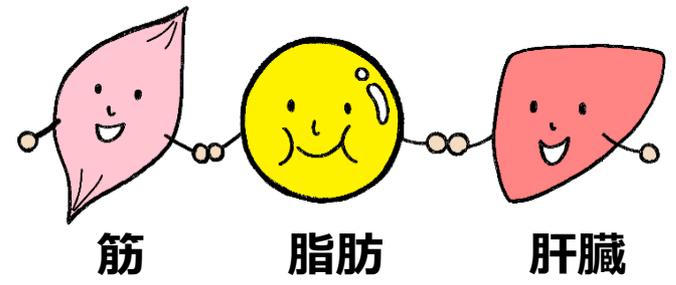
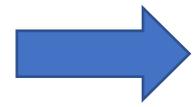


# ④ 2型糖尿病の主病態である脂肪肝とインスリン抵抗性の病態解明

## 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

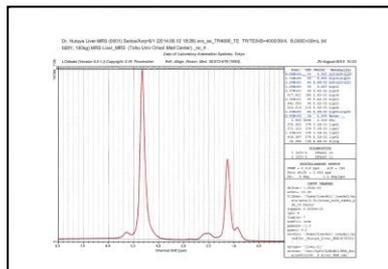
**科研費** 2014-若手研究A  
KAKENHI 2017-基盤研究B  
2020-基盤研究B

# 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 $\text{D}_2$ 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



$^1\text{H-MRS}$

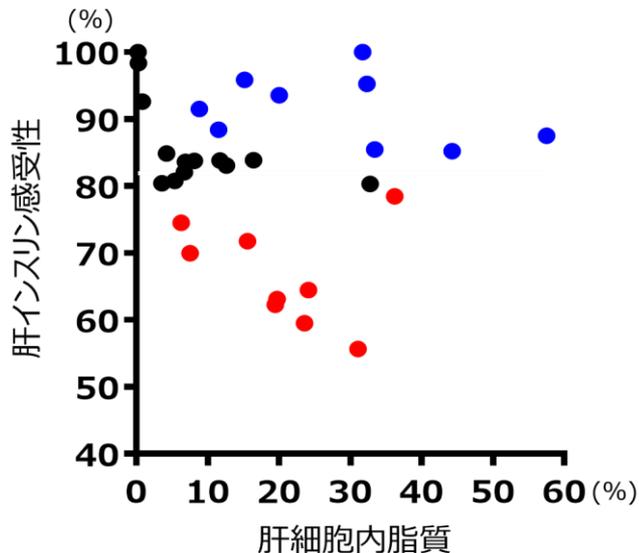


グルコースクランプ



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

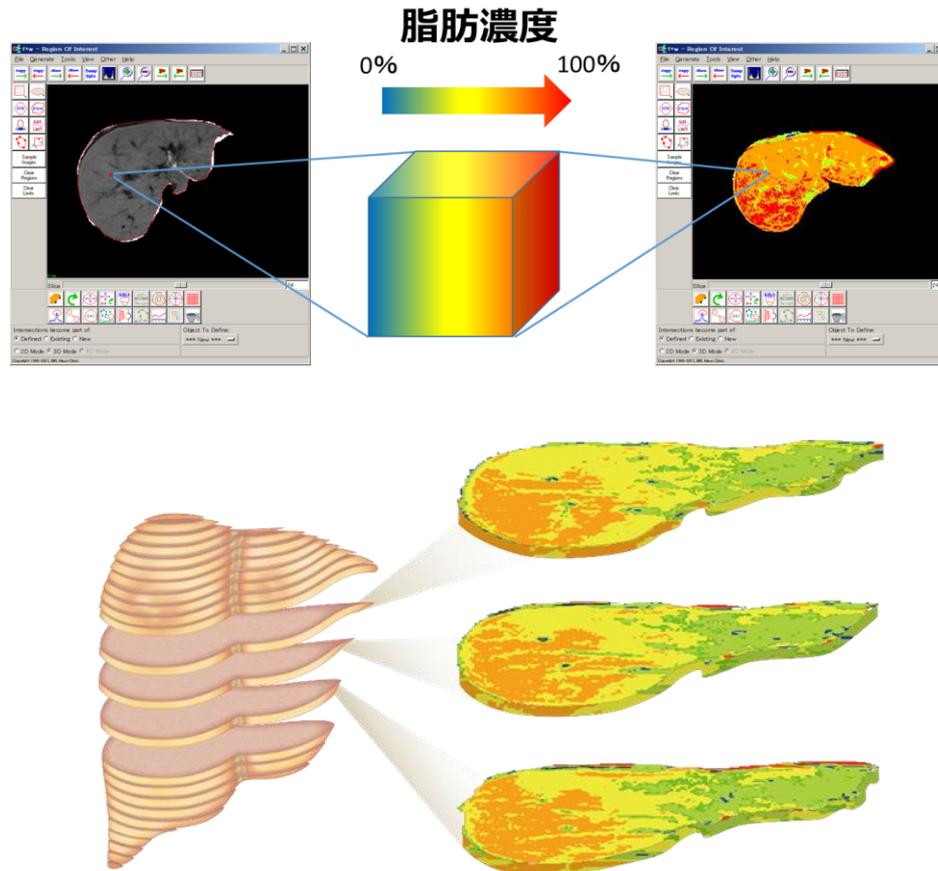
肝糖新生遺伝子 (PC, FBP1)の発現低値

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）