

血小板機能に着目した代謝性疾患におけるアルツハイマー型認知症の発症に至る
機序の解明 (22-19)

主任研究者 徳田 治彦 国立長寿医療研究センター 代謝・内分泌研究部 (部長)

研究要旨

私共はこれまで主に糖尿病(DM)患者における血小板機能を解析し、低用量 ADP 刺激時の血小板凝集亢進における P2Y₁₂ 受容体を介するシグナルの役割、コラーゲン刺激時の血小板凝集における p38 mitogen-activated protein (MAP)キナーゼの役割、ADP 刺激時の低分子量ストレスタンパク質 27(HSP27)のリン酸化と凝集能亢進との関連性、コラーゲン刺激、トロンビン刺激およびリストセチン刺激による血小板由来成長因子(PDGF)分泌に共役したリン酸化 HSP27 の細胞外への遊離等を詳細に解析・報告してきた。これら活性化された血小板から分泌・遊離された生理活性化合物は動脈硬化の進展に深く関与すると考えられる。また、健常人において血小板凝集における ADP の ED₅₀ 値を詳細に検討し、抗血小板薬の有効性判定の指標として確立、臨床に供している。一方、DM はアルツハイマー型認知症(AD)をはじめとする認知症のリスクファクターとしてよく知られている。Amyloid β protein (A β)の脳組織への蓄積は AD の病理学的所見として知られているが、A β の前駆物質である amyloid 前駆体タンパク質は血小板の α granule に豊富に含まれており、血液中の A β の大部分は血小板に由来する。私共は、健常者由来の血小板においてトロンビン刺激時の血小板活性化が A β により強く抑制され、その作用がトロンビン受容体の PAR1/PAR4 の下流で p38 MAP キナーゼおよび stress-activating protein kinase/c-jun N terminal kinase (SAPK/JNK)の上流で発揮されること、DM 患者由来の血小板ではトロンビン刺激時の血小板活性化が A β により抑制されない事例が存在し、A β による血小板凝集変化比率 [A β (+)/A β (-), P/N 比]が MRI による脳萎縮所見と相関することを報告している。本研究は、これらの知見を踏まえ、対象を DM 以外の代謝性疾患患者に広げ、脂質異常症をはじめとする代謝性疾患における血小板活性化機能の A β による修飾とその機序を解析し、MRI をはじめとする臨床情報と統合的に解析するものである。2024年3月31日までに55歳以上の非DM患者51例、DM患者53例より空腹時に採取した静脈血から多血小板血漿(platelet-rich plasma: PRP)を調整し、A β (1-40)あるいはA β (1-42)を作用させた後、トロンビン受容体を刺激し、レーザー光スキャタリング法にて血小板凝集能を検討した。結果として、非DM患者のP/N比はDM患者におけるP/N比より低値であること、血清中性脂肪(TG)レベルが高いもの(TG>175 mg/dl)において低値であることが明らかとなった。一方、DM患者において、血小板凝集能に対するA β (1-40)とA β (1-42)の作用は事例毎に違いがみられること、PDGF 分泌に対するA β (1-40)とA β (1-42)の作用比は血小板凝集能およびリン酸化

HSP27 遊離におけるこれらの作用比と相関することを見出した。臨床的意義として、AD によく見られるアミロイドアンギオパチー(cerebral amyloid angiopathy; CAA)において、血管壁に沈着した A β の遊離により血小板機能活性化が修飾され、その作用は事例毎に異なっている可能性をこの結果は示唆している。実際に、抗 A β 抗体薬の投与により A β 遊離が生じることが知られており、注目すべき知見と考えられる。引き続き症例を集積して解析する予定である。

主任研究者

徳田 治彦 国立長寿医療研究センター 臨床検査部 (部長)

分担研究者

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター 研究所 (研究所長)

西脇 理英 岐阜大学大学院医学系研究科 (助教)

