

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野)  
分担研究報告書

関節リウマチにおける軟骨・滑膜の病態と細胞間相互作用の解析

研究分担者 吉川秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 教授  
研究協力者 中田 研 大阪大学大学院医学系研究科 教授

**研究要旨**

関節リウマチの罹患組織である関節を構成する骨・軟骨・滑膜の力学負荷に対する生体応答を解明することは、RA における病態、治療ターゲットを考える上で重要と考える。本研究では、関節リウマチの罹患関節の構成体（骨・軟骨・滑膜）に対する力学負荷応答を解明し、RA の病態、治療ターゲットを検討する目的で、関節組織由来細胞の三次元培養組織の力学負荷細胞応答と、関節治療薬剤効果（ステロイド、NSAIDs、ヒアルロン酸）を検討し、さらに、IL-6 抗体による IL-6 の意義につき、検討した。三次元力学刺激培養システムにて、ヒト滑膜細胞より作成した三次元組織に、繰返し力学刺激（0.5Hz, 40kPa, 1時間）を与えると、IL-6, IL-8, PGE2, MMP-1, MMP-2, MMP-3, ADAMTS-4 のマトリックス分解酵素の遺伝子、蛋白の発現亢進を認め、力学負荷による関節炎発症や関節破壊の病態が示された。三次元培養組織への力学負荷は COX-2 を介した PGE2 産生を誘導し、ステロイド、NSAIDs により PGE2 産生抑制がみられ、また、これら薬剤とヒアルロン酸は MMP-3, ADAMTS4 の力学負荷による発現誘導を抑制する効果を示し、関節リウマチにおける関節破壊抑制の可能性を示した。

**A. 研究目的**

関節リウマチの罹患関節の構成体（骨・軟骨・滑膜）に対する力学負荷応答を解明し、RA の病態、治療ターゲットを検討する目的で、本研究では、関節組織由来細胞の三次元培養組織の力学負荷細胞応答と、関節治療薬剤であるステロイド、NSAIDs、ヒアルロン酸の力学負荷応答に対する効果を検討し、また、IL-6 抗体による力学負荷のマトリックス分解酵素の遺伝子発現亢進に対する効果につき検討した。

**B. 研究方法**

ヒト滑膜培養細胞からアテロコラーゲンゲルとコラーゲンスキャフォールドを用いて三次元培養組織を作製し、力学刺激培養システムにて培養組織の力学刺激応答をマトリックス分解酵素(MMPs, ADAMTSs), 炎症性サイトカイン(IL-6, IL-8, IL-1b, TNF-a, PGE2)発現を、関節治療薬剤(ステロイド、

NSAIDs, ヒアルロン酸)添加下に解析し、ステロイド、NSAIDs, ヒアルロン酸, IL-6 抗体添加と IL-1・ブロックによる、各蛋白、遺伝子発現を定量的に解析した。

(倫理面への配慮)

ヒト組織の採取にあたっては、院内倫理委員会の承認のもと、患者より事前に説明し、文書による同意を得て、研究を遂行した。

**C. 研究結果**

ヒト滑膜細胞由来三次元培養組織の繰返し力学負荷により IL-6, IL-8, PGE2 の発現上昇を認め、COX-2 タンパクの発現を認めた。また、MMP-1, MMP-2, MMP-3, ADAMTS-4 のマトリックス分解酵素の遺伝子発現の亢進を認めた。ステロイド(1・M 以上)添加により PGE, IL-6, IL-8 発現抑制, COX2 選択的阻害剤(0.1・M 以上)で PGE2 発現抑制, IL-6, IL-8 発現不変であった。COX-2 阻害剤(100nM 以上)にて力学負荷誘導 PGE2 濃度上昇は抑制

された。ヒアルロン酸添加（270万 Da 以上）は PGE2 発現不変，MMP-3，ADAMTS4 遺伝子発現抑制効果を認めた。また，抗 IL-6 抗体，IL-1・ブロックにより，それぞれ力学負荷誘導 IL-6 発現不変，MMP-3 発現の部分低下を認めた。

#### D. 考察

関節組織を構成する骨・軟骨・滑膜などの細胞より三次元培養組織作製，力学負荷培養が可能になり，ヒト滑膜細胞由来三次元力学負荷培養では，マトリックス分解，炎症性サイトカイン発現など細胞応答がみられた。三次元培養組織への力学負荷は COX-2 を介した PGE2 産生を誘導し，ステロイド，NSAIDs により PGE2 産生抑制がみられ，また，ヒアルロン酸，IL-6 抗体，IL-1・ブロックは力学負荷誘導 MMP-3，ADAMTS4 遺伝子の抑制効果を持ち，関節リウマチにおける関節破壊抑制の効果や，これらの相乗効果の可能性を示唆する。

