

**金田博夫研究助成基金
研 究 成 果 報 告 書
(第2版)**

一般財団法人 サンスター財団

2017年6月

目 次

御挨拶	P02
-----------	-----

研究報告

1 医 師 佐 竹 栄 一 郎	P04
浜松医科大学医学部小児科	
2 歯科医師 片 桐 さ や か	P10
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 歯周病学分野	
3 医 師 藤 坂 志 帆	P16
富山大学附属病院 第一内科	

受給者一覧	P22
-------------	-----

選考委員一覧	P24
--------------	-----

サンスター財団の紹介	P25
------------------	-----

金田博夫研究助成基金 募集要項	P26
-----------------------	-----

御挨拶

わが国では、少子高齢化が進行する中、糖尿病をはじめとする生活習慣病対策として、2008年より特定健診制度が開始され、さらに2014年には健康保持増進の為にデータヘルス計画が策定され、国民の健康寿命の延伸が重要な政策課題となっています。

糖尿病につきましては、歯周病が6番目の合併症として捉えられるようになりました。糖尿病患者には歯周病患者が多いことが示され、歯周病治療で血糖コントロールが改善されることもわかってきました。このようなことから、医科歯科連携の構築の重要性が認識されつつあります。

私どもサンスター財団は、糖尿病、歯周病をはじめとする糖尿病合併症の予防・治療を目指した基礎研究ならびに臨床への応用研究を支援するために、歯科分野、医科分野、栄養学分野、生化学分野等の若手研究者を対象として、本財団が指定する海外の大学等研究機関に2年間留学する渡航費、ならびに滞在費を補助する助成事業として、金田博夫研究助成基金を2009年に創設し、すでに10名の若手研究者が留学しています。留学中の研究成果の一部は、2015年12月に金田博夫研究助成基金研究成果報告書(第1版)を発行し、あわせて弊財団ホームページでも公開いたしましたところ、多数の方々にアクセスいただきました。

今回は新たな研究成果をご紹介することにより、多くの方が海外留学へ関心を高め、糖尿病克服への研究活動の一助になれば幸いです。今後とも新しい研究成果を順次ご紹介してまいりますので、ご支援ご鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。

2017年6月
一般財団法人 サンスター財団
理事長 本田孔士

研究報告

1

医 師 佐 竹 栄一郎
浜松医科大学医学部小児科

2

歯科医師 片 桐 さやか
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
歯周病学分野

3

医 師 藤 坂 志 帆
富山大学附属病院 第一内科

Research on biomarkers for predicting renal function decline in diabetic nephropathy (糖尿病性腎症における腎機能予後予測バイオマーカーの探索研究)

佐竹 栄一郎

ハーバード大学附属ジョスリン糖尿病センター Genetics & Epidemiology

要 旨

糖尿病性腎症は進行性の糖尿病合併症で、蛋白尿、腎機能低下、そして最終的に腎不全を来たす。腎機能を評価するマーカーについては現在エビデンスが構築されてきたが、末期腎不全(ESRD: End-stage Renal Disease)の予測因子としてのバイオマーカーは未だ確立していない。miRNAは21~25塩基対ほどのノンコーディングRNAであり、発生や細胞分化の過程のみならず、ヒトの遺伝子の少なくとも50%を制御しているといわれ、悪性腫瘍や各種腎臓病などさまざまな疾患の診断マーカーおよび治療ターゲットとして注目されている。今回我々は、糖尿病性腎症を有する1型糖尿病患者および、40年以上に渡って腎機能低下がみられない同疾患患者(Resistors)を対象に、血漿中のmiRNAを網羅的に解析し、ESRDのリスク因子および保護因子について検討を行った。現在知られている1,066種類のmiRNAについて解析したところ、23種類のmiRNAがResistors群において、高または低発現していた。さらにそのうち8つのmiRNAは、糖尿病性腎症の病態に深く関係するTGF- β 経路に関与していた。今回の結果より、これらのmiRNAが糖尿病性腎症における新たなバイオマーカーの候補であるのみならず、治療ターゲットとして有用である可能性が示唆された。

内 容

(背景と目的)

糖尿病性腎症は進行性の糖尿病合併症で、主に微量アルブミン尿から始まり、顕性蛋白尿、腎機能低下、そして最終的には末期腎不全(ESRD: End-stage Renal Disease)となり、透析導入を余儀なくされる¹。その主な病態は腎の線維化と慢性炎症であり、ポリオール経路や終末糖化産物(AGE)の蓄積、酸化ストレスといった多くの経路が糖尿病性腎症の進展に関与し、中でもトランスフォーミング増殖因子transforming growth factor- β (TGF- β)は腎線維化の重要なメディエータとなっている²。

腎機能を評価するマーカーについては現在エビデンスが構築されてきたが³⁻⁵、ESRDの予測因子としてのバイオマーカーは未だに確立していない。また糖尿病性腎症患者の中でも、腎機能低下の経過はさまざまであり、微量アルブミンを呈してから数年でESRDになり、透析治療に至る患者もいれば、蛋白尿を呈しながらも、腎機能が数十年にわたって保たれる患者もいる。このように患者によって腎機能低下の経過が全く異なるメカニズムはほとんど分かっていない。

マイクロRNA(以下miRNA)は、従来のタンパク質をコードするmRNAとは異なり、タンパク質

をコードしていないにも関わらず転写されるノンコーディングRNAである。miRNAはこれまでに、2,000種類以上が同定されており、今なお新たなmiRNAの報告が続いている⁶。それらは主に細胞内に存在し、他の遺伝子発現を調節する機能を持ち、発生や細胞分化の過程のみならず、ヒトの遺伝子の少なくとも50%を制御しているといわれている⁷。近年miRNAはヒトの血液、尿、唾液、組織などにも安定して発現していることが見いだされ、疾病の診断、治療の新たなバイオマーカーとして注目されている⁸。さらにmiRNAは治療薬としても精力的に研究が行われており、例えばある疾患で特定のmiRNAの発現が亢進している場合は機能阻害を、逆に発現が低下している場合は、低下しているmiRNAを補充するという2つのアプローチで開発が進められている⁹⁻¹¹。

前回我々は、蛋白尿を呈する1型糖尿病患者において、推定糸球体濾過量(eGFR)が正常の患者を対象とし、その後7～20年の経過観察中に腎不全に至った症例と、腎機能がその期間保たれていた症例についてmiRNAプロファイルの比較検討を行った。その結果、TGF- β 経路に關与するlet-7c-5pとmiR-29a-3pが早期腎不全に対してリスクを50%減らす保護因子であるのに対し、let-7b-5pとmiR-21-5pが2.5倍以上ESRDへのリスクを上昇させる促進因子であることを報告した¹²。しかしながら、長期にわたって腎機能が保たれる症例についてのmiRNAプロファイルは、これまでのところ報告がない。そこで今回我々は、糖尿病性腎症における腎保護因子としてのmiRNAをさらに検討すべく、1型糖尿病の罹病期間が40年以上にもかかわらず、腎機能正常かつ正常アルブミン尿を保っている患者(ESRDへ抵抗しているということでResistorsと定義)に焦点を当て、miRNAの網羅的解析を行った。

(方法)

ジョスリン糖尿病センターに通院中のおよそ5,000名の1型糖尿病患者のうち、Joslin Kidney Study (JKS)に参加した約3,500名から、推算糸球体濾過量(eGFR)が正常のものを対象とした。40年以上腎機能正常かつ、正常アルブミン尿の患者42例をResistors群、JKS参加時にChronic Kidney Disease (CKD) ステージ1または2であったが、その後7～20年の経過観察中に、腎機能低下率3.3ml/min/年以上でESRDになった38例をRapid Progressors (RP) 群、7～30年の経過で腎機能正常かつ正常アルブミン尿であった患者40例をNormoalbuminurics (NA) 群とし、JKS参加時(ベースライン)の血漿を用いて検討した(表1)。

解析の手順としては、1) 群ごとで血漿サンプルを混合し、3つの血漿サンプル(pooled Resistors, pooled RP, pooled NA)を作成。2) それぞれのサンプルからmiRNAを抽出。3) 逆転写およびPreAmplificationを施行。4) 現在知られている1,066種類のmiRNAを網羅的に解析(miRNome解析)。Normalizationとしては、発現していたすべてのmiRNAのCt値の平均値を用いるGlobal Mean Normalization法および、 $\Delta\Delta$ Ct法を使用した。5) 3群に共通して発現していたmiRNAのうち、さらにRP群とNA群に共通して発現するmiRNAを選択。6) 5) で選択したmiRNAのうち、Resistors群で発現が上昇(Fold changes > 2.0)、または低下している(Fold changes < 0.5) miRNAを選択。6) 標的遺伝子予測をDIANA TOOL (<http://diana.imis.athena-innovation.gr/DianaTools>)を用いて施行した。

(結果)

1,066種類のmiRNAのうち、282種類がResistors群、NA群およびRP群のすべてに共通して発現していた(図1)。この中で、NA群とRP群で発現に差がない($0.8 < \text{Fold Changes} < 1.25$) 71種類のmiRNAを選択し、Resistors群と他2群とで比較したところ、21種類のmiRNAがResistors群において高または低発現($\text{Fold Changes} > 2.0$ または < 0.5)であった(表2)。またNA群とRP群で発現に差があった211種類のmiRNAのうち、Resistors $>$ NA $>$ RP ($\text{Fold Changes} > 2.0$) の条件を満たすmiRNAは2つあった(表3)。これら23種類のmiRNAが標的とする遺伝子についてパスウェイ解析を行ったところ、8つのmiRNAがTGF- β 経路に参与する遺伝子をターゲットとしていた(表4)。