A. 研究目的

私共はこれまでに DM 患者における血小板機能を解析し、低用量 ADP 刺激時の血小板凝集亢進における P2Y₁₂ 受容体を介するシグナルの役割、コラーゲン刺激時の血小板凝集における p38 MAP キナーゼの役割、ADP 刺激時の HSP27 のリン酸化と凝集能亢進との関連性、コラーゲン刺激、トロンビン刺激およびリストセチン刺激による PDGF 分泌に共役したリン酸化 HSP27 の細胞外への遊離等の新しい知見を明らかとし、血小板凝集における ADP およびコラーゲンの ED₅₀ 値を抗血小板薬有効性の指標として確立した。また、睡眠時無呼吸症候群患者由来の血小板において、正常では見られない Akt 活性の亢進に伴うリン酸化 HSP27 の遊離が観察されるが、DM 患者よりそのレベルは低いことを示した。一方、AD の病態として、A β の脳内での蓄積がよく知られているが、A β の前駆物質である amyloid 前駆体タンパク質は血小板の α granule に豊富に含まれ、血液中の A β の大部分が血小板由来であることから、血小板は AD における新たな治療戦略上の標的として注目されている (Inyushin et al., BioMed Res. Int. 2017;2017:3948360)。私共は先行研究において、健常者由来の血小板ではトロンビン刺激時の血小板活性化が A β により抑制されること、その作用点はトロンビン受容体の PAR1/PAR4 の下流で p38 MAP キナーゼおよび SAPK/JNK の上流であることを報告した。一方 DM 患者由来の血小板ではトロンビン刺激時の血小板活性化が A β により抑制されない、あるいはむしろ亢進を示す事例が存在すること、MRI による脳萎縮所見と相関することを最近見出した。DM 患者では AD の発症頻度が高いことがよく知られているが、リスクに関与する機序については未だ解明されておらず、A β の血小板活性化に対する修飾作用は DM における AD 発症リスクの一つである可能性がある。さらに A β による血小板機能の修飾は、すでに血管壁に蓄積した A β によりもたらされる結果である可能性があるとともに、血小板活性化に伴い α granule から A β が遊離されることから、

血管壁ひいては組織中への A β の蓄積をもたらす原因である可能性がある。一方、血小板活性化の亢進自体は動脈硬化の促進因子であり、血管性認知症とも関連すると考えられる。以上より、A β による血小板機能の修飾は、多くの AD 患者に併発する CAA 等の AD 関連病態や血管性認知症に関連する新たな病的老化の指標（マーカー）である可能性が極めて高いと考えられる。本研究ではこれらの知見を踏まえ、対象を DM 以外の代謝性疾患に広げ、代謝性疾患における血小板活性化機能の A β による修飾とその機序を解析し、MRI をはじめとする臨床情報と統合的に解析するものである。DM とそれ以外の代謝性疾患の比較検討により、血小板機能からみた代謝性疾患における AD およびアミロイドアンギオパチー等の関連病態あるいは血管性認知症の発症予防に対する有効な検査法・治療法の開発の一助とすることを目的としている。本研究は、私共の知見を AD の危険因子としての DM という観点から発展させるものであり、極めて独創性が高い。

B. 研究方法

(1)血小板機能の解析

1)対象

国立長寿医療研究センター代謝内科に通院している 55 歳以上の脂質異常症(DL)、高尿酸血症(HUA)、骨粗鬆症(OP)、甲状腺機能低下症等の代謝性疾患の患者のうち、DM 治療薬を使用することなく HbA1c 値が 6.5%未満である者を非 DM 群とした。一方、J-MIND (AMED 櫻井班)やモニタリング研究(20-22 杉本班)に参加した DM 患者を DM 群とした。岐阜大学における血小板機能制御機構の解析では、健常成人を被験者とした。

2)血小板血漿の調整

被験者の肘静脈等より静脈血約 10 ml をクエン酸加条件に採取し、PRP および乏血小板血漿(platelet-poor plasma: PPP)を分離調整した。

3)血小板凝集能の解析

PRP を A β (1-40)、A β (1-42)あるいはコントロールにて前処置した後、トロンピンで刺激し、レーザー光スキャタリング法(LS 法)に基づく測定装置(PA-200:興和)を用いて血小板凝集能を解析した。LS 法では透過光遮蔽率(Trans %)の他に、血小板凝集塊の大きさにより、微小凝集塊(small, 25 μ m 未満)、中凝集塊(medium, 25-50 μ m)および大凝集塊(large, 50-75 μ m)が識別、表示できるが、定量的な比較検討が可能な Trans %における Area under curve (AUC)を数量化し、A β による凝集能変化比率[A β (+)/A β (-), P/N 比]を算出、解析に用いた。反応停止後の PRP を 20,000 $\times g$ にて 2 分間遠心分離し、沈査を細胞画分とし SDS にて可溶化するとともに、上清を-30 $^{\circ}$ C で保管し、細胞レベルでの解析に供することとした。

