abe M, Fukumoto S. Suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by maximum androgen blockade in a patient with prostate cancer. *Intern Med* 55: 3623-3626, 2016
153. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Sumi M, Riddle MC, Bolli GB, Hitose T: EDITION JP 1 study group. Sustained glycaemic control and less nocturnal hypoglycaemia with insulin glargine 300U/mL compared with Glargine 100U/mL in Japanese adults with type1 diabetes (EDITION JP 1 randomised 12-month trial including 6-month extension). *Diabetes Res Clin Pract* 122: 133-140, 2016
154. Tomiyama H, Miwa T, Kan K, Matsuhisa M, Kamiya H, Nanasato M, Kitano T, Sano H, Ohno J, Iida M, Sata M, Yamada H, Maemura K, Tanaka A, Murohara T, Node K. Impact of glycemic control with sitagliptin on the 2-year progression of arterial stiffness:a subanalysis of the PROLOGUE study. *Cardiovasc Diabetol* 15: 150, 2016
155. Yoshida S, Ikeda Y, Aihara K. Roles of the androgen-androgen receptor system in vascular angiogenesis. *J Atheroscler Thromb* 23: 257-265, 2016
156. Amachi R, Hiasa M, Teramachi J, Harada T, Oda A, Nakamura S, Hanson D, Watanabe K, Fujii S, Miki H, Kagawa K, Iwasa M, Endo I, Kondo T, Yoshida S, Aihara K, Kurahashi K, Kuroda Y, Horikawa H, Tanaka E, Matsumoto T, Abe M. A vicious cycle between acid sensing and survival signaling in myeloma cells: acid-induced epigenetic alteration. *Oncotarget*, 7: 70447-70461, 2016

157. Kuroda A, Tsuruo M, Aki N, Kondo T, Oguro Y, Tamaki M, Aihara K, Endo I, Matsumoto T, Abe M, Matsuhisa M. A pilot study comparing the CGM-assessed glycemic profiles of patients with type 1 diabetes on insulin degludec and insulin glargine. *Diabetol Int*, 8: 112-115, 2016
158. Matsushima Y, Takeshita Y, Kita Y, Otoda T, Kato K, Toyama-Wakakuri H, Akahori H, Shimizu A, Hamaguchi E, Nishimura Y, Kanamori T, Kaneko S, Takamura T. Pleiotropic effects of sitagliptin versus voglibose in patients with type 2 diabetes inadequately controlled via diet and/or a single oral antihyperglycemic agent: a multicenter, randomized trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 4: e000190, 2016
159. Tsuda SI, Konishi K, Otoda T, Nagai T, Takeda-Watanabe A, Kanasaki M, Kitada M, Nakagawa A, Nishizawa M, Kanasaki K, Koya D. Restoration of the hypothalamic-pituitary-adrenal response to hypoglycemia in type 2 diabetes by avoiding chronic hypoglycemia. *Intern Med*. 55: 3471-3473, 2016
160. Ikeda Y, Imao M, Satoh A, Watanabe H, Hamano H, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Miyamoto L, Ishizawa K, Tsuchiya K, Tamaki T. Iron-induced skeletal muscle atrophy involves an Akt-forkhead box O3-E3 ubiquitin ligase-dependent pathway. *J Trace Elem Med Biol* 35: 66-76, 2016
161. Imanishi M, Chiba Y, Tomita N, Matsunaga S, Nakagawa T, Ueno M, Yamamoto K, Tamaki T, Tomita S. Hypoxia-inducible factor-1alpha in smooth muscle cells protects against aortic aneurysms-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 36: 2158-2162, 2016
162. Miyake M, Nomura A, Ogura A, Takehana K, Kitahara Y, Takahara K, Tsugawa K, Miyamoto C, Miura N, Sato R, Kurahashi K, Harding HP, Oyadomari M, Ron D, Oyadomari S. Skeletal muscle-specific eukaryotic translation initiation factor 2a phosphorylation controls amino acid metabolism and fibroblast growth factor 21-mediated non-cell-autonomous energy metabolism. *FASEB J* 30: 798-812, 2016
163. Lu W, Hagiwara D, Morishita Y, Tochiya M, Azuma Y, Suga H, Goto M, Banno R, Sugimura Y, Oyadomari S, Mori K, Arima H. Unfolded protein response in hypothalamic cultures of wild-type and ATF6a-knockout mice. *Neurosci Lett* 612: 199-203, 2016
164. Taniuchi S, Miyake M, Tsugawa K, Oyadomari M, Oyadomari S. Integrated stress response of vertebrates is regulated by four eIF2a kinases. *Sci Rep* 6: 32886, 2016
165. Mitsui SN, Yasue A, Masuda K, Naruto T, Minegishi Y, Oyadomari S, Noji S, Imoto I, Tanaka E. Novel human mutation and CRISPR/Cas genome-edited mice reveal the importance of C-terminal domain of MSX1 in tooth and palate development. *Sci Rep* 6: 38398, 2016
166. Otsuka R, Harada N, Aoki S, Shirai K, Nishitsuji K, Nozaki A, Hatakeyama A, Shono M, Mizusawa N, Yoshimoto K, Nakaya Y, Kitahata H, Sakaue H. C-terminal region of GADD34 regulates eIF2a dephosphorylation and cell proliferation in CHO-K1 cells. *Cell Stress Chaperones* 21: 29-40, 2016
167. Sebe M, Tsutsumi R, Yamaguchi S, Horikawa YT, Harada N, Oyama T, Kakuta N, Tanaka K, Tsutsumi YM, Nakaya Y, and Sakaue H. The synergistic effects of omega-3 fatty acids against 5-fluorouracil-induced mucosal impairment in mice. *BMC Nutrition BMC series – open, inclusive and trusted* 2:17, 2016
168. Yang ZH, Bando M, Sakurai T, Chen Y, Emma-Onon B, Wilhite B, Fukuda D, Pryor BV, Wakabayashi Y, Sampson M, Yu ZX, Sakurai A, Zarzour A, Miyahara H, Takeo J, Sakaue H, Sata M, Remaley AT. Long-chain monounsaturated fatty acid-rich fish oil attenuates the development of atherosclerosis in mouse models. *Mol Nutr Food Res* 60: 2208-2218, 2016
169. Shimabukuro M, Sato H, Izaki H, Fukuda D, Uematsu E, Hirata Y, Yagi S, Soeki T, Sakaue H, Kanayama HQ, Masuzaki H, Sata M. Depot- and gender-specific expression of NLRP3 inflammasome and toll-like receptors in adipose tissue of cancer patients. *Biofactors* 42: 397-406, 2016
170. Nishimoto S, Fukuda D, Higashikuni Y, Tanaka K, Hirata Y, Murata C, Kim-Kaneyama JR, Sato F, Bando M, Yagi S, Soeki T, Hayashi T, Imoto I, Sakaue H, Shimabukuro M, Sata M. Obesity-induced DNA released from adipocytes stimulates chronic adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Sci Adv* 2: e1501332, 2016
171. Abuduli M, Ohminami H, Otani T, Kubo H, Ueda H, Kawai Y, Masuda M, Yamanaka-Okumura H, Sakaue H, Yamamoto H, Takeda E,