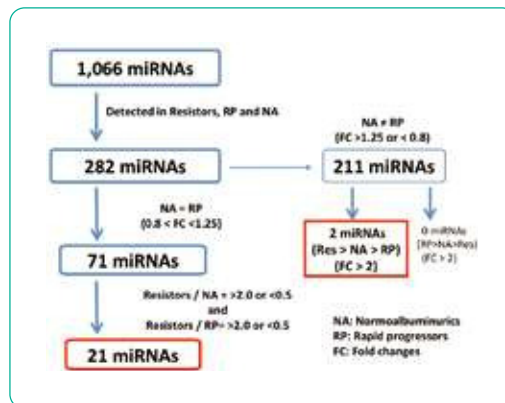


図1：候補のmiRNA選択フローチャート

	Resistors (n=42)	Normoalbuminurics (n=40)	Rapid Progressors (n=32)
男/女	18/24	14/26	17/21
年齢(歳)	60.7 ± 5.7	31.8 ± 10.4	35.1 ± 7.8
罹病期間(年)	45[42-52]	18.5[11-24.5]	19.5[15-29]
ACR ^a (μg/mg)	7.05[4.6-10.6]	12.4[10.5-15.2]	104[38.5-2015.4]
HbA1c(%)	7.95[7.5-8.6]	8.5[8.0-9.2]	9.9[9.1-11]
eGFR _{Cre} (ml/min/1.73m ²)	81.2[70.1-93.1]	116.5[104.5-126.4]	100.3[79-115.3]
Rate of eGFR loss (ml/min/1.73m ² /yr)	-	-	-14.5[-22.2 to -12.4] ^a

^aACR: Albumin Creatinine Ratio
^beGFR: 推算糸球体濾過量

表1：患者背景

miRNA	Fold changes (Resistors/ NA)	Fold changes (Resistors/RP)
miR-93-3p	4.58	4.14
miR-103a-3p	4.49	4.66
miR-590-5p	3.78	3.07
miR-335-3p	3.31	2.91
miR-338-3p	3.18	3.30
miR-27a-3p	3.01	2.48
miR-142-3p	3.00	2.71
miR-29b-1-5p	2.78	2.51
miR-4301	2.65	2.66
miR-324-3p	2.60	2.77
miR-744-5p	2.57	2.17
miR-128-3p	2.45	2.49
miR-191-3p	2.43	2.53
miR-532-5p	2.39	2.45
miR-345-5p	2.37	2.17
miR-652-3p	2.26	2.39
miR-941	2.21	2.02
miR-127-3p	2.19	2.10
miR-548q	2.02	2.22
miR-637	0.37	0.46
miR-489-3p	0.37	0.43

表2：Resistors群で高または低発現していたmiRNA (Resistors $>$ NA = RP または Resistors $<$ NA = RP)

miRNA	Fold changes (Resistors/ NA)	Fold changes (Resistors/RP)
miR-145-5p	4.12	6.39
miR-199a-5p	3.56	8.57

表3：Resistors群で高発現していた2つのmiRNA (Resistors > NA > RP)

miRNA	Resistorsにおける発現	標的遺伝子(TGF-β経路に関連する)
miR-93-3p	↑	SMAD3, ACVR2A
miR-335-3p	↑	FST, THBS1, THBS2, SMURF2, BMP5, ROCK2, CUL1, INHBA, ID4, DCN, RBL1, SMAD5, ACVR2A, GDF6, BMP2, IFNG, LTBP1, SMAD7, BMP7, CREBBP, BMPR2, RPS6KB1
miR-128	↑	TGFR1, SMAD9, ROCK2, CHRD, ACVR2A, SP1, PPP2R1B, BMPR2, RPS6KB1
miR-27a-3p	↑	SMAD9, SMAD4, SMAD5, ACVR2A, GDF6, BMPR1A, IFNG, BMPR2, RPS6KB1, ID4, SP1
miR-145-5p	↑	SMAD3, SMAD5, SKP1
miR-103a-3p	↑	SMAD7, ACVR28, RPS6KB1
miR-324-3p	↑	CREBBP
miR-590-5p	↑	TGFR2

DIANATOOL (<http://diana.imis.athena-innovation.gr/>)

表4：Resistors群に高発現していたmiRNAとその標的遺伝子

まとめ

今回我々は、正常アルブミン尿でかつ40年以上腎機能異常を呈していない患者(Resistors)の血漿中において、高または低発現する23種類のmiRNAを同定した。これらのmiRNAは糖尿病性腎症における腎保護因子もしくはESRD促進因子のバイオマーカーの候補になるだけでなく、治療のターゲットになる可能性が示唆される。

引用文献

1. Parving HH MM, Fioretto P, Rossing P, Ritz E. Diabetic Nephropathy. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
2. Ziyadeh FN. Mediators of diabetic renal disease: The case for $\text{tgf-}\beta$ as the major mediator. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15(Suppl.1): S55–7.
3. Krolewski M, Eggers PW, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35 year follow-up study. *Kidney international* 1996;50:2041-6.
4. Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, et al. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. *Diabetes care* 2010;33:1337-43.
5. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine* 2003;348:2285-93.
6. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2011;39(Database issue):D152-7.
7. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet* 2010;11(9):597-610.
8. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:10513-10518.
9. Fasanaro P, Greco S, Ivan M, Capogrossi MC, Martelli F. MicroRNA: emerging therapeutic targets in acute ischemic diseases. *Pharmacol Ther* 2010;125:92–104.
10. Seto AG. The road toward microRNA therapeutics. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42:1298–305.
11. Montgomery RL, van Rooij E. Therapeutic advances in microRNA targeting. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010.
12. Pezzolesi MG, Satake E, McDonnell KP, Major M, Smiles AM, Krolewski AS. Circulating $\text{TGF-}\beta$ 1-regulated miRNAs and the risk of rapid progression to ESRD in type 1 diabetes. *Diabetes* 64:3285-93, 2015.

発表業績一覧

論文

Pezzolesi MG, **Satake E**, McDonnell KP, Major M, Smiles AM, Krolewski AS. Circulation TGF- β 1-regulated miRNAs and the risk of rapid progression to ESRD in type 1 diabetes. Diabetes 64:3285-93, 2015.

学会発表

1. **Eiichiro Satake**, Stephanie Croall, Adam M. Smiles, Andrzej S. Krolewski, Marcus G. Pezzolesi. CIRCULATING PLASMA MICRORNA PROFILING ASSOCIATED WITH PROTEINURIA AND IMPAIRED KIDNEY FUNCTION IN TYPE 1 DIABETIC PATIENTS WITH NEPHROPATHY. National Kidney Foundation 2016 Spring Clinical Meetings. 27 Apr – 1 May 2016, Boston, MA, USA (submitted)
2. **Eiichiro Satake**, Stephanie Croall, Adam M. Smiles, Andrzej S. Krolewski, Marcus G. Pezzolesi. Circulating microRNA profiling in patients protected against diabetic nephropathy despite more than 40 years duration type 1 diabetes. The Endocrine Society's 98th Annual Meeting. 1-4 Apr 2016, Boston, MA, USA (submitted)
3. **Eiichiro Satake**, Marcus G. Pezzolesi, Stephanie Croall, Kevin P. McDonnell, Adam M. Smiles, Andrzej S. Krolewski. miRNome expression profiling in plasma from resistors protected against diabetic nephropathy despite more than 40 years duration of type 1 diabetes. The American Diabetes Association's 75th Scientific Sessions. 5-9 June 2015, Boston, MA, USA
4. **Eiichiro Satake**, Stephanie Croall, Kevin P. McDonnell, Adam M. Smiles, Andrzej S. Krolewski, Marcus G. Pezzolesi. MicroRNA profiling associated with protection against diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients with more than 40 years duration. The 28th European Diabetic Nephropathy Study Group Meeting. 22-23 May 2015, Copenhagen, Denmark
5. **Eiichiro Satake**, Marcus G. Pezzolesi, Kevin P. McDonnell, Adam M. Smiles, Andrzej S. Krolewski. miRNome expression profiling in plasma from type 1 diabetic patients with impaired renal function and an increased risk of rapid progression to end-stage renal disease. Annual Meeting of American Society of Nephrology (Kidney Week). 13-16 Nov 2014, Philadelphia, USA
6. Marcus G. Pezzolesi, **Eiichiro Satake**, Kevin P. McDonnell, Adam M. Smiles, Andrzej S. Krolewski. miRNome Expression Profiling Identifies Circulating Micro RNAs that are Differentially Expressed in Type 1 Diabetic Patients at High Risk of Renal Function Decline and Progression to ESRD. The 27th European Diabetic Nephropathy Study Group Meeting. 16-17 May 2014, London, UK