4)血小板活性化に伴う PDGF 分泌およびリン酸化 HSP27 遊離

反応停止後に回収した PRP 遠心上清中の PDGF 濃度およびリン酸化 HSP27 濃度を、そ

れぞれに対応した enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)にて測定、検討した。

5)血漿 A β (1-40)レベルおよびA β (1-42)レベルの測定

PPP 中の A β (1-40)およびA β (1-42)をそれぞれに対応する ELISA にて測定した。

6)臨床情報の収集

年齢、性別、身長、体重、血圧、主要疾患、治療期間、治療内容、白血球数、赤血球数、血色素値、血小板数、総蛋白、アルブミン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、尿酸値、総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、尿素窒素、クレアチニン、eGFR、血糖、HbA1c、および頭部 MRI 所見を収集した。

7)頭部 MRI 画像における大脳白質病変(White matter hyperintensity; WMH)および脳萎縮の解析

2024 年 1 月までに脳 MRI を実施した非 DM 群 45 例において、コンピューターによる容積分析(SNIPPER)を実施し、頭蓋内容積あたりの WMH 容積および脳実質容積を検討した。

8)統計学的解析

統計学的解析には SPSS ver. 19.0 (IBM SPSS Statistic Inc.)を使用した。相関関係は Pearson の相関係数により、2 群間の比較は paired-t test により行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守するものとし、研究計画は国立長寿医療研究センター倫理審査委員会(No. 1237)および岐阜大学医学系研究科医学研究等倫理審査委員会(No. 2019-105)において承認を得た。検体収集に当たっては委員会で承認された説明文書、患者同意書の書式を用いて患者へのインフォームドコンセントを行い、患者の自由意思に基づく同意を得て血液試料を得るとともに、匿名化の上で解析に用いることとしており、供給された試料は倫理委員会による規定にそって、鍵のかかる冷凍庫に保管するなどの適切な処置を行うこととした。

C. 研究結果

1) 代謝性疾患患者からの試料・情報収集および解析

2024年3月31日までに51例の患者(DL: 32例、DL以外: 19例; HUA: 3例、OP: 14例、甲状腺機能低下症: 17例) について、LS法による血小板凝集解析を行った。ADP 刺激時のED₅₀値(註: 健常者の範囲 1.534-2.022 μ M)より亢進とされたものは32例、抑制とされたものは11例、それ以外は正常範囲内であった。なお抗血小板薬の投与

は2例で、全て抑制を示した。2024年1月末までに検討し得た50例におけるP/N比を算出したところ、非DM群のP/N比は 0.463 ± 0.265 で、この値はこれまでに検討したDM患者におけるP/N比 0.887 ± 0.369 ($n = 96$)より有意に低値であった ($p < 0.001$)。また、DLの有無あるいは甲状腺機能低下症(hypo)の有無の2群における比較では、DL群: 0.468 ± 0.255 (mean \pm SD), $n = 32$; 非DL群: 0.454 ± 0.289 , $n = 18$, $p = 0.862$ 、hypo群: 0.517 ± 0.222 , $n = 16$; 非hypo群: 0.437 ± 0.282 , $n = 34$, $p = 0.326$ であり、これらの有無において有意差を認めなかった。さらに、血清中性脂肪値(TG)が175 mg/dL以上を示したものを高TG群、それ未満のものを正常TG群としたところ、高TG群: 0.305 ± 0.144 , $n = 9$; 正常TG群: 0.490 ± 0.272 , $n = 40$, $p = 0.009$ と、高TG群において有意な低値を示した。

一方、血漿中のA β (1-40)レベルは 52.53 ± 12.03 pM、A β (1-42)レベルは 7.98 ± 2.79 pM、A β (1-42)/A β (1-40)比は 0.15 ± 0.66 であった。これらのいずれもP/N比との間に関係性を認めなかった。