Taketani Y. Effects of dietary phosphate on glucose and lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 310: E526-538, 2016

172. Kuroda M, Tominaga A, Nakagawa K, Nishiguchi M, Sebe M, Miyatake Y, Kitamura T, Tsutsumi R, Harada N, Nakaya Y, Sakaue H. DNA Methylation Suppresses Leptin Gene in 3T3-L1 Adipocytes. *PLoS One* 11: e0160532, 2016

## 2017

173. Mita N, Kawahito S, Soga T, Takaishi K, Kitahata H, Matsuhisa M, Shimada M, Kinoshita H, Tsutsumi YM, Tanaka K. Strict blood glucose control by an artificial endocrine pancreas during hepatectomy may prevent postoperative kidney injury. *J Artif Organs* 20: 76-83, 2017
174. Osawa S, Katakami N, Kuroda A, Takahara M, Sakamoto F, Kawamori D, Matsuoka T, Matsuhisa M, Shimomura I. Skin autofluorescence is associated with early-stage atherosclerosis in patients with type 1 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 24: 312-326, 2017
175. Yamada H, Tanaka A, Kusunose K, Amano R, Matsuhisa M, Daida H, Ito M, Tsutsui H, Nanasato M, Kamiya H, Bando YK, Odawara M, Yoshida H, Murohara T, Sata M, Node K; PROLOGUE Study Investigators. Effect of sitagliptin on the echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the PROLOGUE study. *Cardiovasc Diabetol* 16: 63, 2017
176. Mori H, Kuroda A, Araki M, Suzuki R, Taniguchi S, Tamaki M, Akehi Y, Matsuhisa M. Advanced glycation end products is a risk for muscle weakness in Japanese patients with type 1 diabetes. *J Diab Invest* 8: 377-382, 2017
177. Kurahashi K, Endo I, Kondo T, Morimoto K, Yoshida S, Kuroda A, Aihara KI, Matsuhisa M, Nakajima K, Mizobuchi Y, Nagahiro S, Abe M, Fukumoto S. Remarkable shrinkage of a growth hormone (GH)-secreting macroadenoma induced by somatostatin analogue administration: a case report and literature review. *Intern Med* 56: 2455-2461, 2017
178. Kuroda A, Taniguchi S, Akehi Y, Mori H, Tamaki M, Suzuki R, Otsuka Y, Matsuhisa M. Accuracy and time delay of glucose measurements of continuous glucose monitoring and bedside artificial pancreas during hyperglycemic and euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp study. *J Diabetes Sci Technol* 11: 1096-1100, 2017
179. Kurahashi K, Inoue S, Yoshida S, Ikeda Y, Morimoto K, Uemoto R, Ishikawa K, Kondo T, Yuasa T, Endo I, Miyake M, Oyadomari S, Matsumoto T, Abe M, Sakaue H, Aihara K. The role of heparin cofactor II in the regulation of insulin sensitivity and maintenance of glucose homeostasis in humans and mice. *J Atheroscler Thromb*, 24: 1215-1230, 2017
180. Yagi S, Fukuda D, Aihara K, Akaike M, Shimabukuro M, Sata M. n-3 Polyunsaturated fatty acids: promising nutrients for preventing cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb*, 24: 999-1010, 2017
181. Ikeda Y, Horinouchi Y, Hamano H, Hirayama T, Kishi S, Izawa-Ishizawa Y, Imanishi M, Zamami Y, Takechi K, Miyamoto L, Ishizawa K, Aihara K, Nagasawa H, Tsuchiya K, Tamaki T. Dietary iron restriction alleviates renal tubulointerstitial injury induced by protein overload in mice. *Sci Rep*. 7: 10621, 2017
182. Yagi S, Soeki T, Aihara K, Fukuda D, Ise T, Kadota M, Bando S, Matsuura T, Tobiume T, Yamaguchi K, Kusunose K, Yamada H, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Akaike M, Sata M. Low serum levels of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are risk factors for cardiogenic syncope in patients with brugada syndrome. *Int Heart J* 58: 720-723, 2017
183. Yagi S, Hirata Y, Ise T, Kusunose K, Yamada H, Fukuda D, Salim HM, Maimaituxun G, Nishio S, Takagawa Y, Hama S, Matsuura T, Yamaguchi K, Tobiume T, Soeki T, Wakatsuki T, Aihara K, Akaike M, Shimabukuro M, Sata M. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 9: 78, 2017
184. Takagawa Y, Yagi S, Ise T, Ishii A, Nishikawa K, Fukuda D, Kusunose K, Matsuura T, Tobiume T, Yamaguchi K, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Katoh S, Aihara K, Akaike M, Sata M. Improved exercise capacity after cardiac rehabilitation is associated with reduced visceral fat in patients with chronic heart failure. *Int Heart J*, 58: 746-751, 2017

185. Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Higashijima J, Nakao T, Nishi M, Takasu C. Duodenal-jejunal bypass changes the composition of the gut microbiota. *Surg Today* 47: 137-140, 2017

186. Naujok O, Bandou Y, Shikama Y, Funaki M, Lenzen S. Effect of substrate rigidity in tissue culture on the function of insulin-secreting INS-1E cells. *J Tissue Eng Regen Med* 11: 58-65, 2017

187. Fukunaga Y, Izawa-Ishizawa Y, Horinouchi Y, Sairyo E, Ikeda Y, Ishizawa K, Tsuchiya K, Abe Y, Hashimoto I, Tamaki T. Topical application of nitrosonifedipine, a novel radical scavenger, ameliorates ischemic skin flap necrosis in a mouse model. *Wound Repair Regen* 25: 217-223, 2017

188. Miyamoto L, Yamane M, Tomida Y, Kono M, Yamaoka T, Kawasaki A, Hatano A, Tsuda K, Xu W, Ikeda Y, Tamaki T, Tsuchiya K. Nitrite activates 5'AMP-activated protein kinase-endothelial nitric oxide synthase pathway in human glomerular endothelial cells. *Biol Pharm Bull* 40: 1866-1872, 2017

189. Niimura T, Zamami Y, Koyama T, Izawa-Ishizawa Y, Miyake M, Koga T, Harada K, Ohshima A, Imai T, Kondo Y, Imanishi M, Takechi K, Fukushima K, Horinouchi Y, Ikeda Y, Fujino H, Tsuchiya K, Tamaki T, Hinotsu S, Kano MR, Ishizawa K. Hydrocortisone administration was associated with improved survival in Japanese patients with cardiac arrest. *Sci Rep* 7: 17919, 2017

190. Oshima K, Ikeda Y, Horinouchi Y, Watanabe H, Hamano H, Kihira Y, Kishi S, Izawa-Ishizawa Y, Miyamoto L, Hirayama T, Nagasawa H, Ishizawa K, Tsuchiya K, Tamaki T. Iron suppresses erythropoietin expression via oxidative stress-dependent hypoxia-inducible factor-2 alpha inactivation. *Lab Invest* 97: 555-566, 2017