#### E. 結論

三次元力学負荷は IL-6，IL-8 の発現，COX-2 を介した PGE2 産生を誘導し，さらにマトリックス分解酵素（MMP-1，MMP-2，MMP-3，ADAMTS-4 など）の発現を誘導した。また，関節疾患治療薬（ステロイド，NSAIDs，ヒアルロン酸，IL-6 抗体，IL-1・ブロック）は，力学負荷による MMP-3，ADAMTS4 発現を抑制するものがあつた。この三次元力学刺激培養システムを用いた力学応答の分子レベルでの解析は，関節リウマチにおける運動負荷下の関節炎，関節破壊のメカニズムの解明，および，治療法の評価，開発の新たなツールとして新たな分子メカニズム，治療法の解明となる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Matsuo T, Mae T, Kita K, Tachibana Y, Yoshikawa H, Nakata K. Bone Substitutes and Implantation Depths for Subchondral Bone Repair in Osteochondral Defects of Porcine Knee Joints Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014 In press)
2. 中田研，前 達雄，米谷泰一，松尾 知彦，橘 優太，金本 隆司，北圭介，吉川秀樹 半月板バイオマテリアルの開発 Clinical Calcium 23;12 39-47, 2013

##### 2. 学会発表

1. 金本 隆司，前 達雄，米谷 泰一，松尾 知彦，橘 優太，宮本 諭，金銅 真世，矢谷 真也，吉川 秀樹，中田 研 ヒト半月板細胞の力学負荷応答の解析：荷重負荷量と細胞骨格・遺伝子・蛋白発現の変化 第 26 回日本軟骨代謝学会 2013 年 3 月大阪
2. 中田 研 骨・軟骨・半月板細胞のメカニカルストレスに対する応答メカニズム 第 26 回 骨を語る会 2013 年 4 月 弘前
3. S. Miyamoto, Y. Yonetani, T Mae, H. Yoshikawa, K. Nakata Effects of Mechanical load on Bone/cartilage Development in Murine Long Bone Organ Culture Model IBMS 2013 年 5 月 神戸

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

関節リウマチの病態に対するアディポネクチンの作用—補体とアディポネクチンの関連

研究分担者 下村伊一郎 大阪大学内分泌代謝内科学（教授）

**研究要旨**

アディポネクチンは関節リウマチ患者では血中濃度が上昇することが報告されている。作年までの研究ではアディポネクチンが補体 C1q と結合することを明らかにした。今回、ヒト血清の解析によって、血中にアディポネクチンと C1q の複合体が存在することを見出した。さらに、両者の抗体を用いた ELISA 測定系を構築することに成功した。本複合体は関節リウマチ患者の血清において健常者と比較して有意に高値であり、関節リウマチ重症例では軽症例よりも高値であった。以上のことからアディポネクチンと C1q は、実際に血中で結合しており、関節リウマチの病態に関与する可能性が示された。

**A. 研究目的**

脂肪細胞由来分泌因子であるアディポネクチンは関節リウマチ患者では血中濃度が上昇しており、有用な臨床マーカーである。本研究ではアディポネクチン-補体 C1q 複合体の血中での存在と、関節リウマチとの関連を明らかにする

**B. 研究方法**

ヒト血液に対して、抗アディポネクチン抗体、抗 C1q 抗体を用いた免疫沈降を行った。沈降産物に対してそれぞれの抗体を用いたウェスタンブロットを行った。

抗アディポネクチン抗体をプレートに固層化し、抗 C1q 抗体と標識 2 次抗体を用いた ELISA システムを構築した。本 ELISA を用いて健常者、リウマチ患者における血中アディポネクチン-補体 C1q 複合体を測定した。

**C. 研究結果**

これまでに私どもは、組換え蛋白を用いた結合実験で、C1q とアディポネクチンが *in vitro* において濃度依存性に結合することを見出している。

生体内での両者の結合を明らかにするため

に、ヒト血清を用いて免疫沈降を行ったところ、抗 C1q 抗体による免疫沈降によってアディポネクチンが共沈された。反対に抗アディポネクチン抗体を用いた免疫沈降によって C1q が共沈された。すなわち血中において両者は複合体を形成していた。