2024年1月末までに非DM群50例のMRI所見を収集し、WMHと脳萎縮についてSNIPPERを用いてそれぞれWMH/IC、PAR/ICとして分析した。5例は解析に不適切とされた。WMH/ICは $0.407 \pm 0.620\%$ 、PAR/ICは $77.7 \pm 5.3\%$ であった。P/N比はWMH/IC($R = 0.227$, $p = 0.133$)およびPAR/IC($R = 0.044$, $p = 0.772$)との間に関係性を認めなかった。

2) DM患者からの資料・情報収集および解析

現在進行中のDMモニタリング研究に登録された患者から、主任研究者の外来に通院している87例を抽出し、MOCA-J (Japan version of Montreal Cognitive Assessment)値を収集した。MOCA-J値は13点~29点に分布し、 22.89 ± 3.08 点 (mean \pm SD)であった。当該患者より血小板機能の解析を開始しており、2024年3月31日までに53例を実施した。このうち16例でP/N比が0.7以上を示し、最高値は1.120であった。MOCA-J値が23点以下と24点以上の2群に分けてP/N比を比較したが、この2群間に有意差を認めなかった。(23点以下: 0.400 ± 0.319 , $n = 21$; 24点以上: 0.465 ± 0.328 , $n = 25$, $p = 0.500$)。

今年度より、A β (1-40)とA β (1-42)の作用の比較を開始し、2024年1月末までに26例の解析を実施した。応答性は事例毎に差異が見られたが、血小板凝集能におけるP/N比は、A β (1-40): 0.491 ± 0.331 ; A β (1-42): 0.816 ± 0.312 と、A β (1-40)が有意に低値であった ($p = 0.001$)。PDGF分泌におけるP/N比は、A β (1-40): 0.829 ± 1.448 ; A β (1-42): 1.311 ± 2.417 で、有意差を認めなかった($p = 0.406$)。リン酸化HSP27遊離におけるP/N比は、A β (1-40): 0.842 ± 0.526 ; A β (1-42): 1.114 ± 1.535 で有意差を認めなかった($p = 0.426$)。しかしながら、PDGF分泌におけるA β (1-40)に対するA β (1-42)の作用比(PDGF A β (1-42)/A β (1-40))と、血小板凝集能における作用比(AUC A β (1-42)/A β (1-40))の間には、強い

相関関係($R^2 = 0.337$, $p = 0.003$)を認めた。また、PDGF $A\beta(1-42)/A\beta(1-40)$ と、リン酸化HSP27遊離における作用比(p -HSP27 $A\beta(1-42)/A\beta(1-40)$)との間にも、さらに強い相関関係($R^2 = 0.943$, $p < 0.001$)を認めた。

3) 血小板機能の細胞レベルでの解析

前述したとおり一部の検体において、血小板活性化の指標としてPDGFやリン酸化HSP27をELISA法にて測定し、解析に供した。現在、先行研究を踏まえて細胞質画分中のp38 MAPキナーゼおよびSAPK/JNKについて、Western blot法により解析中である。

健常人を用いた解析では、低用量リストセチンとCXCL12がケモカイン受容体のうちCXCR7ではなくCXCR4を介して相乗的に血小板機能を活性化すること、その機序として、この複合刺激により活性化されるRacとRho/Rhoキナーゼのうち、Racは促進的に、Rho/Rhoキナーゼは抑制的に血小板活性化を制御していることが明らかとなった。

D. 考察と結論

私共はこれまでに、健常人においてはトロンビン刺激時の血小板凝集能に対して $A\beta(1-40)$ が抑制的に作用し、その作用点が SAPK/JNK および p38 MAP キナーゼの上流であること(Mizutani *et al.*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2022;86:185-198)、DM 患者においては同様の検討において亢進あるいは不変を示す事例が存在し、 $A\beta(1-40)$ に対する抑制作用の減弱が脳萎縮に対して保護的に関与する可能性があること(Hori T *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:14100)を報告してきた。本研究では前年度に引き続き、非 DM 患者において、トロンビン刺激時の血小板凝集に対する $A\beta(1-40)$ の作用を DM 患者との比較において検討した。結果として非 DM 患者の P/N 比は DM 患者のものより低値であることが示されたが、健常人におけるものよりは高値であると考えられた。従って代謝性疾患の患者においては、健常人と DM 患者の中間的な $A\beta$ 応答性を示す可能性が示唆された。また、SNIPPER による解析の結果、大脳白質病変と関連する傾向が見られたため、さらに症例を集積することが必要である。代謝性疾患の間での相違は明らかではなく、この点においてもさらに症例を蓄積する予定である。一方、DM モニタリング研究参加者の検討は 46 例に実施した。MOCA-J 値で 2 群に分けて P/N 比を検討したが、有意差を認めなかった。本研究は末梢血中の血小板機能での解析であり、中枢神経での病理的变化とは区別することが妥当である。

