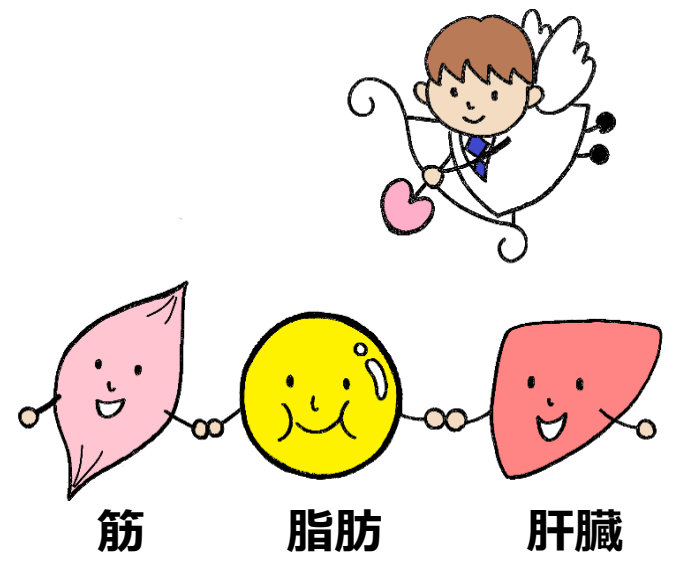
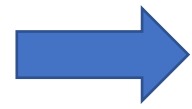


④ 2型糖尿病の主病態である脂肪肝とインスリン抵抗性の病態解明

順天堂・Yale大学

東邦大学



脂肪蓄積を抑制し、
糖尿病や合併症の原因となる
インスリン抵抗性の改善を図る

しっかり食べて脂肪がついても
インスリン抵抗性や糖尿病・合併症
を起こさないようにする
(脂肪との共存)

Kumashiro N, et al.,
Diabetes 2008 IF 9.461 (日本内分泌学会 YIA)
Proc Natl Acad Sci USA 2011 IF 11.205 (2010 ADA Orland 口頭発表)
Hepatology 2013 IF 17.425 (2012 ADA Young Investigator Travel Grant)
Diabetes 2013 IF 9.461

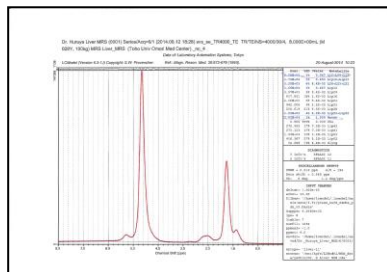
科研費 KAKENHI 2014-若手研究A
 2017-基盤研究B
 2020-基盤研究B

脂肪と共存可能なヒトを探してその特徴を調べた (脂肪肝患者に各種検査を受けて頂いた)

- ・血液・尿検査
- ・食事・運動・睡眠調査 (医療用歩数計・質問紙)
- ・全身体組成測定、内臓・皮下脂肪定量 (DEXA・CT)
- ・肝・筋細胞内脂質定量 ($^1\text{H-MRS}$)
- ・75g OGTT
- ・組織特異的インスリン感受性検査 (安定同位体 D_2 グルコースを用いた高インスリン正常血糖クランプ)
- ・肝生検 (病理組織評価と遺伝子発現解析)
- ・メタボロームによる血漿代謝物の網羅的解析



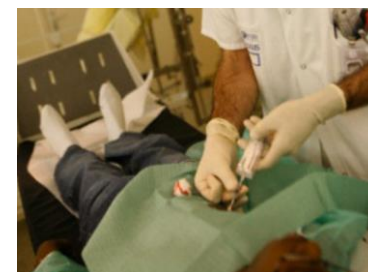
医療用歩数計



$^1\text{H-MRS}$

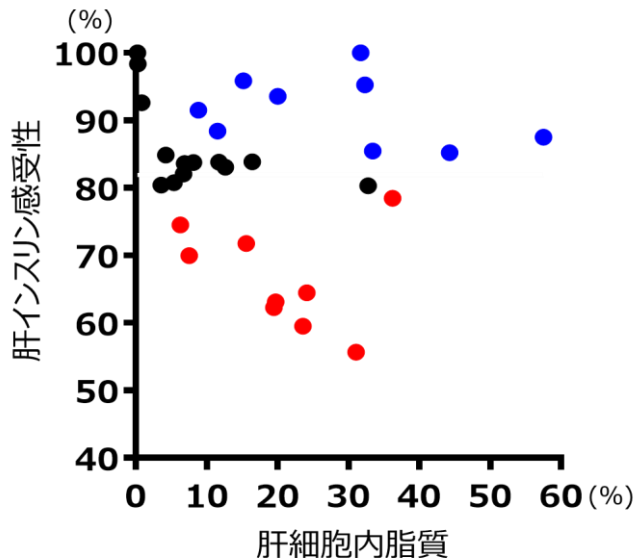


グルコースクランプ



肝生検

脂肪肝でも肝インスリン感受性が良好なヒトの存在を見出し、その特徴を解明した



● = 脂肪肝でも肝インスリン感受性が良好なヒト

(特徴)