特許出願 なし

血管内皮細胞特異的 IRS1 過剰発現は 血管芽細胞の分化を促進し糖尿病および インスリン抵抗性による創傷治癒遅延を改善する

片桐 さやか

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 歯周病学分野

要 旨

糖尿病患者での創傷治癒遅延が問題になっており、インスリン作用の増強が血管新生および創傷治癒の改善に与える影響について研究されている。本研究では、ve-cadherin プロモーターにて insulin receptor substrate 1 (IRS1) を血管内皮細胞特異的に過剰発現させたトランスジェニックマウス (ECIRS1) を用い、血管内皮細胞での IRS1 の過剰発現によって創傷部の肉芽組織での Akt リン酸化の亢進、VEGF、Flk1、VE-cadherin の発現上昇が起ることを確認した。普通食 ECIRS1 マウスおよび高脂肪食による ECIRS1 糖尿病モデルマウスにおいては、マウス背部の全層弁での創傷の閉鎖、上皮化、血管新生の促進が認められたが、インスリン欠乏性 ECIRS1 糖尿病モデルマウスではこれら創傷治癒の改善は認められなかった。ECIRS1 マウスの肉芽組織では、血管芽細胞および血管内皮細胞数の増加が認められたが、この増加は、全身からの未分化細胞の取り込みではなく、肉芽組織局所での増殖の増加によることが明らかになった。高脂肪食糖尿病モデルマウスの肉芽組織では、普通食マウスと比較して、血管芽細胞数は変化がないものの血管内皮細胞数が減少した。ECIRS1 マウスでは WT マウスと比較して、インスリンによる血管芽細胞の Akt リン酸化に有意な差は認められないものの、血管内皮細胞の Akt リン酸化は上昇した。また、高脂肪食の負荷により、血管芽細胞の VEGF による Akt リン酸化は有意に低下した。

以上の結果より、高脂肪食による糖尿病モデルマウスでは、肉芽組織でのインスリンシグナルが減少し、血管芽細胞から血管内皮細胞への分化が妨げられ、血管新生が障害されていることが明らかになった。血管内皮細胞へのインスリン作用を増強することによって、糖尿病患者や肥満患者の創傷治癒を改善できる可能性が示唆された。

内 容

(背景と目的)

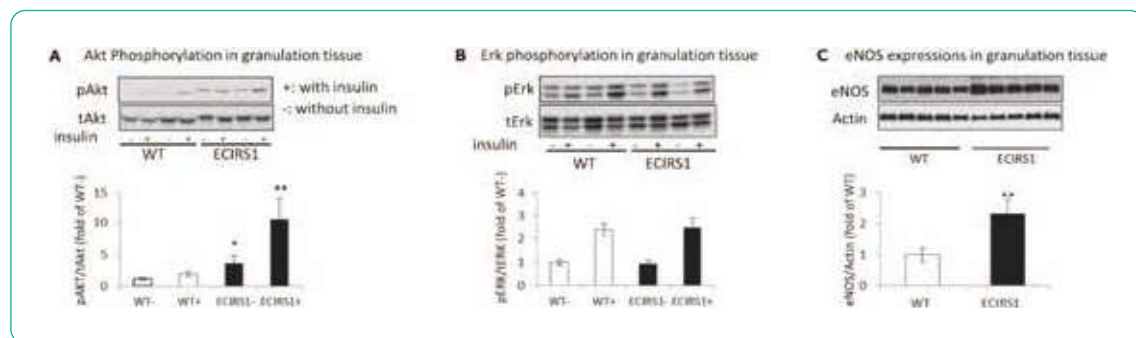
糖尿病患者では創傷治癒が遅延することが知られている¹。創傷治癒は、好中球の活性化、繊維芽細胞の増殖、血管新生などの様々な過程を経ているが、高血糖ではどのようにその過程が障害されているか、具体的なメカニズムに関しては不明な点が多い^{2,3}。本研究では、肉芽組織でのインスリン抵抗性および VEGF を介した血管新生⁴に着目し、血管芽細胞から血管内皮細胞への分化におけるインスリンシグナルの役割について検討した。

(方法)

野生型 (WT) C57BL/6J マウスおよび *ve-cadherin* プロモーターで血管内皮細胞特異的に *IRS1* を過剰発現させたトランスジェニックマウス (*ECIRS1*)⁵ を用いた。Obesity Induced Diabetes モデルとして、高脂肪食 (HF) を 10 週間与えたマウス (WTHF、*ECIRS1*HF) および、インスリン欠乏型糖尿病モデルとしてストレプトゾトシン (STZ) を腹腔内注射したマウス (STZWT、STZHF) を用いた。

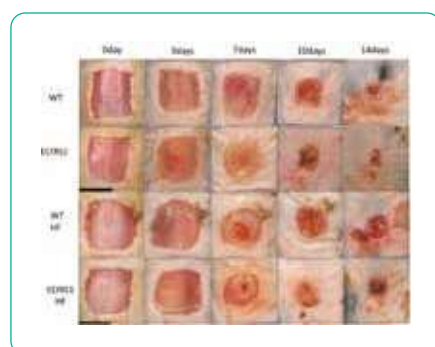
創傷治癒モデルとして、マウス背部に皮膚および皮筋層を除去した全層弁での 1.0 cm² の傷を作製し、治癒中の開放創率、収縮率、上皮化率を評価した^{6,7}。肉芽組織の遺伝子発現は qPCR 法にて、タンパク発現およびリン酸化の評価はウェスタンブロッティング法にて行った。肉芽組織切片中の血管内皮細胞の組織学的評価を免疫染色 (抗 CD31 抗体) によって行った。Flow Cytometry を用いて、肉芽組織中の血管芽細胞数および血管内皮細胞数の計測、細胞毎の Akt のリン酸化の評価を行うとともに、BrdU を用いた増殖の評価⁸、GFP マウスの骨髄細胞を移植することによる未分化細胞の取り込みの評価^{9,10} を行った。

結果



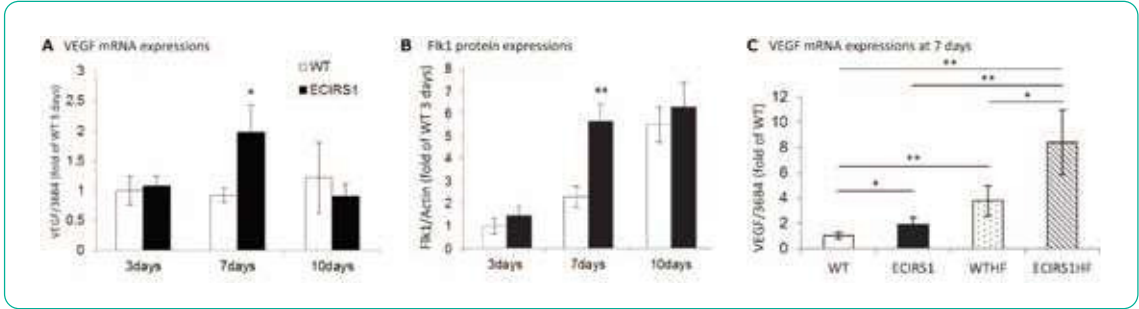
血管内皮細胞特異的な *IRS1* の過剰発現は肉芽組織における Akt のリン酸化を促進する (図 1)

創傷作製後 7 日目の WT および *ECIRS1* マウスに対し、1U/kg のインスリンを静脈内注射することにより、肉芽組織における Akt と Erk のリン酸化を評価した。*ECIRS1* マウスでは pAkt/Akt の有意な上昇が認められた (図 1A) が、pErk/tErk には有意な変化は認められなかった (図 1B)。*ECIRS1* マウスでは eNOS の上昇も認められ、*IRS1*/PI3K/pAkt 経路の活性化によって血管新生が促進している可能性が示された (図 1C)。



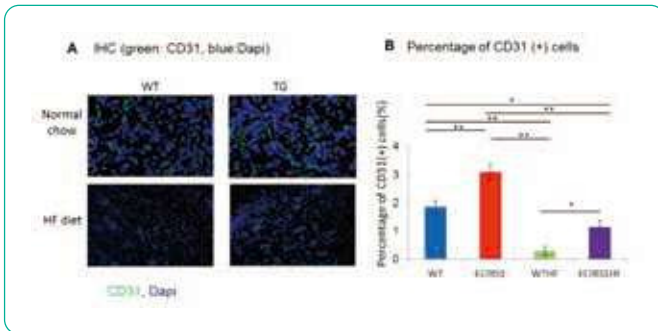
マウス背部に開放創を作製し、創傷治癒の評価を行った。*ECIRS1*、*ECIRS1*HF ではそれぞれ WT、WTHF と比較して、開放創率と上皮化率の改善が認められた (図 2)。インスリン欠乏型糖尿病モデルである STZWT と STZ*ECIRS1* では、創傷治癒に有意な違いは認められなかった。

血管内皮細胞特異的な *IRS1* の過剰発現は Obesity Induced Diabetes での創傷治癒を促進する (図 2)



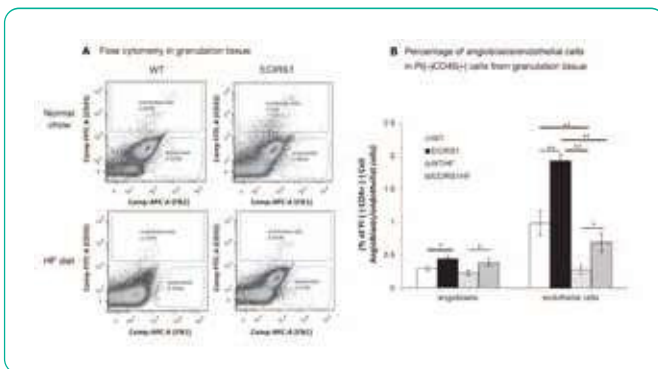
血管内細胞皮特異的な IRS1 の過剰発現は肉芽組織での VEGF および Flk1 発現を上昇させる (図 3)

ECIRS1 マウスの肉芽組織では WT と比較して、創傷 7 日目での VEGF および VE-cadherin mRNA が上昇していた (図 3A、B)。肉芽組織での VEGF mRNA の発現は、高脂肪食の負荷により上昇していた (図 3C)。



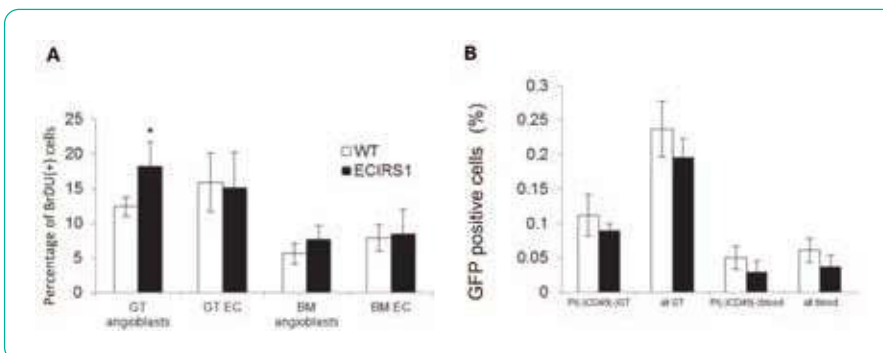
ECIRS1 マウスでは、創傷 7 日目の肉芽組織における血管新生が上昇していた。高脂肪食の負荷によって血管新生は低下したが、ECIRS1HF マウスは WTHF マウスと比較すると、血管新生が上昇していた。(図 4)

血管内皮細胞特異的な IRS1 の過剰発現は肉芽組織での血管新生を促進する (図 4)



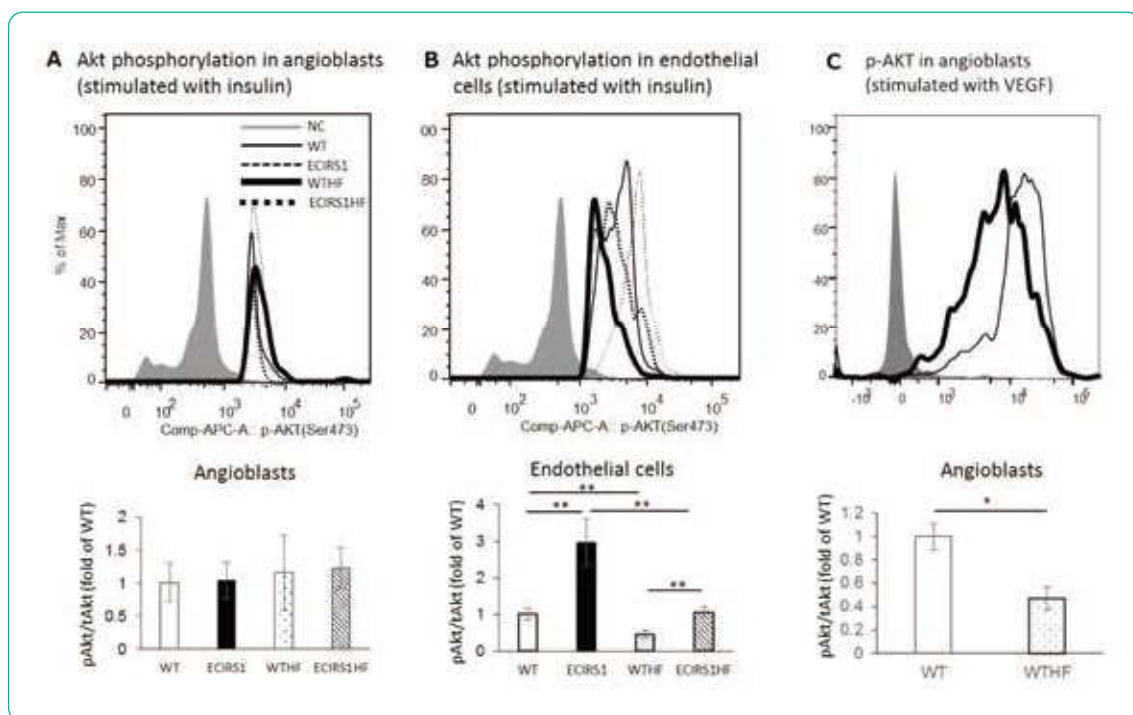
ECIRS1 マウスでは、普通食、高脂肪食に関わらず、肉芽組織中での血管芽細胞数が増加していた。しかしながら、高脂肪食負荷下では、血管内皮細胞数は低下した。(図 5) Obesity Induced Diabetes では、血管芽細胞から血管内皮細胞への分化が抑制されている可能性が示された。

血管内皮細胞特異的な IRS1 の過剰発現は肉芽組織での血管芽細胞および血管内皮細胞を上昇させる (図 5)



血管内皮細胞特異的な IRS1 過剰発現は肉芽組織での血管芽細胞の増殖を上昇させる (図 6)

創傷7日目のECIRS1マウスでは、肉芽組織 (granulation tissue: GT) におけるBrdU陽性の血管芽細胞数が有意に増加していたが、BrdU陽性血管内皮細胞数には有意な差は認められなかった。骨髓 (bone marrow: BM) 中の血管芽細胞、血管内皮細胞では、BrdU陽性細胞数の変化は認められなかった (図6A)。さらに、GFPマウスの骨髓細胞を移植し、細胞の取り込みを評価した。血液中、肉芽組織ともにECIRS1マウスとWTマウスの間でGFP陽性細胞数の有意な差は認められなかった (図6B)。したがって、ECIRS1マウスでの肉芽組織中での血管芽細胞の増殖は、細胞の取り込みではなく、肉芽組織局所での増殖の増加によることが示された。



高脂肪食負荷により、血管芽細胞の VEGF による Akt リン酸化は低下する (図 7)

VE-cadherinは血管芽細胞では発現しておらず、ECIRS1マウスの血管芽細胞でのインスリンによるAktリン酸化の有意な変化は認められなかった (図7A) が、血管内皮細胞ではインスリンによるAktリン酸化は亢進していた (図7B)。高脂肪食の負荷により、VEGFによる血管芽細胞のAktリン酸化は低下した (図7C)。

まとめ

糖尿病では、Aktのリン酸化に関連して血管芽細胞から血管内皮細胞への分化が阻害されているために、創傷治癒遅延が起こっていることが示された。血管内皮細胞でのIRS1/PI3K/pAkt経路の活性化が、創傷治癒のターゲットになる可能性が示唆された。

参考文献

1. Brem, H. & Tomic-Canic, M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *The Journal of clinical investigation* 117, 1219-1222, doi:10.1172/JCI32169 (2007).
2. Boulton, A. J., Vileikyte, L., Ragnarson-Tennvall, G. & Apelqvist, J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 366, 1719-1724, doi:10.1016/S0140-6736(05)67698-2 (2005).
3. Falanga, V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 366, 1736-1743, doi:10.1016/S0140-6736(05)67700-8 (2005).
4. Miele, C., Rochford, J. J., Filippa, N., Giorgetti-Peraldi, S. & Van Obberghen, E. Insulin and insulin-like growth factor-I induce vascular endothelial growth factor mRNA expression via different signaling pathways. *The Journal of biological chemistry* 275, 21695-21702, doi:10.1074/jbc.M000805200 (2000).
5. Park, K. et al. Insulin decreases atherosclerosis by inducing endothelin receptor B expression. *JCI insight* 1, doi:10.1172/jci.insight.86574 (2016).
6. Pietramaggiore, G. et al. Quiescent platelets stimulate angiogenesis and diabetic wound repair. *J Surg Res* 160, 169-177, doi:10.1016/j.jss.2008.09.010 (2010).
7. Pietramaggiore, G. et al. Trehalose lyophilized platelets for wound healing. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 15, 213-220, doi:10.1111/j.1524-475X.2007.00207.x (2007).
8. Seth, A. K., De la Garza, M., Fang, R. C., Hong, S. J. & Galiano, R. D. Excisional wound healing is delayed in a murine model of chronic kidney disease. *PloS one* 8, e59979, doi:10.1371/journal.pone.0059979 (2013).
9. Song, G. et al. Use of the parabiotic model in studies of cutaneous wound healing to define the participation of circulating cells. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 18, 426-432, doi:10.1111/j.1524-475X.2010.00595.x (2010).
10. Rao, T. N. et al. High-level Gpr56 expression is dispensable for the maintenance and function of hematopoietic stem and progenitor cells in mice. *Stem cell research* 14, 307-322, doi:10.1016/j.scr.2015.02.001 (2015).

発表業績一覧

論文

Overexpressing IRS1 in Endothelial Cells Enhances Angioblast Differentiation and Wound Healing in Diabetes and Insulin Resistance.

Katagiri S, Park K, Maeda Y, Rao TN, Khamaisi M, Li Q, Yokomizo H, Mima A, Lancerotto L, Wagers A, Orgill DP, King GL.

Diabetes 65(9):2760-71, 2016.

PKC δ inhibition normalizes the wound-healing capacity of diabetic human fibroblasts.
Khamaisi M, Katagiri S, Keenan H, Park K, Maeda Y, Li Q, Qi W, Thomou T, Eschuk D, Tellechea A, Veves A, Huang C, Orgill DP, Wagers A, King GL.
J Clin Invest. 126(3):837-853, 2016.

Insulin decreases atherosclerosis by inducing endothelin receptor B expression.
Park K, Mima A, Li Q, Rask-Madsen C, He P, Mizutani K, Katagiri S, Maeda Y, Wu IH, Khamaisi M, Preil SR, Maddaloni E, Sørensen D, Rasmussen LM, Huang PL, King GL.
JCI Insight. 1(6), pii:e86574, 2016.

Obesity-associated Gingival Vascular Inflammation and Insulin Resistance. Mizutani K, Park K, Mima A, Katagiri S, G.L. King.
Journal of Dental Research 93(6): 596-601; 2014.

学会発表

第22回日本歯科医学会総会 (2012.11)

片桐さやか、新田浩、長澤敏行、泉山肇、内村功、野口俊英、菊池毅、稲垣幸司、松原達昭、成瀬桂子、金澤真雄、松尾朗、千葉博茂、大迫文重、金村成智、福井道明、中村直登、井上修二、和泉 雄一。
歯周炎に罹患した2型糖尿病患者における歯周病治療および糖尿病治療による多施設介入研究

第22回日本歯科医学会総会 (2012.11)

新田浩、片桐さやか、長澤敏行、和泉雄一、金澤真雄、松尾朗、千葉博茂、宮崎滋、宮内孝、大迫文重、金村成智、福井道明、中村直登、安藤雄一、花田信弘、井上修二。
糖尿病・肥満患者における口腔に関する多施設疫学研究

74th Scientific Sessions, American Diabetes Association. San Francisco, USA (2014.6)

Katagiri S, Maeda Y, Park K, Li Q, Khamaisi M, Lancerotto L, D.P.Orgill, G.L. King.

Demonstration of insulin's critical role in angioblasts formation and re-vascularization in wound healing with and without diabetes.

74th Scientific Sessions, American Diabetes Association. San Francisco, USA (2014.6)

Khamaisi M, Wu I, Katagiri S, Hastings S, H.A.Keenan, D.P. Orgill, G.L.King.

Persistent Activation of PKC δ and Inhibition of Insulin Actions in Fibroblasts from Type 1 Diabetes with CVD Impaired Wound Healing.

特許出願 なし

腸内細菌叢の変化が糖代謝に与える影響について

藤坂 志帆

富山大学附属病院 第一内科

要旨

近年、メタ16S解析やメタゲノム解析の確立により腸内細菌叢の研究が飛躍的に進展した。その結果、炎症性腸疾患や自己免疫疾患、アレルギー性疾患、悪性腫瘍など多くの疾患が腸内細菌叢の破綻と関係することが明らかとなってきた。さらに最近では肥満や糖尿病などの代謝疾患も腸内細菌叢の変化と関連があることが示されている¹⁻³。私は遺伝的、環境的背景が異なる3種類のマウスを用い、腸内細菌叢の変化が代謝に与える影響についての研究を行った。

Jackson Labより購入したC57B6Jマウス(B6J)は高脂肪食投与により肥満しインスリン抵抗性になるが、129マウス(129J)は肥満しにくくインスリン感受性は良い⁴。一方Taconic Farmより購入した129マウス(129T)は、インスリン感受性は良いがB6Jと同様に肥満しやすい。この129Tと129Jの表現型の違いは異なる飼育環境で獲得した腸内細菌組成の相違で説明される⁵(業績論文6)。これら3系統のマウスの腸内細菌組成を生後6週齢より抗生剤(プラセボ、バンコマイシン、またはメトロダゾール)で変化させ、その後9週間高脂肪食負荷を行い糖代謝に与える影響を解析した。その結果、B6Jでのみ肝、脂肪、大腸粘膜固有層および血中の炎症マーカーが低下し、それに伴い肝、脂肪、骨格筋のインスリンシグナルが回復し糖代謝の改善が見られた。血清網羅的メタボローム解析では、炎症性のデオキシコール酸が抗生剤投与により減少し、高脂肪食投与で減少した胆汁酸受容体TGR5レベルが肝で回復した。これらの表現型は無菌マウスへの腸内細菌移植によっても再現されたことから抗生剤による腸内細菌叢の変化によりもたらされたものと考えられる。また、TGR5作動薬を投与するとB6Jでのみ抗炎症効果を認めた。このことから抗生剤投与による腸内細菌叢の変化は、炎症性の腸内細菌由来二次胆汁酸の減少と、その結果起こる抗炎症作用のある肝のTGR5レベルの回復によって肥満による慢性炎症を抑制して耐糖能を改善させることが明らかとなった。一方で、この腸内細菌による代謝改善効果は、高脂肪食投与しても炎症が惹起されにくい遺伝的背景を持つ129T、129Jでは認められなかったことから、腸内細菌叢の変化による代謝への影響には宿主の遺伝的背景も重要であると考えられた。

内容

ジャクソン社から購入したB6Jマウスは高脂肪食投与下で肥満しやすく、その結果慢性炎症が惹起され、耐糖能異常を呈しやすい。一方で129Jマウスは肥満しにくく耐糖能は良い。さらに129Jと同じ遺伝的背景を持ちながら、タコニック社で購入した129TマウスはB6J並みに肥満し

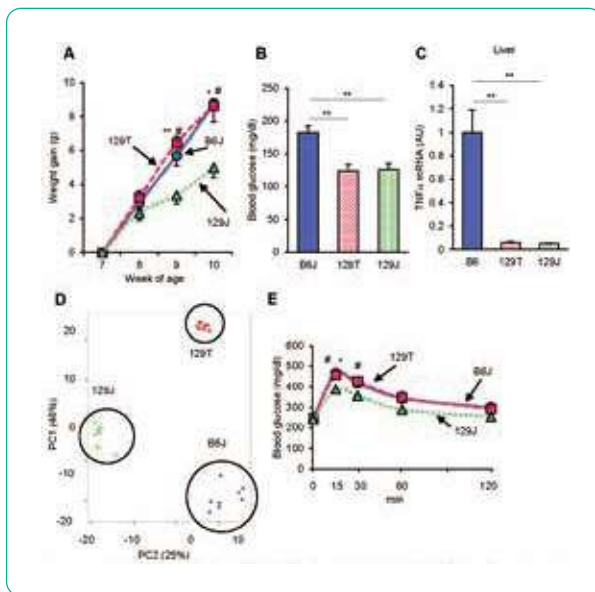


Figure1 (A) 高脂肪食負荷時の体重増加、(B) 血糖値、(C) 肝炎症マーカー (TNF α) 発現量、(D) 糞便 16SrRNA シークエンス解析による腸内細菌組成の違い、(E) 高脂肪食負荷無菌 B6 マウスへの腸内細菌移植後経口糖負荷試験
B6J:C57BL6J(Jackson)、129T:129S1(Jackson)、129J:129S6(Taconic) n=4-10 *P<0.05, **P<0.01

やすいが、肥満しても慢性炎症が惹起されずに耐糖能は良好である (Fig.1A-C)。これら3種類のマウスは全く異なる腸内細菌組成を持つ (Fig.1D)。そして129Tと129Jの太り易さの違いはそれぞれの腸内細菌組成の違いによって説明される⁵。さらにこれらのマウスの腸内細菌を無菌 B6 マウスに移植すると肥満体質の B6J、129T の腸内細菌を移植されたマウスは糖負荷試験で耐糖能異常を呈するようになる (Fig.1E)。これらのことから、腸内細菌叢は個体の太りやすさを決める重要な因子である一方で、その結果耐糖能異常を呈するかどうかは宿主側の遺伝的素因も重要であり、腸内細菌と宿主を介した糖代謝制御の複雑な関係が示唆された。

さらに腸内細菌叢と糖代謝との相関関係を明らかにすることを目的に、抗生剤を用いて腸内細菌叢を変化させた。B6J、129T、129J をそれぞれ3群に分け、生後6週齢よりプラセボ、バンコマイシン (グラム陽性球菌に特異的)、またはメトロニダゾール (嫌気性菌に特異的) を飲水投与しつつ、生後7週齢より約9週間高脂肪食処置した。糞便の16SrRNA シークエンス解析では抗生剤により腸内細菌叢は大きく変化していることがわかった (Fig. 2)。

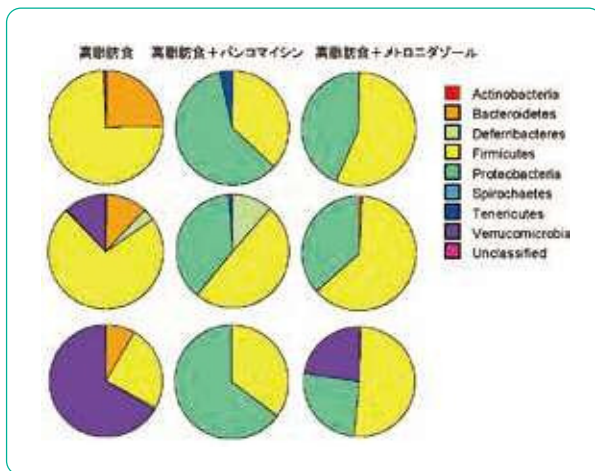


Figure2 糞便 16SrRNA シークエンス解析による腸内細菌組成の違い

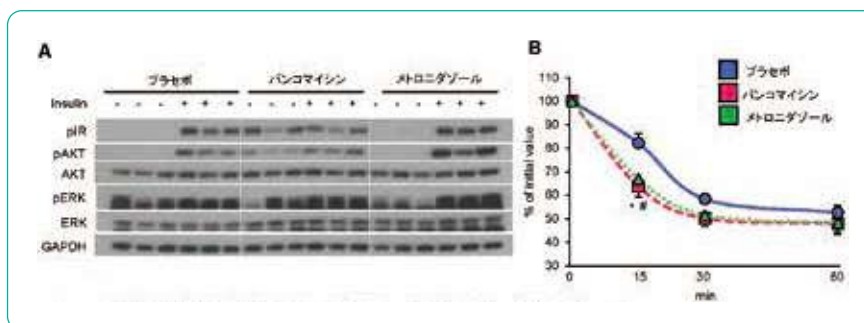


Figure3 肝臓におけるインスリンシグナル、(B) インスリン負荷試験 n=16
*P<0.05 プラセボ vs バンコマイシン、#P<0.05 プラセボ vs メトロニダゾール

体重には変化がなかったが、もともと高脂肪食負荷により耐糖能異常を呈しやすいB6Jにおいてのみ両抗生剤で肝、脂肪、骨格筋におけるインスリンシグナルの改善とインスリン感受性の改善を認めた(Fig.3A, B)。B6Jでみられた抗生剤投与によるインスリン抵抗性の改善は、高脂肪食負荷による慢性炎症の改善によって説明された。この慢性炎症の改善は全身で確認された(Fig.4)が、最も早期には肝臓で認められた。肝臓は腸内細菌由来の代謝産物が直接流入する臓器であることから抗生剤投与による慢性炎症改善のメカニズムを明らかにするためマウス血清のメタボローム解析を行った。その結果、二次胆汁酸であるデオキシコール酸がすべてのマウス系統において抗生剤投与により激減していた(Fig. 5A)。デオキシコール酸は腸内細菌の代謝産物であり、炎症促進用を持つ。これが減少することによりB6Jの炎症が改善すると考えられた。さらに肝臓におけるデオキシコール酸の受容体TGR5蛋白量は高脂肪食負荷により減少するが、これが抗生剤投与により回復した(Fig.5B)。TGR5作動薬を投与するとB6Jにおいてのみ抗炎症効果が発揮された(Fig.5C)。

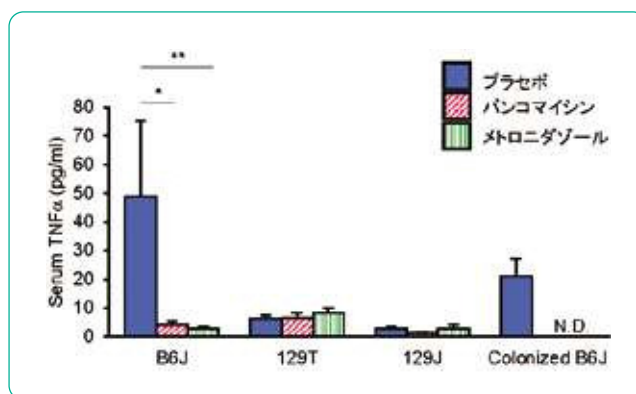


Figure4 血清 TNFα 濃度 n=8 *P<0.05, **P<0.01

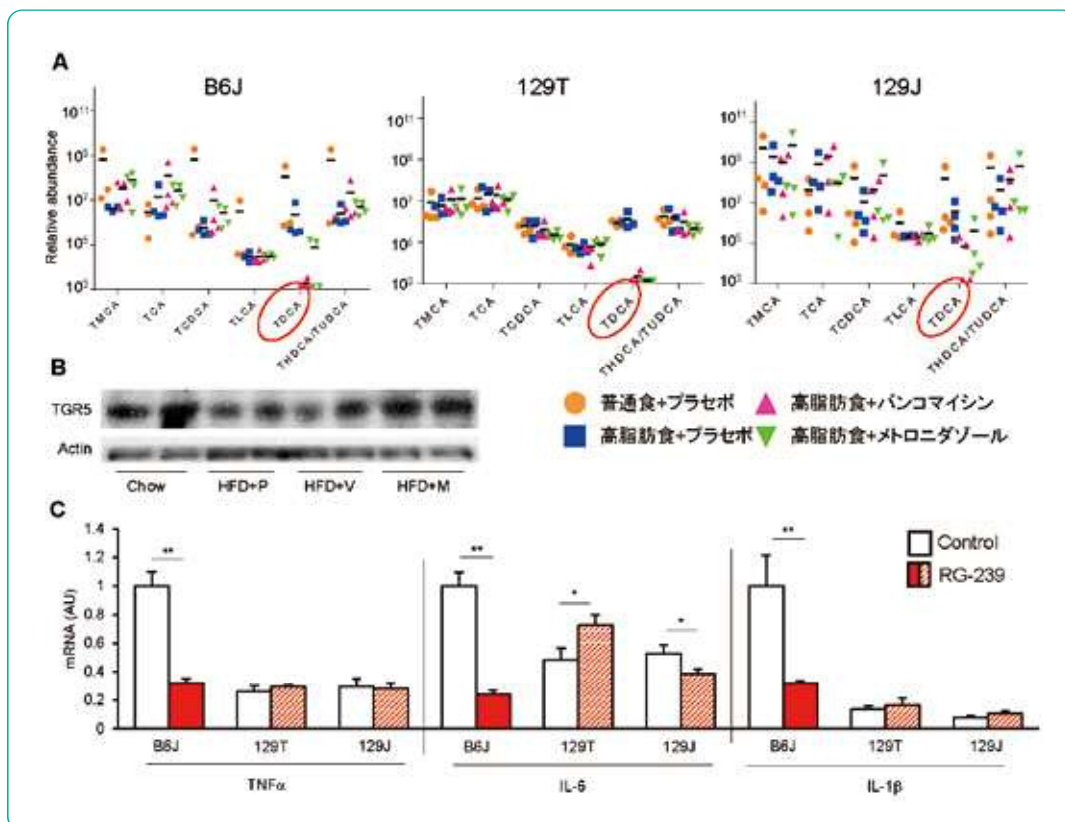


Figure5 (A)血清メタボローム解析による胆汁酸組成 n=4 (B)肝臓TGR5タンパク量 (C)TGR5作動薬(RG-239)投与またはコントロールマウスの肝臓における炎症性サイトカイン遺伝子発現量 n=3-5 *P<0.05, **P<0.01

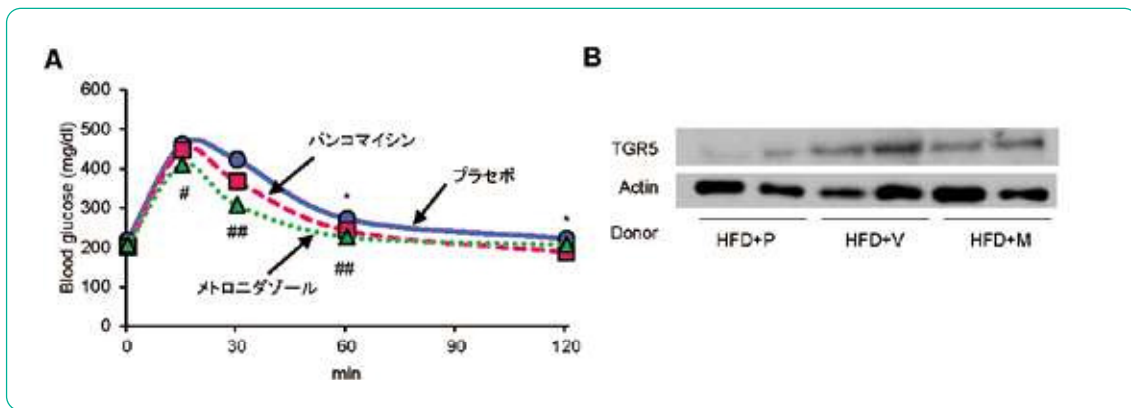


Figure6 (A) 高脂肪食負荷無菌B6マウスへの腸内細菌移植後経口糖負荷試験 n=7-9

(B) 移植後マウスの肝臓TGR5蛋白レベル

* $P < 0.05$ プラセボ vs バンコマイシン、# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ プラセボ vs メトロニダゾール

さらに抗生剤投与による炎症抑制効果と耐糖能改善、肝臓のTGR5蛋白レベルの回復は、抗生剤投与マウスの腸内細菌を高脂肪食投与無菌B6マウスに移植することによっても再現された (Fig. 4のColonized B6J および6A, B)。これらのことから、抗生剤により変化した腸内細菌が、炎症性の二次胆汁酸の産生を抑え、抗炎症作用のある胆汁酸受容体TGR5蛋白レベルを回復させることによりB6Jの慢性炎症を抑制して耐糖能を改善させたと考えられた。しかしこれらの効果は遺伝的に低炎症の129マウスでは発揮されなかったことから腸内細菌代謝産物と糖代謝において宿主の遺伝素因も重要であることが明らかとなった。

参考文献

1. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541-6.
2. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, and Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31.
3. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013;341(6150):1241214.
4. Almind, K., and Kahn, C.R. Genetic determinants of energy expenditure and insulin resistance in diet-induced obesity in mice. *Diabetes*. 2004;53: 3274-3285.
5. Ussar S, Griffin NW, Bezy O, Fujisaka S, Vienberg S, Softic S, Deng L, Bry L, Gordon JI, and Kahn CR. Interactions between Gut Microbiota, Host Genetics and Diet Modulate the Predisposition to Obesity and Metabolic Syndrome. *Cell Metab*. 2015;22(3):516-30.

発表業績一覧

論文

1. Ussar S, Haering MF, **Fujisaka S**, Lutter D, Lee KY, Li N, Gerber GK, Bry L, Kahn CR. Regulation of Glucose Uptake and Enteroendocrine Function by the Intestinal Epithelial Insulin Receptor. *Diabetes*. 2017 Jan 17. pii: db151349. doi: 10.2337/db15-1349. [Epub ahead of print]
2. Sakaguchi M, **Fujisaka S**, Cai W, Winnay JN, Konishi M, O'Neill BT, Li M, García-Martín R, Takahashi H, Hu J, Kulkarni RN, Kahn CR. Adipocyte Dynamics and Reversible Metabolic Syndrome in Mice with an Inducible Adipocyte-Specific Deletion of the Insulin Receptor. *Cell Metab*. 2017 Jan 4. pii: S1550-4131(16)30641-6. doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.008. [Epub ahead of print]
3. **Fujisaka S**, Ussar S, Clish C, Devkota S, Dreyfuss JM, Sakaguchi M, Soto M, Konishi M, Softic S, Altindis E, Li N, Gerber G, Bry L, Kahn CR. Antibiotic effects on gut microbiota and metabolism are host dependent. *J Clin Invest*. 2016 Dec 1;126(12):4430-4443.
4. Ussar S, **Fujisaka S**, Kahn CR. Interactions between host genetics and gut microbiome in diabetes and metabolic syndrome. *Mol Metab*. 2016 Jul 18;5(9):795-803. doi: 10.1016/j.molmet.2016.07.004. Review.
5. Softic S, Boucher J, Solheim MH, **Fujisaka S**, Haering MF, Homan EP, Winnay J, Perez-Atayde AR, Kahn CR. Lipodystrophy Due to Adipose Tissue-Specific Insulin Receptor Knockout Results in Progressive NAFLD. *Diabetes*. 2016 Aug;65(8):2187-200. doi: 10.2337/db16-0213.
6. Ussar S, Griffin NW, Bezy O, **Fujisaka S**, Vienberg S, Softic S, Deng L, Bry L, Gordon JI, Kahn CR. Interactions between Gut Microbiota, Host Genetics and Diet Modulate the Predisposition to Obesity and Metabolic Syndrome. *Cell Metab*. 2015 Sep 1;22(3):516-30. doi: 10.1016/j.cmet.2015.07.007.

学会発表

1. **Fujisaka S**, Clish C, Dreyfuss JM, Soto M, Bry L, Devkota S, Kahn CR. Antibiotic Effects on Gut Microbiota, Insulin Signaling and Bile Acid Metabolism are Dependent on Host Genetic Background. 2016 Keystone Symposia on Gut Microbiota, Metabolic Disorders and Beyond; Apr 17-21; Rhode Island.

2. **Fujisaka S**, Dreyfuss JM, Clish C, Pacheco JA, Kostic A, Bry L, Kahn CR. Dynamic Response in Plasma Metabolites Reflect Effects of Diet, Genetics and the Gut Microbiome. 76th Scientific Sessions of American Diabetes Association; 2016 Jun 10-14; LA.
3. Sakaguchi M, **Fujisaka S**, Cai W, Konishi M, O'Neil BT, Takahashi H, Kahn CR. Regulatory Control of Adipose Mass: Insights from a Novel Model of Lipodystrophy. 76th Scientific Sessions of American Diabetes Association; 2016 Jun 10-14; LA.
4. Altindis E, **Fujisaka S**, Kahn CR. Fecal Proteomics Analysis Provides a Novel Window into the Effects of Diet and Gut Microbiome on Host Gut Metabolism. 76th Scientific Sessions of American Diabetes Association; 2016 Jun 10-14; LA.
5. **藤坂志帆**, 戸邊一之, Kahn CR. 腸内細菌叢の変化が耐糖能に与える影響. 第37回日本肥満学会; 2016 Oct 7-8; 東京
6. **藤坂志帆**, Ussar S, Clish C, Bry L, Kahn CR. 腸内マイクロバイオーームの変化が耐糖能に与える影響. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会; 2016 May 19-21; 京都
7. **Fujisaka S**, Bry L, Clish C, Dreyfuss J, Devkota S, Ussar S, Sakaguchi M, Konishi M, Kahn CR. Role of Host Genetics in Antibiotic Effects on the Gut Microbiome, Inflammation and Insulin Signaling in Diet-Induced Obesity. American Diabetes Association 75th Scientific Sessions; 2015 Jun 5-9; Boston
8. Sakaguchi M, **Fujisaka S**, Cai W, Konishi M, Kahn CR. Systemic Effects of an Inducible Knockout of Insulin and IGF-1 Receptors in Adipose Tissue: A Novel Model of a Remitting Form of Metabolic Syndrome. American Diabetes Association 75th Scientific Sessions; 2015 Jun 5-9; Boston
9. **Fujisaka S**, Ussar S, Kahn CR. Antibiotic Treatment Alters the Gut Microbiome, Adipose Tissue Inflammation and Energy Metabolism. American Diabetes Association 74th Scientific Sessions; 2014 Jun 13-17; San Francisco.
10. **Fujisaka S**, Ussar S, Devkota S, Kahn CR. Antibiotic treatment alters the gut microbiome, bile acid metabolism and adipose tissue inflammation. BBDC-Joslin Diabetes Conference; 2014 Oct 17-18; Toronto.

受給者一覧

◆2009年度(平成21年度) 受給者(2名)

歯科医師 水谷 幸嗣 (31歳)
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
指導教官 Dr. George L. King
期 間 2010年4月～2012年6月

医 師 福井 健司 (36歳)
大阪大学大学院 医学系研究科
指導教官 Dr. C Ronald Kahn
期 間 2010年6月～2012年8月

◆2010年度(平成22年度) 受給者(1名)

医 師 秋山 優 (35歳)
山口大学大学院医学研究科
指導教官 Dr. Rohit N. Kulkarni
期 間 2011年4月～2013年3月

◆2011年度(平成23年度) 受給者(2名)

歯科医師 片桐 さやか (32歳)
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
指導教官 Dr. George L. King
期 間 2012年5月～2014年8月

医 師 藤坂 志帆 (35歳)
富山大学附属病院第一内科
指導教官 Dr. C Ronald Kahn
期 間 2013年1月～2015年11月

◆2012年度(平成24年度) 受給者(1名)

医 師 佐竹 栄一郎 (37歳)
浜松医科大学医学部小児科
指導教官 Dr. Andrzej Krolewski
期 間 2013年8月～2017年12月

◆2013年度(平成25年)度受給者(0名)

該当者なし

◆2014年度(平成26年)度受給者(2名)

歯科医師	佐藤 真理 (34歳)
	北海道大学大学院歯学研究科
指導教官	Dr. Yu-Hua Tseng
期 間	2015年6月～2017年7月(予定)
歯科医師	四釜 洋介 (34歳)
	徳島大学病院糖尿病対策センター
指導教官	Dr. Steven E Shoelson
期 間	2015年4月～2016年3月

◆2015年度(平成27年)度受給者(2名)

医学博士	小塚 智沙代 (29歳)
	琉球大学大学院医学研究科
指導教官	Dr.Elizabeth Patti
期 間	2016年10月～2018年10月(予定)
歯科医師	新城 尊徳 (31歳)
	九州大学大学院歯科研究院
指導教官	Dr. George L. King
期 間	2016年5月～2018年5月(予定)

◆2016年度(平成28年)度受給者(2名)

医 師	木村 友彦 (38歳)
	川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学
指導教官	Dr. Rohit N. Kulkarni
期 間	2017年10月～2019年年10月(予定)
歯科医師	楠山 譲二 (32歳)
	鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科
指導教官	Dr. Laurie J. Goodyear
期 間	2017年8月～2019年8年(予定)

2017年4月現在

選考委員一覧

委員長	柏木 厚典	社会医療法人 誠光会 理事長
委員 (五十音順)		
//	和泉 雄一	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授
//	稲垣 暢也	京都大学大学院医学研究科教授
//	春日 雅人	国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 名誉理事長
//	門脇 孝	東京大学大学院医学系研究科代謝栄養病態学 (糖尿病・代謝内科) 教授
//	下村 伊一郎	大阪大学大学院医学系研究科教授
//	村上 伸也	大阪大学大学院歯学研究科教授

2017年5月1日現在

サンスター財団の紹介

当財団では、助成事業として、本研究助成基金のほかに歯学会発展を支援するために就業と全身の関係究明に功績があった研究者をたたえる国際ペリオ賞、一般社会や歯科業界に優れた貢献をした歯科衛生士をたたえる世界歯科衛生士賞を設けておりグローバルに医科歯科業界の発展を支援しております。助成事業以外には、ジョスリン糖尿病センターの協力の下、医療関係者を対象に明日からの糖尿病予防及び療養支援に役立つ情報を発信することを目的としたJSDEIセミナー（Joslin-Sunstar Diabetes Education Initiative）を日米欧、アジアで開催しております。

そのほかの事業として、付属千里歯科診療所における歯科診療事業、同診療所におけるデータを解析して得られた知見を広く提供する調査・研究事業、企業や団体の職員等を対象に、予防歯科の定着・普及を目指した歯科検診事業、保育園、小中学校等を対象にした歯科保健指導事業、歯科衛生士育成の為に臨床教育推進事業、新体制が発足した昨年より、サンスター関連会社より健康推進室が移管され、社員の健康管理の実践施設として健康道場の活用、さらには国の推進する「データヘルス計画」の一環として、社員の健康度分析により健康増進プログラムの策定に取り組んでいます。

一般財団法人 サンスター財団 金田博夫研究助成基金 平成29年度 海外留学募集要項

1. 海外留学助成(補助)の趣旨

糖尿病、歯周病をはじめとする糖尿病合併症の予防・治療を目指した基礎研究ならびに臨床への応用研究を支援する。歯科分野、医科分野、栄養学分野、生化学分野等の若手研究者を対象として、本財団が指定する海外の大学等研究機関に2年間留学する渡航費、ならびに滞在費を補助することにより、わが国の医療及び国民の保健の向上に資することを目的とする。

2. 募集人員

本年度の募集は、2名とします。

3. 本年度の指定留学先

米国マサチューセッツ州ボストン市ハーバード大学医学部附属ジョスリン糖尿病センターの研究室を予定しております。応募の際、下記の研究室一覧より希望するPrincipal Investigator(PI)を第3希望まで申請書書式2の所定のところにご記入下さい。

Section	Principal Investigators (Potential Laboratory)
Genetics & Epidemiology	Krolewski, Andrzej S., M.D., Ph.D.
	Doria, Alessandro, M.D., Ph.D.
	Niewczas, Monika, M.D., Ph.D.
Integrative Physiology & Metabolism	Kahn, C. Ronald, M.D.
	Goodyear, Laurie J., Ph.D.
	Tseng, Yu-Hua, Ph.D.
	Patti, Mary-Elizabeth, M.D.
Immunobiology	Gaglia, Jason, M.D., M.M.Sc.
	Kissler, Stephan, Ph.D.
	Lipes, Myra A., M.D.
	Serwold, Tom, Ph.D.
Islet Cell & Regenerative Biology	Weir, Gordon, M.D.
	Blackwell, Keith, M.D., Ph.D.
	Loeken, Mary R., Ph.D.
	Wagers, Amy J., Ph.D.
	Kulkarni, Rohit N., M.D., Ph.D.
	Bonner-Weir, Susan, Ph.D.
	Yi, Peng, Ph.D.

Pathophysiology & Molecular Pharmacology	Shoelson, Steven E., M.D., Ph.D.
	Kostic, Aleksandar*, Ph.D. (joint section – Immunobiology)
	Lee, Jongsoon, Ph.D.
Vascular Cell Biology	King, George L., M.D.
	Aiello, L. P., M.D., Ph. D.
	Sun, Jennifer K., M.D.
	Keenan, Hillary, Ph.D.
	Rask-Madsen, Christian, M.D., Ph.D.
Clinical, Behavioral & Outcomes Research	Goldfine, Allison, M.D.
	Laffel, Lori, M.D., M.P.H.
	Lessard, Sarah, Ph.D.
	Musen, Gail, Ph.D.

2016年11月21日現在

ハーバード大学ジョスリン糖尿病センターは、本財団の研究助成活動の協力機関につき、指定留学先からの応諾書は必要ありません。なお、同センターでの研究内容は、本助成基金受給決定後同センターと受給者間での相談の上決定されます。

4. 応募資格

下記の諸条件をいずれも満たす日本に国籍を有する者、又は日本への永住が許可されている者。

- (1) 博士の学位を有するか、または平成29年3月31日までに取得済みの研究者。
- (2) 昭和53年(1978年)4月1日以降に出生の者(満39歳以下、2017年4月1日現在)。
- (3) 原則として平成30年4月1日～平成30年9月30日の間に出発し、留学が開始できる者。
- (4) 留学先で研究内容について討議が出来る程度の英語力を有する者。
- (5) 本助成の趣旨を達成するための十分な知識と業績を有する者。
- (6) 他の同趣旨の奨学資金等を受給していない者。
- (7) 5. の推薦者要件を満たしている者。
- (8) 過去の応募者の再応募も可とする(ただし、過去に本研究助成基金を受けた者は除く)。

5. 推薦者

推薦件数は大学・研究機関内選考等により複数の推薦を可とする。

- (1) 大学 大学院(学部)：研究科長(または学部長)
研究所：研究所長
- (2) 大学以外の研究機関・研究機関の代表責任者
- (3) 本財団の理事

6. 助成方法

留学期間を最長2年間とし、渡航費及び滞在費(保険費用を含む)を支給する。

学費、研究費は不要です。＊助成額については下記表を参照。

<1件当たりの助成金額の上限>

	渡航費	滞在費(保険費用を含む)	小計
留学着任時	100万円	25,000ドル	100万円+25,000ドル
留学6ヶ月後	—	25,000ドル	25,000ドル
留学12ヶ月後	—	25,000ドル	25,000ドル
留学18ヶ月後	10,000ドル	25,000ドル	35,000ドル
助成金額 合計	100万円+10,000ドル	100,000ドル	100万円+110,000ドル

7. 応募方法及び応募期間

所定用紙に必要事項を記入し応募して下さい。メール送信分と書留郵便の両方が到着した段階で応募は完了します。

＊所定用紙は本財団のホームページからダウンロードして使用して下さい。なお、所定用紙の送付を希望する場合は、送付先住所、氏名、電話番号を記入の上、はがき、Fax又はE-mailにて本財団事務局宛で請求ください。

(1) 提出必要書類(所定用紙)

①推薦者推薦状(書式1)

②申請書(書式2)

③申請者調書(書式3)

現在申請中及び本助成基金と併せて申請予定のその他の研究助成基金についてはすべて記載してください。

④学会誌等に掲載された主要な論文3編(共著含む)

(2) 応募期間

平成29年4月1日—平成29年6月15日(当日消印有効)

(3) 注意事項

押印の前にEメールにてあらかじめ事務局までお送りください。確認後メールを差し上げます。内容を確認のうえ、押印後にご郵送ください。

8. 選考方法

選考作業は選考委員会が書類選考及び面接選考により行います。

(1) 書類選考(7月－8月頃予定)

選考委員会にて書類選考を行い、その結果については応募者に通知します。

(2) 面接選考(8月－9月頃予定)

書類選考の合格者には選考委員会委員による面接選考を受けていただきます。

(3) 採否の決定

上記(1)(2)の選考委員会の選考結果の答申を受けて、本財団理事会(11月頃予定)に諮り、支給対象者を決定します。なお、期間にかかわらず、他の研究助成基金を受給される場合は速やかに事務局までお知らせください。

9. 採否の通知

平成29年12月下旬までに応募者と推薦者宛に文書で通知するとともに、本財団ホームページにて公開します。

10. 留学助成金受給者の義務

(1) 受給者は、渡航に先立ち本財団理事長と面談していただきます。

＊面談に要する旅費等は本財団が支給いたします。

(2) 留学期間中は研究指導者の下で、研究に専念していただきます。

(3) 受給者は、本財団の指定する日までに所定の様式に基づき助成金の収支に関する報告書を作成し、本財団理事長に提出していただきます。

(4) 受給者は、留学開始から1年後に研究経過報告書を、留学先の研究指導者を經由して、書面をもって本財団理事長に報告していただきます。

(5) 受給者は、留学終了後すみやかに研究成果報告書を、書面をもって、本財団理事長に報告するとともに、本財団理事長と面談をしていただきます。

＊面談に要する旅費等は本財団が支給いたします。

(6) 受給者が研究成果を発表する場合は、本財団から助成金の交付を受けて行ったものであることを明記し、その写しを添付して本財団理事長に報告してください。

(7) 本財団は、同条1項の研究経過報告書及び2項の研究成果報告書の全部又は一部につき、刊行物その他適宣の方法をもって発表することができる。

(8) 受給者が留学に関し重要な変更をしようとするとき、又は留学を中止しようとするときは、その旨を本財団理事長に報告し、その承認を得てください。

11. 留意事項

次のいずれかに該当するときは、助成金の全部または一部の支給を停止または返還を要請いたします。

- (1) 助成金の交付による研究助成を中止したい旨の申し出があった場合。
- (2) 留学先で在籍する機関から除籍された場合。
- (3) 病気その他の事由により所定期間において目標の達成が困難と本財団が判断した場合。
- (4) 申請書類に虚偽の記載があった場合。
- (5) 本規定に違反した場合。
- (6) その他受給者としてふさわしくない行為があった場合。
- (7) 応募資格を失った場合。

12. その他

受給者は申請書記載の研究内容等が本財団ホームページ、刊行物その他適宣の方法をもって掲載されるほか、氏名、所属機関、研究課題名等が公表されます。

応募者の個人情報とは本財団の助成事業を遂行する範囲のみで利用します。また、提出された申請書は採択・不採択にかかわらず返却いたしません。

13. 応募書類提出先及び問い合わせ先

一般財団法人 サンスター財団 事務局

〒569-1134 大阪府高槻市朝日町 3-1

Tel : 072-682-7298

Fax : 072-681-0359

E-mail : sunstar-zaidan-josei@sunstar.com

URL : <http://www.sunstar-foundation.org/aid/project/>

改定履歴 1) 平成25年(2013年)1月改定 2) 平成26年(2014年)3月改定 3) 平成27年(2015年)3月改定

応 募 手 順 書

- (1) 提出必要書類(所定用紙)は下記の本ページ末尾のPDF又はワードファイルをダウンロードの上で記入ください。
- (2) 提出必要書類(所定用紙)に入力の際は、MS明朝、10ポイントを使用、太枠内に収まるようにしてください。
- (3) 推薦者推薦状の推薦者氏名は推薦者の承諾を得て、ご記入ください。
- (4) 所定事項を入力し提出必要書類(所定用紙)が完成したらファイル名冒頭に応募者氏名(半角カタカナ)を追加し[Word文書]形式で保存してください。
- (5) E-mailで、保存した提出必要書類ファイルを sunstar-zaidan-josei@sunstar.com 宛に送信してください。
※メール送信の際の“件名”は、「留学助成基金申請書」としてください。
- (6) メール送信されました提出必要書類、及び学会誌等に掲載された主要な論文3編を『書留郵便』で本財団宛に送付して下さい。

※印刷時に、文字が枠内におさまっているか全てが印字されているか必ず確認してください。

※推薦者推薦状には必ず、推薦者の印をいただってください。

※送付先住所

〒569-1134 大阪府高槻市朝日町3-1

一般財団法人 サンスター財団 事務局

応募完了

※当財団に郵送分が到着した段階で受付完了と致します。

第 2 版 2 0 1 7 年 6 月 3 0 日
発行元：一般財団法人 サンスター財団
〒541-0042 大阪府大阪市中央区今橋1-3-3
Tel：06-6210-2734 Fax：06-6210-4498
E-mail：sunstar-zaidan-josei@sunstar.com
URL:<http://www.sunstar-foundation.org/index2.htm>