一方、今年度より DM 患者において $A\beta(1-40)$ と $A\beta(1-42)$ の作用の比較を開始した。応答性には事例毎に特異性が見られ、血小板凝集能に対する $A\beta(1-40)$ と $A\beta(1-42)$ との作用の間に有意な相違が見られた。また、PDGF $A\beta(1-42)/A\beta(1-40)$ と血小板凝集能 AUC $A\beta(1-42)/A\beta(1-40)$ との間および、PDGF $A\beta(1-42)/A\beta(1-40)$ とリン酸化 HSP27 $A\beta(1-42)/A\beta(1-40)$ との間に強い相関関係を認めた。以上より、 $A\beta(1-40)$ と $A\beta(1-42)$ のトロンビン刺激における血

血小板活性化への作用は事例毎に異なるのみならず、同一事例においても違いが見られることが示唆された。大部分の AD において併発する CAA においては、血管壁に A β が沈着し、アミロイドプラークを形成することが知られている。アミロイドプラークにおける A β は A β (1-42)より A β (1-40)が優位であるが、個人差が存在する。抗 A β 抗体薬の投与によりアミロイドプラークより A β が遊離されることが知られている。今回の知見は遊離された A β により血小板機能活性化が修飾され、その作用は事例毎に異なっている可能性を示唆している。Amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage (ARIA-H)発生の機序にも関連する注目すべき新知見と考えられる。さらに細胞レベルでの検討が必要である。

健常人における血小板機能の基礎的な解析においては、低用量リストセチンと CXCL12 が血小板の活性化において相乗作用を示すこと、これらによる複合刺激時に Rho および Rac が活性化されるが、Rac は促進的に、Rho は抑制的に血小板活性化を制御することを明らかとした。リストセチンは血管プラークなどで生じるシェアストレスの実験的刺激性物質である。CXCL12 は炎症性ケモカインの一つで、急性冠症候群および脳卒中のバイオマーカーとして知られる。今回の知見により、高齢期の代謝性疾患において多く見られる病的血栓に至る血小板活性化の機序の一端が明らかとなった。さらに Rho/Rho キナーゼによる負のフィードバック機構は、血小板活性化の機序において画期的であり、大変興味深い知見である。

以上、代謝性疾患患者におけるトロンビン刺激による血小板活性化に対する A β の作用を検討し、非糖尿病患者において A β (1-40)は抑制作用を示すが高 TG 群で顕著であること、糖尿病患者において A β (1-40)と A β (1-42)のとの作用には事例毎に特異性が見られることを明らかとした。AD に併発する CAA との関連において重要な知見と考えられ、血小板機能に着目した本研究の推進が今後さらに必要である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tokuda H, Hori T, Mizutani D, Hioki T, Kojima K, Onuma T, Enomoto Y, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Ogura S, Iida H, Iwama T, Sakurai T, Kozawa O. Inverse relationship between platelet Akt activity and hippocampal atrophy: A pilot case-control study in patients with diabetes mellitus. World J. Clin. Cases. 2024;12(2):302-313.
- 2) Enomoto Y, Onuma T, Hori T, Tanabe K, Ueda K, Mizutani D, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Ogura S, Iida H, Iwama T, Kozawa O, Tokuda H. Synergy by ristocetin

and CXCL12 in human platelet activation: Divergent regulation by Rho/Rho kinase and Rac. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(11):9716.