191. Suzuki T, Gao J, Ishigaki Y, Kondo K, Sawada S, Izumi T, Uno K, Kaneko K, Tsukita S, Takahashi K, Asao A, Ishii N, Imai J, Yamada T, Oyadomari S, Katagiri H. ER stress protein chop mediates insulin resistance by modulating adipose tissue macrophage polarity. *Cell Rep* 18: 2045-2057, 2017

192. Yasue A, Kono H, Habuta M, Bando T, Sato K, Inoue J, Oyadomari S, Noji S, Tanaka E, Ohuchi H. Relationship between somatic mosaicism of Pax6 mutation and variable developmental eye abnormalities-an analysis of CRISPR genome-edited mouse embryos. *Sci Rep* 7: 53, 2017

193. Miyake M, Kuroda M, Kiyonari H, Takehana K, Hisanaga S, Morimoto M, Zhang J, Oyadomari M, Sakaue H, Oyadomari S. Ligand-induced rapid skeletal muscle atrophy in HSA-Fv2E-PERK transgenic mice. *PLoS One* 12: e0179955, 2017

194. Fischer C, Seki T, Lim S, Nakamura M, Andersson P, Yang Y, Honek J, Wang Y, Gao Y, Chen F, Samani NJ, Zhang J, Miyake M, Oyadomari S, Yasue A, Li X, Zhang Y, Liu Y, Cao Y. A miR-327-FGF10-FGFR2-mediated autocrine signaling mechanism controls white fat browning. *Nat Commun* 8: 2079, 2017

195. Nakaya Y, Fukuda D, Oyamada T, Ogawa K, Harada N, Nakagami H, Morishita R, Sata M, Sakaue H. A novel lipoprotein (a) lowering drug, D-47, decreases neointima thickening after vascular injury. *J Med Invest* 64: 64-67, 2017

196. Miyatake Y, Shiuchi T, Mawatari K, Toda S, Taniguchi Y, Futami A, Sato F, Kuroda M, Sebe M, Tsutsumi R, Harada N, Minokoshi Y, Kitamura T, Gotoh K, Ueno M, Nakaya Y, Sakaue H. Intracerebroventricular injection of ghrelin decreases wheel running activity in rats. *Peptides*. 87: 12-19, 2017

197. Kuroda M, Sakaue H. Adipocyte Death and Chronic Inflammation in Obesity. *J Med Invest* 64: 193-196, 2017

198. Okamatsu-Ogura Y, Fukano K, Tsubota A, Nio-Kobayashi J, Nakamura K, Morimatsu M, Sakaue H, Saito M, Kimura K. Cell-cycle arrest in mature adipocytes impairs BAT development but not WAT browning, and reduces adaptive thermogenesis in mice. *Sci Rep* 7: 6648, 2017

199. Harada N, Okuyama M, Yoshikatsu A, Yamamoto H, Ishiwata S, Hamada C, Hirose T, Shono M, Kuroda M, Tsutsumi R, Takeo J, Taketani Y, Nakaya Y, Sakaue H. Endoplasmic reticulum stress in mice increases hepatic expression of genes carrying a premature termination codon via a nutritional status-independent GRP78-dependent mechanism. *J Cell Biochem* 118: 3810-3824, 2017

## 2018

200. Murata T, Nirengi S, Sakane N, Kuroda A, Hirota Y, Matsuhisa M, Namba M, Kobayashi T; Association for the Study of Innovative Diabetes Treatment in Japan (ASINDTJ). Safety of the batteries and power units used in insulin pumps: A pilot cross-sectional study by the Association for the Study of Innovative Diabetes Treatment in Japan. *J Diabetes Investig* 9: 903-907, 2018

201. Miyagi M, Uchino H, Kumashiro N, Higa M, Shin K, Sasamoto M, Kitazato H, Tamaki M, Matsuhisa M, Hirose T. Up-titration strategy after DPP-4 inhibitor-based oral therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial shifting to a single-dose GLP-1 enhancer versus adding a variable basal insulin algorithm. *Diabetes Ther* 9: 1959-1968, 2018

202. Mitsuhashi T, Uemoto R, Ishikawa K, Yoshida S, Ikeda Y, Yagi S, Matsumoto T, Akaike M, Aihara K. Endothelial nitric oxide synthase-independent pleiotropic effects of pitavastatin against atherosclerosis and limb ischemia in mice. *J Atheroscler Thromb*, 25: 65-80, 2018

203. Yagi S, Aihara K, Kondo T, Kurahashi K, Yoshida S, Endo I, Fukuda D, Nakaya Y, Suwaki KI, Takeji T, Wada T, Salim HM, Hama S, Matsuura T, Ise T, Kusunose K, Yamaguchi K, Tobiume T, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Matsuhisa M, Shimabukuro M, Akaike M, Sata M. Predictors for the treatment effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther* 35: 124-134, 2018

204. Fujii S, Nakamura S, Oda A, Miki H, Tenshin H, Teramachi J, Hiasa M, Bat-Erdene A, Maeda Y, Oura M, Takahashi M, Iwasa M, Endo I, Yoshida S, Aihara K, Kurahashi K, Harada T, Kagawa K, Nakao M, Sano S, Abe M. Unique anti-myeloma activity by thiazolidine-2,4-dione compounds with Pim inhibiting activity. *Br J Haematol*, 180: 246-258, 2018

205. Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C. The effect of Roux-en-Y reconstruction on type 2 diabetes in the early postoperative period. *Anticancer Res* 38: 4901-4905, 2018

206. Ikemoto T, Feng R, Shimada M, Saito Y, Iwahashi S, Morine Y, Imura S. A new established 2-step acceleration protocol with HDAC inhibitor for generating insulin-producing cells from adipose derived mesenchymal stem cells. *Pancreas* 47: 477-481, 2018

207. Yang X, Nakamoto M, Shuto E, Hata A, Aki N, Shikama Y, Bando Y, Ichihara T, Minamigawa T, Kuwamura Y, Tamura A, Uemura H, Arisawa K, Funaki M, Sakai T. Associations between intake of dietary fermented soy food and concentrations of inflammatory markers: a cross-sectional study in Japanese workers. *J Med Invest* 65: 74-80, 2018

208. Morishima M, Horikawa K, Funaki M. Cardiomyocytes cultured on mechanically compliant substrates, but not on conventional culture devices, exhibit prominent mitochondrial dysfunction due to reactive oxygen species and insulin resistance under high glucose. *PLoS One* 13: e0201891, 2018

209. Nakamoto M, Shuto E, Nakamoto A, Hata A, Aki N, Shikama Y, Bando Y, Ichihara T, Minagawa T, Tamura A, Kuwamura Y, Funaki M, Sakai T. Soy product and isoflavone intake associations with allergic diseases in Japanese workers: rhinitis, dermatitis and asthma. *Asia Pac J Clin Nutr* 27: 1277-1285, 2018

210. Hamano H, Ikeda Y, Watanabe H, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, Imanishi M, Zamami Y, Takechi K, Miyamoto L, Ishizawa K, Tsuchiya K, Tamaki T. The uremic toxin indoxyl sulfate interferes with iron metabolism by regulating hepcidin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 33: 586-597, 2018

211. Horinouchi Y, Ikeda Y, Fukushima K, Imanishi M, Hamano H, Izawa-Ishizawa Y, Zamami Y, Takechi K, Miyamoto L, Fujino H, Ishizawa K, Tsuchiya K, Tamaki T. Renoprotective effects of a factor Xa inhibitor: fusion of basic research and a database analysis. *Sci Rep* 8: 10858, 2018

212. Imanishi M, Izawa-Ishizawa Y, Sakurada T, Kohara Y, Horinouchi Y, Sairyo E, Zamami Y, Takechi K, Chuma M, Fukushima K, Ikeda Y, Fujino H, Yoshizumi M, Tsuchiya K, Tamaki T, Ishizawa K. Nitrosonifedipine, a photodegradation product of nifedipine, suppresses pharmacologically induced aortic aneurysm formation. *Pharmacology* 102: 287-299, 2018

213. Tsuda K, Miyamoto L, Hamano S, Morimoto Y, Kangawa Y, Fukue C, Kagawa Y, Horinouchi Y, Xu W, Ikeda Y, Tamaki T, Tsuchiya K. Mechanisms of the pH- and Oxygen-dependent oxidation activities of artesunate. *Biol Pharm Bull* 41: 555-563, 2018

214. Xu W, Miyamoto L, Aihara H, Yamaoka T, Tanaka N, Tsuchihashi Y, Ikeda Y, Tamaki T, Kashiwada Y, Tsuchiya K. Methanol extraction fraction from Citrus Sudachi peel exerts lipid reducing effects in cultured cells. *J Med Invest* 65: 225-230, 2018

215. Hisanaga S, Miyake M, Taniuchi S, Oyadomari M, Morimoto M, Sato R, Hirose J, Mizuta H, Oyadomari S. PERK-mediated translational control is required for collagen secretion in chondrocytes. *Sci Rep* 8: 773, 2018

216. Hashimoto O, Funaba M, Sekiyama K, Doi S, Shindo D, Satoh R, Itoi H, Oiwa H, Morita M, Suzuki C, Sugiyama M, Yamakawa N, Takada H, Matsumura S, Inoue K, Oyadomari S, Sugino H, Kurisaki A. Activin E controls energy homeostasis in both brown and white adipose tissues as a hepatokine. *Cell Rep* 25: 1193-1203, 2018

217. Chikugo M, Sebe M, Tsutsumi R, Iuchi M, Kishi J, Kuroda M, Harada N, Nishioka Y, Sakaue H. Effect of Janus kinase inhibition by tofacitinib on body composition and glucose metabolism. *J Med Invest* 65: 166-170, 2018

218. Harada N, Hatakeyama A, Okuyama M, Miyatake Y, Nakagawa T, Kuroda M, Masumoto S, Tsutsumi R, Nakaya Y, Sakaue H. Readthrough of ACTN3 577X nonsense mutation produces full-length  $\alpha$ -actinin-3 protein. *Biochem Biophys Res Commun* 502: 422-428, 2018

## 2019

219. Matsuhisa M, Kuroda A. New risk factors of severe hypoglycemia. *J Diabetes Investig* 10: 219-220, 2019

220. Mori H, Kuroda A, Ishizu M, Ohishi M, Takashi Y, Otsuka Y, Taniguchi S, Tamaki M, Kurahashi K, Yoshida S, Endo I, Aihara KI, Funaki M, Akehi Y, Matsuhisa M. Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 10: 1332-1340, 2019

221. Takashi Y, Ishizu M, Mori H, Miyashita K, Sakamoto F, Katakami N, Matsuoka TA, Yasuda T, Hashida S, Matsuhisa M, Kuroda A. Circulating osteocalcin as a bone-derived hormone is inversely correlated with body fat in patients with type 1 diabetes. *PLoS One* 14: e0216416, 2019

222. Hara A, Nakagawa Y, Nakao K, Tamaki M, Ikemoto T, Shimada M, Matsuhisa M, Mizukami H, Maruyama N, Watada H, Fujitani Y. Development of monoclonal mouse antibodies that specifically recognize pancreatic polypeptide. *Endocr J* 66: 459-468, 2019

223. Takashi Y, Kosako H, Sawatsubashi S, Kinoshita Y, Ito N, Tsoumpra MK, Nangaku M, Abe M, Matsuhisa M, Kato S, Matsumoto T, Fukumoto S. Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116: 11418-11427, 2019

224. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, Kitzman DW, Kohan D, Makino H, McMurray JVV, Melnick JZ, Miller MG, Pergola PE, Perkovic V, Tobe S, Yi T, Wiggerson M, de Zeeuw D. SONAR Committees and Investigators: Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 393: 1937-1947, 2019

225. Ikemoto T, Feng R, Iwahashi SI, Yamada S, Saito Y, Morine Y, Imura S, Matsuhisa M, Shimada M. In vitro and in vivo effects of insulin-producing cells generated by xeno-antigen free 3D culture with RCP piece. *Sci Rep* 9: 10759 doi: 10, 2019

226. Mori H, Kuroda A, Matsuhisa M. Clinical impact of sarcopenia and dynapenia on diabetes. *Diabetol Int* 10: 183-187, 2019

227. Takahi Y, Miyashita K, Takahara M, Katakami M, Kuroda A, Matsuoka T, Matsuhisa M, Ito T, Shimomura I. Predictive factors of posttransplant glucose intolerance in Japanese patients with type 1 diabetes after pancreas transplantation. *Endocr J* 66: 1101-1112, 2019

228. Kuwamura Y, Sakamoto E, Sumikawa M, Matsuhisa M, Hinode D, Uemura H, Kishida S. Assessing the oral health of in-patient with diabetes using a clinical version of the Diabetes Oral Health



- Assessment Tool© and its association with dental examinations. *J Med Invest* 66: 328-336, 2019
229. Yagi S, Kondo D, Ise T, Fukuda D, Yamaguchi K, Wakatsuki T, Kawabata Y, Ito H, Saijo Y, Seno H, Sutou K, Ueno R, Todoroki T, Kusunose K, Matsuura T, Tobiume T, Yamada H, Soeki T, Shimabukuro M, Aihara K, Akaike M, Sata M. Association of decreased docosahexaenoic acid level after statin therapy and low eicosapentaenoic acid level with in-stent restenosis in patients with acute coronary syndrome. *J Atheroscler Thromb*, 26: 272-281, 2019
230. Sugawara N, Katagi A, Kurobe H, Nakayama T, Nishio C, Takumi H, Higashiguchi F, Aihara K, Shimabukuro M, Sata M, Kitagawa T. Inhibition of atherosclerotic plaque development by oral administration of  $\alpha$ -Glucosyl hesperidin and water-dispersible hesperetin in apolipoprotein e knockout mice. *J Am Coll Nutr* 38: 15-22, 2019
231. Bat-Erdene A, Nakamura S, Oda A, Iwasa M, Teramachi J, Ashtar M, Harada T, Miki H, Tenshin H, Hiasa M, Fujii S, Sogabe K, Oura M, Udaka K, Kagawa K, Yoshida S, Aihara K, Kurahashi K, Endo I, Abe M. Class 1 HDAC and HDAC6 inhibition inversely regulates CD38 induction in myeloma cells via interferon- $\alpha$  and ATRA. *Br J Haematol* 185: 969-974, 2019
232. Miki H, Nakamura S, Oura M, Hamano H, Ikuta K, Okada N, Okamoto Y, Sogabe K, Takahashi M, Iwasa M, Udaka K, Harada T, Kurahashi K, Fujii S, Yoshida S, Kagawa K, Endo I, Aihara K, Abe M. Correlation between high serum alkaline phosphatase and denosumab-related hypocalcemia in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*, 186: 355-358, 2019
233. Ikeda Y, Satoh A, Horinouchi Y, Hamano H, Watanabe H, Imao M, Imanishi M, Zamami Y, Takechi K, Izawa-Ishizawa Y, Miyamoto L, Hirayama T, Nagasawa H, Ishizawa K, Aihara K, Tsuchiya K, Tamaki T. Iron accumulation causes impaired myogenesis correlated with MAPK signaling pathway inhibition by oxidative stress. *FASEB J*, 33: 9551-9564, 2019
234. Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Hamada Y. The effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on obesity and obesity-related disease: the results of 10 initial cases. *J Med Invest* 66: 289-292, 2019
235. Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C. Duodenal-jejunal bypass maintains gut permeability by suppressing gut inflammation. *Obes Surg* 29: 2745-2749, 2019
236. Wada Y, Takata A, Ikemoto T, Morine Y, Imura S, Iwahashi S, Saito Y, Shimada M. The protective effect of epigallocatechin 3-gallate on mouse pancreatic islets via the Nrf2 pathway. *Surg Today* 49: 536-545, 2019
237. Wada Y, Ikemoto T, Morine Y, Imura S, Saito Y, Yamada S, Shimada M. The Differences in the characteristics of insulin-producing cells using human adipose-tissue derived mesenchymal stem cells from subcutaneous and visceral tissues. *Sci Rep* 9: 13204, 2019
238. Ohta S, Ikemoto T, Wada Y, Saito Y, Yamada S, Imura S, Morine Y, Shimada M. A change in the zinc ion concentration reflects the maturation of insulin-producing cells generated from adipose-derived mesenchymal stem cells. *Sci Rep* 9: 18731, 2019
239. Nakamoto M, Omine M, Yun Y, Shuto E, Nakamoto A, Hata A, Aki N, Shikama Y, Bando Y, Ichihara T, Minamigawa T, Tamura A, Kuwamura Y, Funaki M, Sakai T. Associations of dietary diversity with allergic diseases in Japanese workers: a cross-sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 28: 857-869, 2019
240. Hamano H, Mitsui M, Zamami Y, Takechi K, Nimura T, Okada N, Fukushima K, Imanishi M, Chuma M, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, Kirino Y, Nakamura T, Teraoka K, Ikeda Y, Fujino H, Yanagawa H, Tamaki T, Ishizawa K. Irinotecan-induced neutropenia is reduced by oral alkalinization drugs: analysis using retrospective chart reviews and the spontaneous reporting database. *Support Care Cancer* 27: 849-856, 2019
241. Horinouchi Y, Ikeda Y, Tamaki T. Body iron accumulation in obesity, diabetes and its complications, and the possibility of therapeutic application by iron regulation. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 154: 316-321, 2019
242. Izawa-Ishizawa Y, Imanishi M, Zamami Y, Toya H, Nagao T, Morishita M, Tsuneyama K, Horinouchi Y, Kihira Y, Takechi K, Ikeda Y, Tsuchiya K, Yoshizumi M, Tamaki T, Ishizawa K. Development of a novel aortic dissection mouse model and evaluation of drug efficacy using in-vivo assays and database analyses. *J Hypertens* 37: 73-83, 2019
243. Mimura J, Inose-Maruyama A, Taniuchi S, Kosaka K, Yoshida H, Yamazaki H, Kasai S, Harada N, Kaufman RJ, Oyadomari S, Itoh K. Concomitant Nrf2- and ATF4-activation by carnosic acid cooperatively induces expression of cytoprotective genes. *Int J Mol Sci* 20: pii: E1706, 2019
244. Mogilenko DA, Haas JT, L'homme L, Fleury S, Quemener S, Levavasseur M, Becquart C, Wartelle J, Bogomolova A, Pineau L, Molendi-Coste O, Lancel S, Dehondt H, Gheeraert C, Melchior A, Dewas C, Nikitin A, Pic S, Rabhi N, Annicotte JS, Oyadomari S, Velasco-Hernandez T, Cammenga J, Foretz M, Viollet B, Vukovic M, Villacreces A, Kranc K, Carmeliet P, Marot G, Boulter A, Tavernier S, Berod L, Longhi MP, Paget C, Janssens S, Staumont-Sallé D, Aksoy E, Staels B, Dombrowicz D. Metabolic and innate immune cues merge into a specific inflammatory response via the UPR. *Cell* 177: 1201-1216. e19, 2019
245. Kitakaze K, Taniuchi S, Kawano E, Hamada Y, Miyake M, Oyadomari M, Kojima H, Kosako H, Kuribara T, Yoshida S, Hosoya T, Oyadomari S. Cell-based HTS identifies a chemical chaperone for preventing ER protein aggregation and proteotoxicity. *Elife* 8:e43302, 2019
246. Stevens AM, Xiang M, Hepler LN, Tošić I, Jiang K, Munoz JO, Gaikwad AS, Horton TM, Long X, Narayanan P, Seashore EL, Terrell MC, Rashid R, Krueger MJ, Mangubat-Medina AE, Ball ZT, Sumazin P, Walker SR, Hamada Y, Oyadomari S, Redell MS, Frank DA. Atovaquone is active against AML by upregulating the integrated stress pathway and suppressing oxidative phosphorylation. *Blood Adv* 3: 4215-4227, 2019
247. Nakanishi N, Tsutsumi R, Okayama Y, Takashima T, Ueno Y, Itagaki T, Tsutsumi Y, Sakaue H, Oto J. Monitoring of muscle mass in critically ill patients: comparison of ultrasound and two bioelectrical impedance analysis devices. *J Intensive Care* 7:61, 2019
248. Bando M, Masumoto S, Kuroda M, Tsutsumi R, Sakaue H. Effect of olive oil consumption on aging in a senescence-accelerated mice-prone 8 (SAMP8) model. *J Med Invest* 66: 241-247, 2019
249. Shiuchi T, Miyatake Y, Otsuka A, Chikahisa S, Sakaue H, Sei H. Role of orexin in exercise-induced leptin sensitivity in the mediobasal hypothalamus of mice. *Biochem Biophys Res Commun* 514: 166-172, 2019
- 2020**
250. Ikeda Y, Watanabe H, Shiuchi T, Hamano H, Horinouchi Y, Imanishi M, Goda M, Zamami Y, Takechi K, Izawa-Ishizawa Y, Miyamoto L, Ishizawa K, Aihara K, Tsuchiya K, Tamaki T. Deletion of H-ferritin in macrophages alleviates obesity and diabetes induced by high-fat diet in mice. *Diabetologia*, 63: 1588-1602, 2020
251. Takashi Y, Wakino S, Minakuchi H, Ishizu M, Kuroda A, Shima H, Tashiro M, Miya K, Okada K, Minakuchi J, Kawashima S, Matsuhisa M, Matsumoto T, Fukumoto S. Circulating FGF23 is not associated with cardiac dysfunction, atherosclerosis, infection or inflammation in hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 38: 70-77, 2020
252. Matsuhisa M, Takita Y, Nasu R, Nagai Y, Ohwaki K, Nagashima H. Nasal glucagon as a viable alternative to treat insulin-induced hypoglycemia in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes: a phase 3 randomized crossover study. *Diabetes Obes Metab* Diabetes Obes Metab . 22: 1167-1175, 2020
253. Sakane N, Murata T, Tone A, Kato K, Kimura M, Kawashima S, Sawaki H, Hirota Y, Okada A, Kuroda A, Matsuhisa M, Watanabe T, Suganuma A, Nirengi S, Toyoda M. Development and validation of the continuous subcutaneous insulin infusion-related quality of life (CSII-QOL) Scale. *Diabetes Technol Ther* 22: 216-221, 2020
254. Kuwamura Y, Yoshida S, Kurahashi K, Sumikawa M, Sakamoto E, Aihara K, Yumoto H, Kuroda A, Endo I, Yasui T, Kishida S. Modified diabetes oral health assessment tool (M-DiOHAT $\odot$ C) for nurses and their association with efficacy beliefs and outcome expectancies in patients with diabetes. *J Nursing Investig*, 17, 2020 In press
255. Saito Y, Ikemoto T, Morine Y, Shimada M. Current status of hepatocyte-like cell therapy from stem cells. *Surg Today* doi: 10.1007/s00595-020-02092-6, 2020
256. Tokuda K, Ikemoto T, Saito Y, Miyazaki K, Yamashita S, Yamada S, Imura S, Morine Y. and Shimada M. The fragility of insulin producing cell differentiated from adipose derived stem cells under cryopreservation. *Cell Transplant* 2020 In press
257. Ikemoto T, Tokuda K, Wada Y, Gao L, Miyazakai K, Yamada S, Saito Y, Imura S, Morine Y. and Shimada M. Adipose tissue from type 1 diabetes mellitus patients can be used to generate insulin-producing cells. *Pancreas* 49: 1225-1231, 2020
258. Hamano H, Niihara T, Horinouchi Y, Zamami Y, Takechi K, Goda M, Imanishi M, Chuma M, Izawa-Ishizawa Y, Miyamoto L, Fukushima K, Fujino H, Tsuchiya K, Ishizawa K, Tamaki T, Ikeda Y. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Toxicol Lett* 318: 86-91, 2020
259. Kihira Y, Fujimura Y, Tomita S, Tamaki T, Sato E. Hypoxia-inducible factor1 alpha regulates Lipin1 differently in preadipocytes and mature adipocytes. *Mol Med Rep* 22: 559-565, 2020
260. Tsuda T, Imanishi M, Oogoshi M, Goda M, Kihira Y, Horinouchi Y, Zamami Y, Ishizawa K, Ikeda Y, Hashimoto I, Tamaki T, Izawa-Ishizawa Y. Rho-associated protein kinase and cyclophilin a are involved in inorganic phosphate-induced calcification signaling in vascular smooth muscle cells. *J Pharmacol Sci* 142: 109-115, 2020
261. Kato H, Okabe K, Miyake M, Hattori K, Fukaya T, Tanimoto K, Beini S, Mizuguchi M, Torii S, Arakawa S, Ono M, Saito Y, Sugiyama T, Funatsu T, Sato K, Shimizu S, Oyadomari S, Ichijo H, Kadowaki H, Nishitoh H. ER-resident sensor PERK is essential for mitochondrial thermogenesis in brown adipose tissue. *Life Sci Alliance* 3: e201900576, 2020
262. Hamada Y, Furumoto Y, Izutani A, Taniuchi S, Miyake M, Oyadomari M, Teranishi K, Shimomura N, Oyadomari S. Nanosecond pulsed electric fields induce the integrated stress response via reactive oxygen species-mediated heme-regulated inhibitor (HRI) activation. *PLoS One* 15: e0229948, 2020
263. Ichihara A, Yasue A, Mitsui SN, Arai D, Minegishi Y, Oyadomari S, Imoto I, Tanaka E. The C-terminal region including the MH6 domain of Msx1 regulates skeletal development. *Biochem Biophys Res Commun* 526: 62-69, 2020
264. Ikebe E, Matsuoka S, Tezuka K, Kuramitsu M, Okuma K, Nakashima M, Kobayashi S, Makiyama J, Yamagishi M, Oyadomari S, Uchimaru K, Hamaguchi I. Activation of PERK-ATF4-CHOP pathway as a novel therapeutic approach for efficient elimination of HTLV-1-infected cells. *Blood Adv* 4: 1845-1858, 2020
265. Fujita H, Bando T, Oyadomari S, Ochiai K, Watanabe M, Kumon H, Ohuchi H. Dkk3/REIC, an N-glycosylated protein, is a physiological endoplasmic reticulum stress inducer in the mouse adrenal gland. *Acta Med Okayama* 74: 199-208, 2020
266. Kuroda M, Onoyama R, Sasaki W, Sebe M, Kitamura T, Masumoto S, Tsutsumi R, Harada N, Sakaue H. DNA methylation status influences insulin-induced glucose transport in 3T3-L1 adipocytes by mediating p53 expression. *Biochem Biophys Res Commun* S0006-291X(20)30304-1, 2020
267. Masuda M, Yamamoto H, Takei Y, Nakahashi O, Adachi Y, Ohnishi K, Ohminami H, Yamanaka-Okumura H, Sakaue H, Miyazaki M, Takeda E, Taketani Y. All-trans retinoic acid reduces the transcriptional regulation of intestinal sodium-dependent phosphate co-transporter gene (Npt2b). *Biochem J* 477: 817-831, 2020
268. Sebe M, Tsutsumi R, Oyama T, Horikawa YT, Uemura Y, Kakuta N, Sakai Y, Morio A, Miyoshi H, Kondo T, Urabe T, Noda Y, Kamiya S, Saeki N, Kuroda M, Tanaka K, Tsutsumi YM, Sakaue H. Assessment of postoperative nutritional status and physical function between open surgical aortic valve replacement and transcatheter aortic valve implantation in elderly patients. *J Med Invest* 67: 139-144, 2020
269. Horiguchi T, Miyatake Y, Miyoshi K, Tanimura A, Hagita H, Sakaue H, Noma T. Gene-expression profile reveals the genetic and acquired phenotypes of hyperactive mutant SPORTS rat. *J Med Invest* 67: 51-61, 2020
270. Hosooka T, Hosokawa Y, Matsugi K, Shinohara M, Senga Y, Tamori Y, Aoki C, Matsui S, Sasaki T, Kitamura T, Kuroda M, Sakaue H, Nomura K, Yoshino K, Nabatame Y, Itoh Y, Yamaguchi K, Hayashi Y, Nakae J, Accili D, Yokomizo T, Seino S, Kasuga M, Ogawa W. The PDK1-FoxO1 signaling in adipocytes controls systemic insulin sensitivity through the 5-lipoxygenase-leukotriene B4 axis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117: 11674-11684, 2020
271. Kuroda M, Nishiguchi M, Ugawa N, Ishikawa E, Kawabata Y, Okamoto S, Sasaki W, Miyatake Y, Sebe M, Masumoto S, Tsutsumi R, Harada N, Sakaue H. Interferon regulatory factor 7 mediates obesity-associated MCP-1 transcription. *PLoS One* 15: e0233390, 2020
272. Harada N, Gotoda Y, Hatakeyama A, Nakagawa T, Miyatake Y, Kuroda M, Masumoto S, Tsutsumi R, Nakaya Y, Sakaue H. Differential regulation of Actn2 and Actn3 expression during unfolded protein response in C2C12 myotubes. *J Muscle Res Cell Motil* doi: 10.1007/s10974-020-09582-7, 2020
273. Miyatake Y, Mishima Y, Tsutsumi R, Otani T, Suemasa N, Masumoto S, Kuroda M, Sakaue H. Assessment of insulin resistance in the skeletal muscle of mice using positron emission tomography/computed tomography imaging. *Biochem Biophys Res Commun* 528: 499-505, 2020
274. Nakanishi N, Tsutsumi R, Hara K, Takashima T, Nakataki E, Itagaki T, Matsuo M, Oto J, Sakaue H. Urinary titin is a novel biomarker for muscle atrophy in nonsurgical critically ill patients: A two-center, prospective observational study. *Crit Care Med* 48: 1327-1333, 2020
275. Narasaki Y, Yamasaki M, Matsuura S, Morinishi M, Nakagawa T, Matsuno M, Katsumoto M, Nii S, Fushitani Y, Sugihara K, Noda T, Yoneda T, Masuda M, Yamanaka-Okumura H, Takeda E, Sakaue H, Yamamoto H, Taketani Y. Phosphatemic index is a novel evaluation tool for dietary phosphorus load: A whole-foods approach. *J Ren Nutr* S1051-2276(20)30054-30056, 2020
276. Nakanishi N, Oto J, Tsutsumi R, Yamamoto T, Ueno Y, Nakataki E, Itagaki T, Sakaue H, Nishimura M. Effect of electrical muscle stimulation on upper and lower limb muscles in Critically Ill patients: A two-center randomized controlled trial. *Crit Care Med* 48: e997-e1003, 2020



大型研究費の獲得

1. 文部科学省 地域イノベーション戦略支援プログラム  
「健康医療クラスター構想研究支援事業」  
(平成22年～25年) 22,573,234円
2. 文部科学省 地域イノベーション戦略支援プログラム  
「徳島糖尿病研究開発イノベーションの創出による糖尿病克服と健康・長寿社会の実現」  
(平成26年～30年) 178,707,408円
3. 文部科学省 地域イノベーション戦略支援プログラム  
「新規魚油由来脂肪酸の事業化を見据えた基盤・実証研究」  
(平成26年～30年) 60,099,707円
4. 文部科学省 地域イノベーション戦略支援プログラム(国際競争力強化地域)  
「とくしま「健幸」イノベーション構想推進地域」  
(平成26年～30年) 157,700,000円
5. 厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金 医薬品等規制調和・評価研究事業(委託事業)  
「EHRと連携した医療情報分析システムの構築及び多地域データ活用した市販後安全対策実証研究」  
(平成26年) 37,000,000円
6. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 臨床研究等ICT基盤構築研究事業  
「EHRを活用した臨床データベースによる糖尿病重症化・合併症発症リスク診断支援プログラムの開発」  
(平成27年～30年) 80,000,000円
7. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬支援推進事業・創薬総合支援事業  
「小胞体ストレスを標的とする糖尿病治療薬の探索」  
(平成27年～30年) 51,042,000円
8. 総務省 戦略的情報通信研究開発推進事業(SCOPE)  
「センサーネットワークを活用したPHRとEHRの統合による個別化糖尿病疾病管理プログラムの開発」  
(平成27年～29年) 22,620,000円
9. 総務省 戦略的情報通信研究開発推進事業(SCOPE)  
「IoTとスマートスピーカーを活用した個別化糖尿病自己管理システムの開発」  
(平成30年) 20,501,000円
10. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 橋渡し研究戦略的推進プログラム(シーズB)  
「自己脂肪組織より精製した脂肪由来幹細胞から製造したinsulin producing cell自家移植による次世代の1型糖尿病治療法確立に関する研究開発」  
(令和2年) 57,651,000円

第7章

資料





# 徳島新聞

2012.6.19

## 糖尿病発症の危険性

# ホルモン濃度で予測

健康な人が糖尿病になる将来リスクを予測する上で、脂肪細胞から出るホルモンの濃度が有効な指標となること、徳島大学病院の船木真理（まこと）・糖尿病対策臨床研究センター長の研究グループの調査で分かった。船木センター長は「危険性を予測できれば、早期予防が可能になる。調査と分析を進め、予測の精度を高めたい」と話している。

「このホルモンは、脂肪細胞からの分泌されるレインタンパク質の一種「レインタンパク質」で、肝臓や筋肉で脂肪を燃焼させ、血糖値を下げ、インスリン抵抗性を改善する働きがある。若年層でも、年齢とともに濃度が低下する。研究グループは、健康な人を対象に糖尿病リスクを調査したデータについて説明する船木センター長。徳島大学病院

### 調査で指標判明

健康な人を対象に糖尿病リスクを調査したデータについて説明する船木センター長。徳島大学病院

### 早期予防が可能

若くして肥満になった、運動不足、高血圧、高脂血症、糖尿病などのリスク因子が重なると、糖尿病発症の危険性が高まる。研究グループは、血中のレインタンパク質濃度を測定し、その濃度と糖尿病発症の危険性を関連付けて分析した。結果、濃度が低いほど危険性が高まる傾向が確認された。研究グループは、この結果を踏まえ、早期予防が可能になると考えている。また、濃度を上げることで、糖尿病発症の危険性を下げることが期待されている。

# 徳島新聞

2015.3.17

## ネットで事業資金募る

# 徳大生ソース商品化

### 糖尿病予防へ 県産野菜使用

ネット上で事業資金を賛同者から募る「クラウドファンディングサービス」を活用し、徳島大の学生グループが県産野菜を使ったソースを開発した。手軽に野菜を摂取してもらい、糖尿病予防につなげたいと提案。約20万円を調達して商品化し、近く発売する。

医学部栄養学科の学生10人が、地域活性化事業を手掛ける合同会社「ジャスティンラボラトリー」（徳島市）の協力を得て取り組んだ。県内産の地域活性化事業などを支援するクラウドファンディングサイト「FAVOO（ファボオ）徳島」に事業計画を掲載し、昨年12月から寄付金を募集。1月末までに、34人から20万4千円が寄せられた。

商品名は「つまから野菜ソース」（180g）

ジャスティンラボラトリー

# 徳島新聞

2014.12.3

## 糖尿病にタイプ

# 肥満が原因ではない「1型」

### 自己免疫が細胞破壊

肥満が原因ではない「1型」糖尿病は、自己免疫が細胞破壊を引き起こす。研究グループは、このメカニズムを明らかにした。結果、肥満が原因ではないことが確認された。研究グループは、この結果を踏まえ、早期予防が可能になると考えている。また、濃度を上げることで、糖尿病発症の危険性を下げることが期待されている。

患者の講演や討論

# 徳島新聞

2017.3.18

## 「健幸」イノベーション

# 糖尿病共同研究 事業成果を報告

### 徳島市

合併症を抑制する薬の開発などについて成果を報告する徳島大先端研

糖尿病の重症化抑制「健幸」イノベーションに向け、徳島市が連携する共同研究の成果を報告した。報告会が17日、徳島市の阿波観光ホテルであり、大学や行政の関係者ら約130人が耳を傾けた。

【合併症抑制】「疾病管理」「病態進行防止」の3つの共同研究について、専門家が報告した。

合併症抑制について研究する徳島大先端研 徳島市 阿波観光ホテル

合併症を抑制する薬の開発などについて成果を報告する徳島大先端研

「健幸」イノベーションは、糖尿病の重症化抑制に向け、徳島市が連携する共同研究の成果を報告した。報告会が17日、徳島市の阿波観光ホテルであり、大学や行政の関係者ら約130人が耳を傾けた。

合併症抑制について研究する徳島大先端研 徳島市 阿波観光ホテル



# 徳島新聞

2017.11.29

## 県全域で患者情報共有 医療ネット来春始動

**徳大病院発表**

徳大病院は28日、県内の医療・介護施設が診療情報などを共有する「医療ネット」の運用を来春4月に開始すると発表した。患者の病状や検査結果を共有し、適切な治療やケアを行うことが期待される。

徳大病院は28日、県内の医療・介護施設が診療情報などを共有する「医療ネット」の運用を来春4月に開始すると発表した。患者の病状や検査結果を共有し、適切な治療やケアを行うことが期待される。

徳大病院は28日、県内の医療・介護施設が診療情報などを共有する「医療ネット」の運用を来春4月に開始すると発表した。患者の病状や検査結果を共有し、適切な治療やケアを行うことが期待される。

第7章 資料

# 朝日新聞

2019.9.23

## 善玉ホルモン測定 メタボ予防

血液中の「善玉ホルモン」の濃度の簡易測定でメタボリックシンドロームの予兆を早期に見出し、生活習慣の改善や運動指導につなげようというプログラムを、徳島大学病院糖尿病対策センターと、フィットネスクラブ運営会社が共同開発した。

同センターによると、「善玉ホルモン」は「アディポネクチン」という物質。脂肪細胞から分泌され、血中の脂肪を燃焼させたり、糖を分解するインスリンを助けたりする働きがある。アディポネクチンの血中濃度が下がると、内臓脂肪が増え、メタボの原因となる。

同センター長の船木真理・特任教授は「この測定方法なら、血液の採取を自分でできる」と話す。血糖値による判定と違い、食事を取った時間が結果に影響を与えないという。

検査料は1回7千円、運動指導料は月10回（1回1時間）で約1万円。問い合わせはハッピー（088-664・2336）。（福家司）

### 生活習慣改善や運動指導に

検査を受ける人は、指先から微量の血液を採取してろ紙にしみこませて測定機に送る。検査で、アディポネクチンの値が基準より低いと、メタボのリスクが高いか、すでにメタボになっていると判断できるという。その場合、徳島、阿南、吉野川の3市でフィットネスクラブを展開する「ハッピー」で運動指導を受けてもらい、生活習慣の改善を図る。

第7章 資料

# NHK

2017.12.20

## 低カロリーでも満腹・満足な食事

しっかり野菜もとれる1日の半分くらいの野菜とれるから食べていただければ余分なカロリーを抑えられる

低カロリーでも満腹・満足な食事

低カロリーでも満腹・満足な食事

NHKとく6徳島にて放送 「低カロリーでも満腹・満足な食事」森博康

# 徳島新聞

2020.10.3

## 徳大病院の研究グループ 1型糖尿病治療法開発

### インスリン分泌 人工細胞を移植

徳大病院の研究グループは、1型糖尿病患者の膵臓に人工細胞を移植してインスリンを分泌させる治療法を開発した。この治療法は、膵臓の機能を回復させることで、インスリンの注射を減らすことが期待される。

徳大病院の研究グループは、1型糖尿病患者の膵臓に人工細胞を移植してインスリンを分泌させる治療法を開発した。この治療法は、膵臓の機能を回復させることで、インスリンの注射を減らすことが期待される。

徳大病院の研究グループは、1型糖尿病患者の膵臓に人工細胞を移植してインスリンを分泌させる治療法を開発した。この治療法は、膵臓の機能を回復させることで、インスリンの注射を減らすことが期待される。



## 編集後記

---

このたびは、糖尿病臨床・研究開発センター10周年記念誌編纂のお手伝いをさせていただく大変貴重な機会を戴き、感謝申し上げます。糖尿病臨床・研究開発センターは2010年に全国糖尿病死亡率1位という汚名を晴らすべく作られたセンターです。その特長は様々な分野の先生方が糖尿病というフィールドで一致団結して立ち向かうという日本でも稀に見る素晴らしいセンターであることです。

この誌を作成するにあたり、多くの先生方から大変貴重なご寄稿を戴きました。心より厚く御礼申し上げます。本来ならば、センターの先生方全員からご執筆いただくべきところを、編集の都合上、一部の先生に限らせていただきましたことをお詫び申し上げます。

設立10年という節目を迎え、各々の研究室から様々なoutputが出ている状態になりました。今後10年、20年、50年が経過するうえで、さらに素晴らしい研究成果、そして糖尿病死亡率ゼロを実践できることを願います。

最後に、この誌の編纂のため、研究室の浅野弥生さん、鈴木麗子さん、冨永ゆかりさんから多大なるご尽力をいただきました。ありがとうございました。

徳島大学先端酵素学研究所  
糖尿病臨床・研究開発センター（診療分野）  
黒田 暁生