脂肪組織のインスリン感受性が良好

血中の高分子アディポネクチン濃度高値

血中のミトコンドリアクエン酸回路の代謝物高値

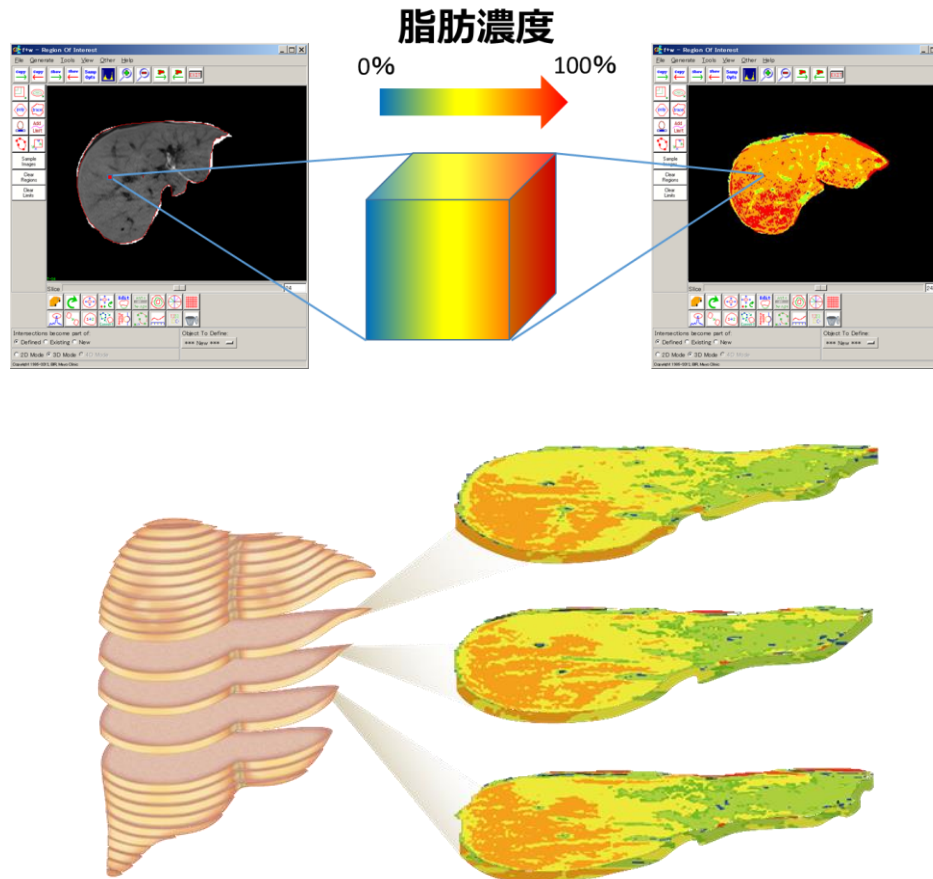
肝糖新生遺伝子 (PC, FBP1)の発現低値

2016年 肝臓と糖尿病・代謝研究会YIA (嶋山)

2016 ADA New Orleans 口頭発表

Shigiyama F, et al. *Hepatol Commun.* 2017;1(7):634-647. IF 5.073

MRIのDixon法の脂肪/(水+脂肪)画像を用いて、 肝臓の全スライスに渡る脂肪マップの作製を実現した



Igarashi H, et al., *Hepatol Res* 2019; 49: 1374-1385 学位指導論文 IF 4.288 財経新聞プレスリリース

2019年 日本糖尿病合併症学会YIA（熊代）、日本体質医学会研究奨励賞（熊代）

2020年 日本内分泌学会関東甲信越地方会一般演題会長賞（嶋山）

肝臓全体の脂肪体積を絶対定量可能にし、
脂肪を除いた実質部分の体積（除脂肪肝臓体積）も
算出可能にした

$$\text{Whole hepatic lipid ratio} = \frac{\sum_{n=0}^{100} \{ \text{Intensity}(n) \times \text{voxel number} \}}{100 \times \text{voxel number}}$$

$$\text{Total liver volume} = X \times Y \times Z \times \text{voxel number}$$

$$\text{Whole hepatic lipid volume} = X \times Y \times Z \times \text{voxel number} \times \left[\frac{\sum_{n=0}^{100} \{ \text{Intensity}(n) \times \text{voxel number} \}}{100 \times \text{voxel number}} \right]$$

現在、除脂肪肝臓体積調節の肝インスリン感受性保持
における意義を、肝生検のマイクロアレイ解析から浮上し
た2つの有力な候補遺伝子に着目して検討中。

Igarashi H, et al., *Hepatology* 2019; 49: 1374-1385 学位指導論文 IF 4.288 財経新聞プレスリリース
2019 ADA San Francisco ポスター発表

2019年 日本糖尿病合併症学会YIA（熊代）、日本体質医学会研究奨励賞（熊代）
2020年 日本内分泌学会関東甲信越地方会一般演題会長賞（嶋山）