次に、抗アディポネクチン抗体をプレートに固層化し、抗 C1q 抗体と標識 2 次抗体を用いた ELISA システムを構築した。血液をゲル濾過し、各フラクションにおける複合体濃度を測定した。アディポネクチンは高分子、中分子、低分子の 3 種の多量体を形成しており、血中では高分子が最も多いことが知られている。一方で本複合体は中分子に多量に存在していた。

本 ELISA を用いて健常者、リウマチ患者における血中アディポネクチン-補体 C1q 複合体を測定した。リウマチ患者では血中 C1q 濃度は健常者と比較して差はなかったが、複合体濃度はリウマチ患者で有意に増加していた。

軽症リウマチ症例と重症症例で比較を行うと、重症度に応じて血中複合体濃度が増加した。

## D. 考察

アディポネクチン-補体C1q複合体の血中濃度測定は、リウマチ患者の重症度予測因子として有用である可能性が示された。本複合体自体の作用は不明であるが、関節での炎症を惹起し、リウマチの病態形成に関与する可能性がある。

## E. 結論

ヒト血中において、アディポネクチンは C1q と結合しており、本複合体濃度は関節リウマチの重症度と関連する。

## F. 健康危険情報

記載事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

記載事項なし

### 2. 学会発表

記載事項なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

記載事項なし

### 1. 特許取得

記載事項なし

### 2. 実用新案登録

記載事項なし

### 3. その他

記載事項なし

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
西本憲弘	リウマチ性疾患10.1総論1)免疫・炎症に關与する細胞・分子	矢崎義雄編	朝倉書店	2013
		内科学第十版	東京	1227-1231
西本憲弘、村上美帆	BMS945429・Brodalumab・Ixekizumab・Sarilimab・Secukinumab・Siltuximab・Sirukumab・Tocilizumab	田中良哉編	羊土社	2013
		免疫・アレルギー疾患の分子標的と治療薬事典 生物学的製剤、低分子化合物のターゲット分子と作用機序、薬効のすべて	東京	274・277・314・346・348・351・352・358
西本憲弘、村上美帆	生物学的製剤使用時のWBC減少	七川歡次監修	永井書店	2013
		リウマチ病セミナーXXIV	大阪	217
小守壽文	メカニカルストレスによる骨量制御のメカニズム	原田瞳子、西永朋美、市原達矢編	医薬ジャーナル社	2013
		CLINICAL CALCIUM	大阪	1559-1567
小守壽文	骨芽細胞・骨細胞	竹内靖博、杉本利嗣、成瀬光栄編	診断と治療社	2013
		副甲状腺・骨代謝疾患診療マニュアル	東京	6-7
小守壽文	骨代謝調節における骨細胞の役割	大畑秀穂編	医歯薬出版社	2013
		医学のあゆみ	東京	27-32
小守壽文	骨細胞ネットワークを介した骨量制御	折茂肇、太田博明編	メディカルレビュー社	2013
		O.li.v.e.	東京	68-70
小守壽文	骨細胞ネットワークと副甲状腺・腎臓関連:カルシウム・リン・スクレロシン制御	折茂肇、太田博明編	メディカルレビュー社	2014
		O.li.v.e.	東京	60-62

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N	Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study.	Mod Rheumatol	24(1)	17-25	2014
Fujita R, Kawano F, Ohira T, Nakai N, Shibaguchi T, Nishimoto N, Ohira Y	Anti-interleukin-6 receptor antibody (MR16-1) promotes muscle regeneration via modulation of gene expressions in infiltrated macrophages.	Biochim Biophys Acta	10	1016	2014
Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N	Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study.	Mod Rheumatol	24(1)	26-32	2014
Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Gabay C, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Jones G, Kvien TK, Murakami M, Nishimoto N, Smolen JS	Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement	Ann Rheum Dis	72(4)	583-9	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Smolen JS, Schoels MM, <u>Nishimoto N</u> , Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Gabay C, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Jones G, Kvien TK, Murakami M, Betteridge N, Bingham C 3rd, Bykerk V, Choy EH, Combe B, Cutolo M, Graninger W, Lanas A, Martin-Mola E, Montecucco C, Ostergaard M, Pavelka K, Rubbert-Roth A, Sattar N, Scholte-Voshaar M, Tanaka Y, Trauner M, Valentini G, Winthrop KL, de Wit M, van der Heijde D	Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions.	Ann Rheum Dis	72(4)	482-92	2013
Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, <u>Nishimoto N</u> , Kishimoto T.	Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan.	Ann Rheum Dis	72(4)	627-8	2013
Shimane K, Kochi Y, Suzuki A, Okada Y, Ishii T, Horita T, Saito K, Okamoto A, <u>Nishimoto N</u> , Myouzen K, Kubo M, Hirakata M, Sumida T, Takasaki Y, Yamada R, Nakamura Y, Kamatani N, Yamamoto K.	An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of *09:01 allele on disease phenotypes.	Rheumatology (Oxford)	52(7)	1172-82	2013
Chang Q, Bournazou E, Sansone P, Berishaj M, Gao SP, Daly L, Wels J, Theilen T, Granitto S, Zhang X, Cotari J, Alpaugh ML, de Stanchina E, Manova K, Li M, Bonafe M, Ceccarelli C, Taffurelli M, Santini D, Altan-Bonnet G, Kaplan R, Norton L, <u>Nishimoto N</u> , Huszar D, Lyden D, Bromberg J	The IL-6/JAK/Stat3 Feed-Forward Loop Drives Tumorigenesis and Metastasis.	Neoplasia	15(7)	848-62	2013
Fiala M, Mizwicki MT, Weitzman R, Magpantay L, <u>Nishimoto N</u>	Tocilizumab infusion therapy normalizes inflammation in sporadic ALS patients.	Am J Neurodegener Dis	2(2)	129-39	2013



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>西本憲弘</u> 、村上美帆	炎症性自己免疫疾患における治療標的としてのIL-6	日本臨床増刊号「血管炎」	71(増刊号1)	623-629	2013
<u>西本憲弘</u>	IL-6標的薬. 特集/関節リウマチ治療における分子標的薬の進歩	臨床薬理	44(1)	9-14	2013
松谷隆治、村上美帆、 <u>西本憲弘</u>	水銀による自己抗体産生誘導	臨床免疫・アレルギー科	59(5)	611-613	2013
<u>西本憲弘</u> 、村上美帆	成人病発症Still病	内科	112(1)	73-76	2013
<u>西本憲弘</u>	技術革新で既存の治療法の枠組みを変える可能性	Medical ASAHI	42(10)	16-18	2013
<u>西本憲弘</u>	キャッスルマン病とIL-6	血液内科	67(4)	467-471	2013
<u>Komori T</u>	Function of the osteocyte network in the regulation of bone mass.	Cell Tissue Res.	352	191-198	2013
Moriishi T, Kawai Y, Komori H, Rokutanda S, Eguchi Y, Tsujimoto Y, Asahina I, <u>Komori T</u>	Bcl2 Deficiency Activates FoxO through Akt Inactivation and Accelerates Osteoblast Differentiation.	PLoS One.	9(1)	e86629	2014
Morishima T, Watanabe KI, Niwa A, Hirai H, Saida S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Saito MK, Matsubara K, Adachi S, Kobayashi M, <u>Nakahata T</u> , Heike T.	Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis.	Haematologica.	99	19-27	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saida S, Watanabe KI, Sato-Otsubo A, Terui K, Yoshida K, Okuno Y, Toki T, Wang R, Shiraishi Y, Miyano S, Kato I, Morishima T, Fujino H, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Ito E, Ogawa S, Ito M, <u>Nakahata T</u> , Heike T.	Clonal selection in xenografted TAM recapitulates the evolutionary process of myeloid leukemia in Down syndrome.	Blood	121	4377-4387	2013
Yanagimachi MD, Niwa A, Tanaka T, Ozaki F, Nishimoto S, Murata Y, Yasumi T, Ito J, Tomida S, Oshima K, Asaka I, Goto H, Heike T, <u>Nakahata T</u> , Saito MK	Robust and highly-efficient differentiation of functional monocytic cells from human pluripotent stem cells under serum- and feeder cell- free conditions.	PLoS ONE.	8	e59243	2013
Nakazawa Y., Saito S., Yanagisawa R., Suzuki T., Toshiro Ito T., Ishida F., Muramatsu H., Matsumoto K., Kato K., Ishida H., Umeda K., Souichi Adachi S., <u>Nakahata T.</u> , Koike K.	Recipient seropositivity for adenovirus type 11 is a highly predictive factor for the development of AdV11-induced hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT.	Bone Marrow Transplant	48	737-739	2013
Tomizawa D., Akio Tawa A., MD/PhD, Watanabe T., Saito A.M., Kudo K., Taga T., Iwamoto S., Shimada A., Terui K., Moritake H., Kinoshita A., Takahashi H., Nakayama H., Koh K., Kigasawa H., Kosaka Y., Miyachi H., Horibe K., <u>Nakahata T.</u> , Adachi S.	Excess reduction of anthracyclines results in inferior event-free survival in core binding factor acute myeloid leukemia in children; a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG).	Leukemia		in press	
Kodera Y, Yamamoto K, Harada M, Morishima Y, Dohy H, Asano S, Ikeda Y, <u>Nakahata T</u> , Imamura M, Kawa K, Kato S, Tanimoto M, Kanda Y, Tanosaki R, Shiobara S, Kim SW, Nagafuji K, Hino M, Miyamura K, Suzuki R, Hamajima N, Fukushima M, Tamakoshi A; for the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation, Halter J, Schmitz N, Niederwieser D, Gratwohl A.	PBSC collection from family donors in Japan: a prospective survey.	Bone Marrow Transplant		in press	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
齋藤潤、中畑龍俊	疾患特異的iPS細胞	再生医療	12	19-29	2013
Mitsunaga S, Hosomichi K, Okudaira Y, Nakaoka H, Kunii N, Suzuki Y, <u>Kuwana M</u> , Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Kashiwase K, Azuma F, Kulski JK, Inoue T, and Inoko H	Exome-sequencing identifies novel rheumatoid arthritis-susceptible variants in the BTNL2	J Hum Genet	58 (4)	210-215	2013
Seta N, Okazaki Y, Miyazaki H, Kato T, and <u>Kuwana M</u>	Platelet-derived stromal cell-derived factor-1 is required for the transformation of circulating monocytes into multipotential cells	PLoS One	8 (9)	e74246	2013
Hirose J, Masuda H, Tokuyama N, Omata Y, Matsumoto T, Yasui T, Kadono Y, Hennighausen L, <u>Tanaka S</u>	Bone resorption is regulated by cell-autonomous negative feedback loop of Stat5-Dusp axis in the osteoclast	J Exp Med	211	153-63	2014
Matsumoto T, Nagase Y, Hirose J, Tokuyama N, Yasui T, Kadono Y, Ueki K, Kadowaki T, Nakamura K, <u>Tanaka S</u>	Regulation of bone-resorption and sealing zone formation in osteoclasts occurs through Akt-mediated microtubule stabilization	J Bone Miner Res	28	1191-202	2013
<u>Tanaka S</u>	Regulation of bone destruction in rheumatoid arthritis through RANKL-RANK pathways	World J Orthop	18	1-6	2013
中田 研	半月板バイオマテリアルの開発	Clinical Calcium	23	39-47	2013
Matsuo T, Mae T, Kita K, Tachibana Y, <u>Yoshikawa H</u> , Nakata K	Bone Substitutes and Implantation Depths for Subchondral Bone Repair in Osteochondral Defects of Porcine	Knee Joints Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc		in press	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirata, K. Kishida, H. Kobayashi, H. Nakatsuji, T. Funahashi, <u>I. Shimomura</u>	Correlation between serum C1q-adiponectin/total adiponectin ratio and polyvascular lesions detected by vascular ultrasonography in Japanese type 2 diabetics	Metabolism	62	376-385	2013
A. Hirata, K. Kishida, H. Nakatsuji, H. Kobayashi, T. Funahashi, <u>I. Shimomura</u>	High serum C1q-adiponectin/total adiponectin ratio correlates with coronary artery disease in Japanese type 2 diabetics	Metabolism	62	578-585	2013
K. Kishida, N. Kishida, M. Arima, H. Nakatsuji, H. Kobayashi, T. Funahashi, <u>I. Shimomura</u>	Serum C1q- binding adiponectin in maintenance hemodialysis patients	BMC Nephrol	14	50	2013
H. Nakatsuji, K. Kishida, H. Kobayashi, T. Funahashi, <u>I. Shimomura</u>	Three-month treatment with pioglitazone reduces circulating C1q-binding adiponectin complex to total-adiponectin ratio, without changes in body mass index, in people with type 2 diabetes	Diabetes Res Clin Pract	99	e14-17	2013
H. Nakatsuji, K. Kishida, H. Kobayashi, T. Nakagawa, T. Funahashi, <u>I. Shimomura</u>	Correlation of circulating C1q and C1q-binding adiponectin concentrations with aging in males: a preliminary report	Diabetol Metab Syndr	5	17	2013
H. Nakatsuji, H. Kobayashi, K. Kishida, T. Nakagawa, S. Takahashi, H. Tanaka, S. Akamatsu, T. Funahashi, <u>I. Shimomura</u>	Binding of adiponectin and C1q in human serum, and clinical significance of the measurement of C1q-adiponectin / total adiponectin ratio	Metabolism	62	109-120	2013