- 3) Sugimoto T, Tokuda H, Miura H, Kawashima S, Omura T, Ando T, Kuroda Y, Matsumoto N, Fujita K, Uchida K, Kishino Y, Sakurai T. Longitudinal association of continuous glucose monitoring-derived metrics with cognitive decline in older adults with type 2 diabetes: A 1-year prospective observational study. *Diabetes Obes. Metab.* 2023;25(12):3831-3836.
- 4) Omura T, Katsumi A, Kawashima S, Naya M, Tokuda H. Prolonged COVID-19 infection in a patient with complete remission from follicular lymphoma with hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Geriatrics.* 2023;8(6):110.
- 5) Li J, Nakagawa T, Kojima M, Nishikimi A, Tokuda H, Nishimura K, Umezawa J, Tanaka S, Inoue M, Ohmagari N, Yamaguchi K, Takeda K, Yamamoto S, Konishi M, Miyo K, Mizoue T. Underlying medical conditions and anti-SARS-CoV-2 spike IgG antibody titers after two doses of BNT162b2 vaccination: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2023;18(4):e0283658.
- 6) Kuroyanagi G, Hioki T, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Kozawa O, Tokuda H. Oncostatin M stimulates prostaglandin D2-induced osteoprotegerin and interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2023;192:102575.
- 7) Kuroyanagi G, Hioki T, Tachi J, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Tokuda H, Kozawa O. Resveratrol inhibits basic fibroblast growth factor-induced macrophage colony-stimulating factor synthesis via the PI3-kinase/Akt pathway in osteoblasts. *Biosci. Biotech. Biochem.* 2023;87(12):1462-1469.
- 8) Kuroyanagi G, Hioki T, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. HSP70 inhibitor amplifies the bFGF-induced release of IL-6 in osteoblasts. *Mol. Med. Rep.* 2023;28(6):230.
- 9) Hioki T, Tachi J, Ueda K, Matsushima-Nishiwaki R, Iida H, Kozawa O, Tokuda H. Oncostatin M enhances osteoprotegerin synthesis but reduces macrophage colony-stimulating factor synthesis in bFGF-stimulated osteoblast-like cells. *Exp. Ther. Med.* 2023;27(1):34.
- 10) Kawai Y, Watanabe Y, Omae Y, Miyahara R, Khor S, Noiri E, Kitajima K, Shimanuki H, Gatanaga H, Hata K, Hattori K, Iida A, Ishibashi-Ueda H, Kaname T, Kanto T, Matsumura R, Miyo K, Noguchi M, Ozaki K, Sugiyama M, Takahashi A, Tokuda H, Tomita T, Umezawa A, Watanabe H, Yoshida S, Goto Y, Maruoka Y, Matsubara Y, Niida S, Mizokami M, Tokunaga K. Exploring the genetic diversity of the Japanese population: Insights from a large-scale whole genome sequencing

analysis. PLoS Genet. 2023;19(12):e1010625.

- 12) Omura T, Inami A, Sugimoto T, Kawashima S, Sakurai T, Tokuda H. Tirzepatide and glycemic control metrics using continuous glucose monitoring in older patients with type 2 diabetes mellitus: An observational pilot study. Geriatrics. 2024;9(2):27.
- 13) Sugimoto T, Sakurai T, Uchida K, Kuroda Y, Tokuda H, Omura T, Noguchi T, Komatsu A, Nakagawa T, Fujita K, Matsumoto N, Ono R, Crane P, Saito T. Impact of Type 2 Diabetes and Glycated Hemoglobin Levels Within the Recommended Target Range on Mortality in Older Adults With Cognitive Impairment Receiving Care at a Memory Clinic: NCGG-STORIES. Diabetes Care. Online ahead of print.

2. 学会発表

- 1) 杉本大貴, 佐治直樹, 中村昭範, 徳田治彦, 三浦久幸, 川嶋修司, 安藤貴史, 黒田佑次郎, 松本奈々恵, 藤田康介, 内田 彰, 岸野義信. 高齢者2型糖尿病における持続血糖モニタリングによって評価した血糖指標と脳小血管病との関連. 第66回日本糖尿病学会年次学術集会. 2023年5月12日. 鹿児島市
- 2) 杉本大貴, 徳田治彦, 三浦久幸, 川嶋修司, 安藤貴史, 黒田佑次郎, 松本奈々恵, 藤田康介, 内田 彰, 櫻井 孝. 持続血糖モニタリングによって評価した血糖指標と認知機能低下との関連: 一年間の前向き観察研究. 第65回日本老年医学会学術集会. 2023年6月18日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし