

Title	腸管ホルモンによる腸内環境を標的とした新規代謝異常症治療法の開発
Sub Title	Novel therapy for metabolic diseases through intestinal environment by intestinal hormone
Author	入江, 潤一郎(Irie, Junichiro)
Publisher	
Publication year	2018
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>肥満症や2型糖尿病患者では腸内細菌叢に偏りが認められ、腸管内の短鎖脂肪酸や胆汁酸代謝の変化、腸管バリア機能の低下などが生じていると報告されている。さらにこれらの変化が、腸管ホルモン分泌の低下や高エンドトキシン血症による慢性炎症を引き起こし、宿主の耐糖能異常・肥満の原因となっていると考えられている。そこで我々は、エネルギー代謝異常症の治療に用いられている、腸管ホルモン製剤のこれらの因子への影響を検討したところ、同製剤は腸内細菌叢と腸管免疫細胞に作用し、エネルギー代謝異常症の改善に寄与している可能性が見いだされた。本所見は新たな肥満糖尿病の治療戦略の開発に繋がるものと考えられた。</p> <p>Dysbiosis reportedly occurs in patients with obesity and type 2 diabetes. Dysbiosis is considered to induce systemic chronic inflammation and the alteration of intestinal hormone secretion. These changes cause obesity and type 2 diabetes. The mechanism of dysbiosis remains to be elucidated. We have found that modulation of intestinal bile acid metabolism in the subjects with metabolic disorders prevented dysbiosis, preserved intestinal barriers, and prevented obesity dependent on intestinal microbiota, indicating that intestinal microbiota could be therapeutic targets in patients with the diseases.</p> <p>We investigated the effects of incretin on metabolic parameters, microbiota, and immune cells in various mouse models and incretin was found to alter the intestinal environment. The mechanism by which incretin altered the intestinal function would be dependent on a suppression of inflammation. The intestinal inflammation could be the important target of metabolic disorders.</p>
Notes	研究種目：基盤研究(C)(一般) 研究期間：2015～2017 課題番号：15K09417 研究分野：エネルギー代謝
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_15K09417seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09417

研究課題名(和文) 腸管ホルモンによる腸内環境を標的とした新規代謝異常症治療法の開発

研究課題名(英文) Novel therapy for metabolic diseases through intestinal environment by intestinal hormone

研究代表者

入江 潤一郎 (IRIE, JUNICHIRO)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：70306687

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：肥満症や2型糖尿病患者では腸内細菌叢に偏りが認められ、腸管内の短鎖脂肪酸や胆汁酸代謝の変化、腸管バリア機能の低下などが生じていると報告されている。さらにこれらの変化が、腸管ホルモン分泌の低下や高エンドトキシン血症による慢性炎症を引き起こし、宿主の耐糖能異常・肥満の原因となっていると考えられている。そこで我々は、エネルギー糖代謝異常症の治療に用いられている、腸管ホルモン製剤のこれらの因子への影響を検討したところ、同製剤は腸内細菌叢と腸管免疫細胞に作用し、エネルギー糖代謝異常症の改善に寄与している可能性が見いだされた。本所見は新たな肥満糖尿病の治療戦略の開発に繋がるものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Dysbiosis reportedly occurs in patients with obesity and type 2 diabetes. Dysbiosis is considered to induce systemic chronic inflammation and the alteration of intestinal hormone secretion. These changes cause obesity and type 2 diabetes. The mechanism of dysbiosis remains to be elucidated. We have found that modulation of intestinal bile acid metabolism in the subjects with metabolic disorders prevented dysbiosis, preserved intestinal barriers, and prevented obesity dependent on intestinal microbiota, indicating that intestinal microbiota could be therapeutic targets in patients with the diseases.

We investigated the effects of incretin on metabolic parameters, microbiota, and immune cells in various mouse models and incretin was found to alter the intestinal environment. The mechanism by which incretin altered the intestinal function would be dependent on a suppression of inflammation. The intestinal inflammation could be the important target of metabolic disorders.

研究分野：エネルギー糖代謝

キーワード：腸内細菌 腸管ホルモン

1. 研究開始当初の背景

肥満症や2型糖尿病、メタボリックシンドロームは現在の本邦を含めた先進国の疾病構造の中核をなす病態であるが、未だにその成因や有効な治療法が見出されていない。近年、これらの病態に免疫担当細胞による炎症が関与しているとの報告が多くなされており、脂肪組織中のマクロファージやTリンパ球がエネルギー代謝異常症の発症に寄与するとの報告が、実験動物やヒトで多くなされている。すなわちエネルギー代謝異常症は慢性炎症と解釈できる (J Clin Invest 112; 1796, 2003, Nat Med; 15: 914, 2009, Nat Med; 15: 921, 2009)。しかし炎症の主座が脂肪組織のみかは明らかとなっておらず、研究代表者らは免疫学的視点からエネルギー代謝異常症を再検討し、肝内免疫担当細胞が肝臓で low grade な炎症を起こすことが代謝異常症につながることを、腸管ホルモンは肝内免疫担当細胞に作用し代謝異常症を改善すること、さらに腸管免疫担当細胞を標的とした抗体療法が代謝異常症を改善することを見出した (2007年~2011年度科研費若手B, 2012-2014年度科研費基盤C: 研究代表者入江)。

一方、現在まで肥満症や2型糖尿病、メタボリックシンドロームの研究は代謝異常症としてその代謝過程の異常を見出すことに主眼が置かれていたが、近年、個体のエネルギー摂取の過程における異常にも注目が集まっている。特に“腸内細菌”が個体のエネルギー代謝に影響を与えることが明らかとなり、治療標的として研究が盛んである (Gordon JI, Nature; 2007)。マウスおよびヒトにおいてインスリン抵抗性を呈する肥満個体と正常個体では腸内細菌叢の組成が異なること (Turnbaugh PJ, Nature; 2006, Ley RE, Nature; 2006)。その肥満動物の腸内細菌を他の動物に移植するとそのレシピエント動物が肥満を呈することなどが明らかとなり、腸内細菌が様々な腸管内の環境、すなわち“腸内環境”に影響し宿主のエネルギー代謝に影響をしていることが示されている (入江ら、日内誌; 2014)。研究代表者らは、腸内細菌の16SrRNAのタイピングを利用した腸内細菌解析法を開発改良し、インクレチン製剤や胆汁酸吸着剤がマウスとヒトで腸内細菌を変化させること、さらに腸内細菌叢の短鎖脂肪酸産生を変化させることにより抗肥満効果を現わす事を予備検討で見いだした。これらの知見は、既存の糖尿病治療薬の中に腸内細菌を含めた腸内環境の変化を介して耐糖能改善や減量効果を発揮するものがあることを示唆していると考えられた。

2. 研究の目的

これまでに研究代表者は、インクレチンの一つGLP-1の受容体が腸管免疫担当細胞に豊富に発現をしていること、GLP-1アナログ製剤が腸内細菌叢を変化させることを予備検

討で見出していた。この所見は、GLP-1の標的臓器の一つは腸管免疫担当細胞であること、その作用に腸内細菌叢が関与することを示唆するものと考えられた。そこで現在までの研究代表者の免疫担当細胞に関する知見を踏まえ、肥満や糖尿病・メタボリックシンドロームの糖代謝異常症に対するGLP-1による治療における免疫担当細胞・腸内細菌叢の意義を解明することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

マウスに高脂肪食を与えエネルギー代謝異常症を誘導し、その治療をGLP-1アナログを用いて行い、代謝プロファイル、腸内細菌叢の解析および腸管免疫担当細胞の解析を行った。次に無菌マウスと免疫不全マウス (scid マウス) に同様の解析を行い、GLP-1アナログによる治療で認められたエネルギー代謝異常症の改善、腸管免疫担当細胞の変化、および腸内細菌叢の変化が同様に認められるかを検討した。

4. 研究成果

雄性C57BL/6およびBalb/cマウス(4-6週令)に対し、通常食または高脂肪食を与え、それぞれに生理食塩水(対照)またはGLP-1アナログを投与した。高脂肪食の投与により通常食に比較して体重の増加、血糖値の上昇、脂質プロファイルの悪化が認められ、GLP-1アナログの投与により体重、摂餌量は低下を認め、血糖値は低下、脂質プロファイルの改善が観察された。

腸内細菌叢は高脂肪食の投与によりバクテロイデス門の細菌の減少が認められた。GLP-1アナログの投与により同減少は低下の傾向が認められた。腸管免疫担当細胞の検討では、腸管マクロファージの表現型が高脂肪食の投与で特に変化が顕著であり、その変化の程度はGLP-1アナログの投与により低下の傾向が認められた。

無菌マウスの検討では、高脂肪食の投与による体重の増加は有意に低下が認められ、GLP-1アナログ投与による体重の抑制効果も軽減していた。GLP-1アナログの投与による血糖値、脂質プロファイル、腸管免疫担当細胞に対する影響も無菌マウスでは軽減が認められた。

生来リンパ球を有さないCB17-scid/scidマウスおよび対照マウスに高脂肪食とGLP-1アナログの投与を行ったところ、両群ともに高脂肪食によりエネルギー代謝指標の増悪が、GLP-1アナログの投与によりそれらの指標の改善が確認された。腸内細菌叢は高脂肪食によりバクテロイデス門の細菌の減少が認められ、GLP-1アナログの投与により腸内細菌科の細菌の増加が確認された。

次に通常マウスの免疫担当細胞の各種分画を獲得し、GLP-1受容体の発現を確認した。GLP-1受容体はTリンパ球に発現が認められ、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞ともに発現

が認められた。さらに CD4 陽性 T 細胞の刺激下で GLP-1 アナログを投与したところ、容量依存性に CD4 陽性 T 細胞のサイトカイン産生が抑制された。

そこで Balb/c マウスに対して CD4 陽性 T 細胞に対する抗体を投与して、エネルギー代謝異常症の発症を確認した。抗体の投与により、空腹時血糖値や血中インスリン値は低下を認め、また肝臓の脂肪含有量も低下を認められた。体重の減少は明らかではなかった。腸内細菌叢は対照群に比較して明らかな変化は認められなかった。また CB17-scid/scid マウスに対し CD4 陽性 T 細胞を移植し、エネルギー代謝異常に対する影響を検討したが、明らかな変化は観察されなかった。

また無菌マウスにおいて各種臓器の T 細胞のインクレチン受容体発現を検討したところ、無菌マウスでは通常マウスに比較して発現は低下傾向を認めた。

以上の結果から、腸管ホルモンの標的の一部には、腸内細菌、腸管免疫細胞群が存在することが示唆され、これらの構成成分の違いが腸管ホルモン製剤の個体におけるエネルギー代謝異常改善の差に繋がっている可能性が考えられた。

本研究から、臨床における腸管ホルモン製剤の新たな治療展開が想定され、さらなる検討が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 57 件)

1. Kikuchi R, Irie J, Yamada-Goto N, Kikkawa E, Seki Y, Kasama K, Itoh H. The Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy with Duodenojejunal Bypass on Intestinal Microbiota Differs from that of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Japanese Patients with Obesity. *Clin Drug Investig.* 2018, 38, 545-552. doi:10.1007/s40261-018-0638-0. 査読有
2. Kobayashi N, Okazaki S, Sampetean O, Irie J, Itoh H, Saya H. CD44 variant inhibits insulin secretion in pancreatic cells by attenuating LAT1-mediated amino acid uptake. *Sci Rep.* 2018, 8, 2785. doi: 10.1038/s41598-018-20973-2. 査読有
3. Tanaka K, Meguro S, Tanaka M, Irie J, Saisho Y, Itoh H. Difference of seasonal variation between glycated albumin and glycated haemoglobin. *Ann Clin Biochem.* 2018 Jan 1;4563218755816. doi: 10.1177/0004563218755816. 査読有
4. 入江潤一郎, 伊藤裕. 2 型糖尿病・メタボリックシンドロームと腸内細菌. *医学のあゆみ.* 2018, 264, 94-98. 査読無
5. 藤田真隆, 入江潤一郎. 糖尿病と腸内細菌. *Calm Approach to Glycemic Variations.*

2018, 5, 2-6. 査読無

6. 楠本幸恵, 入江潤一郎. 肥満・メタボリックシンドロームと腸内環境. *アンチ・エイジング医学.* 2018, 14, 36-44. 査読無

7. 入江潤一郎. Bariatric surgery と腸内細菌叢. *肥満症治療学展望.* 2018, 13, 2-3. 査読無

8. Itoh A, Irie J, Tagawa H, Kusumoto Y, Kato M, Kobayashi N, Tanaka K, Kikuchi R, Fujita M, Nakajima Y, Wu Y, Yamada S, Kawai T, Ridgway WM, Itoh H. GLP-1 receptor agonist, liraglutide, ameliorates hepatosteatosis induced by anti-CD3 antibody in female mice. *J Diabetes Complications* 2017, 31,1370-1375. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.05.013. 査読有

9. Nakajima A, Nakatani A, Hasegawa S, Irie J, Ozawa K, Tsujimoto G, Suganami T, Itoh H, Kimura I. The short chain fatty acid receptor GPR43 regulates inflammatory signals in adipose tissue M2-type macrophages. *PLoS One.* 2017, 12,e0179696. doi: 10.1371/journal.pone.0179696. 査読有

10. Irie J, Itoh H. Aging and homeostasis. Age-associated diseases and clinical application of NMN (Nicotinamide Mononucleotide). *Clin Calcium.* 2017, 27,983-990. doi: CliCa1707983990. 査読有

11. Kusumoto Y, Irie J, Iwabu K, Tagawa H, Itoh A, Kato M, Kobayashi N, Tanaka K, Kikuchi R, Fujita M, Nakajima Y, Morimoto K, Sugizaki T, Yamada S, Kawai T, Watanabe M, Oike Y, Itoh H. Bile acid binding resin prevents fat accumulation through intestinal microbiota in high-fat diet-induced obesity in mice. *Metabolism* 2017, 71,1-6. doi: 10.1016/j.metabol.2017.02.011. 査読有

12. 楠本幸恵, 入江潤一郎. 肥満・糖尿病と腸内細菌. *Bio Clinica.* 2017, 32, 1096-1100. 査読無

13. 入江潤一郎, 伊藤裕. 睡眠と腸内細菌叢. *腸内細菌学会誌* 2017, 31, 143-150. 査読有

14. 入江潤一郎, 伊藤裕. Review Article : 腸内細菌と肥満症・2 型糖尿病. *Diabetes Journal* 2017, 45, 75-81. 査読無

15. 入江潤一郎, 伊藤裕. 生活習慣病と腸内細菌. *Intestine* 2017, 21, 359-363. 査読無

16. 加藤麻里, 入江潤一郎. 糖代謝異常における腸内細菌. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 2017, 45, 2-6. 査読無

17. 入江潤一郎. 肥満における腸内細菌と肥満症治療. *ホルモンと臨床.* 2017, 63, 145-149. 査読無

18. 田中久美子, 入江潤一郎. 【糖尿病と感染症】糖尿病と腸内細菌. *Diabetes Frontier* 2017, 28, 432-436. 査読無

19. 入江潤一郎. 「体質」の解明の展望とその発展 糖尿病と腸内細菌. 月刊糖尿病 2017, 9, 90-97. 査読無
20. 入江潤一郎, 伊藤 裕. メタボリックシンドロームと腸内細菌 腸管バリアと慢性炎症. 糖尿病診療マスター 2017, 15, 497-503. 査読無
21. 入江潤一郎. 腸内細菌叢とメタボリックシンドローム. 小児科臨床 2017, 70, 619-624. 査読無
22. 入江潤一郎, 伊藤裕. 肥満症・2型糖尿病と腸内細菌 腸管バリア機能障害とエネルギー代謝異常. Progress in Medicine 2017, 37, 663-666. 査読無
23. 入江潤一郎. 肥満症・2型糖尿病治療における腸内細菌. 月刊糖尿病 2017, 9, 57-65. 査読無
24. 入江潤一郎. 肥満症の治療と新しい取り組み 肥満と腸内細菌. 診断と治療 2017, 105, 380-384. 査読無
25. 入江潤一郎. 【消化管と糖尿病】 糖尿病・肥満症における腸内細菌. Diabetes Frontier 2017, 28, 148-152. 査読無
26. 入江潤一郎, 伊藤裕. メタボリックシンドロームと腸内細菌. 細胞 2017, 49, 77-80. 査読無
27. 入江潤一郎, 伊藤裕. 腸内細菌と糖尿病の一次予防・二次予防. 月刊糖尿病 2017, 9, 30-37. 査読無
28. Yoshifuji A, Wakino S, Irie J, Tajima T, Hasegawa K, Kanda T, Tokuyama H, Hayashi K, Itoh H. Gut Lactobacillus protects against the progression of renal damage by modulating the gut environment in rats. Nephrology Dialysis Transplantation 2016, 31(3), 401-412. doi: 10.1093/ndt/gfv353. 査読有
29. Morimoto K, Watanabe M, Sugizaki T, Irie J, Itoh H. Intestinal bile acid composition modulates prohormone convertase 1 (PC1/3) expression and consequent GLP-1 production in male mice. Endocrinology 2016, 157(3), 1071-1081. doi: 10.1210/en.2015-1551. 査読有
30. Irie J, Kanno Y, Kikuchi R, Yoshida T, Murai S, Watanabe M, Itoh H, Hayashi, M. L-carnitine improves gastrointestinal disorders and altered the intestinal microbiota in hemodialysis patients. Biosci Microbiota Food Health 2016, 36 (1), 11-16. doi: 10.12938/bmfh.16-009. 査読有
31. Irie J, Itoh H. Dysbiosis in the pathophysiology of coronary artery disease. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2016, 23(8), 901-902. doi: 10.5551/jat.ED052. 査読有
32. Yamada S, Yamada Y, Tsukamoto Y, Tabata M, Irie J. A comparison study of patient ratings and safety of 32- and 34-gauge insulin pen needles. Diabetology International 2016, 7(3), 259-265. doi: 10.1007/s13340-015-0242-y. 査読有
33. Miyamoto J, Kasubuchi M, Nakajima A, Irie J, Itoh H, Kimura I. The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2016, 25(5), 379-383. doi:10.1097/MNH.0000000000000246. 査読有
34. 入江潤一郎. 腸内細菌叢と肥満. たんじゅつさん 2016, 15(1), 19. 査読無
35. 入江潤一郎. 新時代の臨床糖尿病学-血糖制御に関わる臓器・関連因子- 腸内細菌叢. 日本臨床 74 巻増刊, 2016, 1, 278-282. 査読無
36. 入江潤一郎, 伊藤 裕. エネルギー代謝の制御機構 腸内細菌と肥満症. 実験医学. 2016, 34(2), 215-220. 査読無
37. 入江潤一郎. 腸内細菌と炎症・メタボリックシンドローム. The Lipid. 2016, 27(2), 165-171. 査読無
38. 入江潤一郎, 伊藤 裕. 糖尿病と腸内細菌. 診断と治療 2016, 104(2), 153-157. 査読無
39. 入江潤一郎. 腸内細菌と疾患 腸内細菌と糖尿病・肥満. アニムス 2016, 21(1) 23-26. 査読無
40. 入江潤一郎, 伊藤 裕. 腸内環境と糖脂質エネルギー代謝. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌, 2016, 2016, 212-218. 査読無
41. Tanaka K, Saisho Y, Manesso E, Tanaka M, Meguro S, Irie J, Sugiura H, Kawai T, Jinzaki M, Cobelli C, Itoh H; KIND-LM Study Investigators. Effects of Liraglutide Monotherapy on Beta Cell Function and Pancreatic Enzymes Compared with Metformin in Japanese Overweight/Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Subpopulation Analysis of the KIND-LM Randomized Trial. Clin Drug Investig. 2015, 35, 675-84. doi: 10.1007/s40261-015-0331-5. 査読有
42. Tagawa H, Irie J, Itoh A, Kusumoto Y, Kato M, Kobayashi N, Tanaka K, Morinaga R, Fujita M, Nakajima Y, Morimoto K, Sugizaki T, Kawano Y, Yamada S, Kawai T, Watanabe M, Itoh H. Bile acid binding resin improves hepatic insulin sensitivity by reducing cholesterol but not triglyceride levels in the liver. Diabetes Res Clin Pract. 2015, 109, 85-94. doi: 10.1016/j.diabres.2015.04.025. 査読有
43. Sato S, Saisho Y, Kou K, Meguro S, Tanaka M, Irie J, Kawai T, Itoh H. Efficacy and safety of sitagliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: the EDIT randomized trial. PLoS One. 2015, 10(3), e0121988. doi: 10.1371/journal.pone.0121988. 査読有

44. Nishimura T, Meguro S, Sekioka R, Tanaka K, Saisho Y, Irie J, Tanaka M, Kawai T, Itoh H. C-peptide immunoreactivity index is associated with improvement of HbA1c: 2-Year follow-up of sitagliptin use in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015, 108(3), 441-7. doi: 10.1016/j.diabres.2015.02.031. 査読有
45. Tanaka K, Saisho Y, Kawai T, Tanaka M, Meguro S, Irie J, Imai T, Shigihara T, Morimoto J, Yajima K, Atsumi Y, Takei I, Itoh H. Efficacy and safety of liraglutide monotherapy compared with metformin in Japanese overweight/obese patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2015,62(5), 399-409. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0602. 査読有
46. Komuro M, Inoue G, Tabata M, Yamada Y, Atsuda K, Matsubara H, Irie J, Uchida J, Nakajima C, Izumi H, Shimada M, Yamada S. Insulin degludec requires lower bolus insulin doses than does insulin glargine in Japanese diabetic patients with insulin-dependent state. *J Diabetes Sci Technol.* 2015, 9, 632-8. doi: 10.1177/1932296814564396. 査読有
47. 入江潤一郎, 伊藤裕. 肥満症の改善はなぜ、難しいのか?~ここまで明らかになった!病態解明と治療の最前線-I.診断・病態解明における最近のトピックス 3)腸内細菌叢と肥満症. *日本内科学会雑誌* 2015, 104(4), 703-709. 査読無
48. 入江潤一郎, 伊藤裕. 高度肥満 2 型糖尿病の減量外科治療の最前線 有用性に関する基礎的検討 肥満・2 型糖尿病における腸内細菌叢と減量外科治療. *Diabetes Frontier* 2015, 26(1) 84-89. 査読無
49. 入江潤一郎, 伊藤裕. 腸内細菌と代謝異常症. *血管医学* 2015, 16(3) 243-251. 査読無
50. 入江潤一郎. 腸内環境整備とアンチエイジング. *アンチ・エイジング医学* 2015, 11(5) 674-678. 査読無
51. 入江潤一郎. 肥満と腸内細菌. *臨床栄養* 2015, 127(4), 559-562. 査読無
52. 入江潤一郎. 腸内細菌 腸内細菌が宿主のエネルギー代謝に影響を与える機序. *プラクティス* 2015, 32(5) 491-492. 査読無
53. 入江潤一郎. 腸内細菌 腸内細菌の分類とエネルギー代謝異常症における特徴. *プラクティス* 2015, 32(4), 377-379. 査読無
54. 入江潤一郎, 伊藤裕. 腸内細菌・腸内環境と肥満. *消化と吸収* 2015, 37(3), 178-182. 査読無
55. 入江潤一郎, 伊藤裕. 腸内細菌とインスリン抵抗性. *Diabetes Frontier* 2015, 26(3), 337-341. 査読無
56. 入江潤一郎. 腸内細菌とメタボリック症候群. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 2015, 40(5), 394-399. 査読無
57. 入江潤一郎. 腸内細菌と肥満・糖尿病 機能性食品と薬理栄養 2015, 8(6) 526-531. 査読無
- 〔学会発表〕(計 39 件)
1. Junichiro Irie. The role of intestinal microbiota in metabolic surgery. ASIA PACIFIC METABOLIC and BARIATRIC SURGERY SOCIETY CONGRESS2018. 2018 年
2. 入江潤一郎. 腸内細菌叢・腸管バリアとエネルギー代謝異常症. 心血管代謝週間 2017 第 21 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会. 2017 年
3. 入江潤一郎. 腸内細菌・腸内環境と糖尿病治療. 第 6 回日本くすりと糖尿病学会学術集会. 2017 年
4. 入江潤一郎. 腸内細菌・腸内環境を標的とした肥満症治療. 第 35 回日本肥満症治療学会学術集会. 2017 年
5. 龍野一郎, 入江潤一郎, 他. 「食欲中枢異常による難治性高度肥満症の実態調査」のための研究班(龍野班)の使命と今後の取り組み. 第 35 回日本肥満症治療学会学術集会. 2017 年
6. 入江潤一郎, 伊藤裕. 腸内細菌と肥満症・糖尿病. 第 17 回日本抗加齢医学会総会. 2017 年
7. 入江潤一郎, 他. 血液透析患者におけるレボカルニチンの腸内細菌への影響. 第 17 回日本抗加齢医学会総会. 2017 年
8. 宮本潤基, 入江潤一郎, 他. 食事脂質、-6 脂肪酸由来腸内細菌代謝産物の宿主エネルギー代謝疾患への影響. 第 17 回日本抗加齢医学会総会. 2017 年
9. 松井歩, 入江潤一郎, 他. 慢性腎不全ラットにおける SGLT2 阻害薬投与による腸内環境の変化とその影響. 第 60 回日本腎臓学会学術総会. 2017 年
10. 宮本潤基, 入江潤一郎, 他. 食事由来脂肪酸代謝産物の宿主エネルギー代謝への影響. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. 2017 年
11. 入江潤一郎. 2 型糖尿病・肥満症・慢性腎臓病における腸内細菌. 日本臨床栄養学会セミナー. 2017 年
12. 入江潤一郎. 【代謝異常と腸内細菌】肥満・インスリン抵抗性と腸内細菌. 第 51 回糖尿病学の進歩. 2017 年
13. 入江潤一郎. 【食事・運動療法をめぐる臨床研究の最前線】糖尿病における腸内細菌の意義と食事療法. 第 54 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会. 2017 年
14. 入江潤一郎. 腸内フローラと肥満症・糖尿病. 第 65 回日本感染症学会東日本地方学術集会. 2016 年
15. 杉崎 太一, 入江潤一郎, 他. NPC1L1 阻害剤エゼチミブは肥満糖尿病マウスにおいて、肝臓の LXR 活性低下を介し、糖・脂質代謝を改善する. 第 34 回日本肥満症治療学会学術

集会. 2016年

16. 森本 耕吉, 入江潤一郎, 他. 胆汁酸吸着レジンのGLP-1分泌促進作用について. 第34回日本肥満症治療学会学術集会. 2016年
17. 粕淵真由, 入江潤一郎, 他. 短鎖脂肪酸受容体の新たな機能 ケトジェニック病態生理. 第34回日本肥満症治療学会学術集会. 2016年
18. 田中 久美子, 入江潤一郎, 他. 過体重または肥満2型糖尿病患者におけるリラグルチド単剤およびメトホルミン単剤投与の有効性, 安全性の比較検討 KIND-LM 前向き無作為比較試験. 第34回日本肥満症治療学会学術集会. 2016年
19. 菊地 理恵子, 入江潤一郎, 他. 減量手術と内科的治療における腸内細菌叢及び代謝指標の変化. 第34回日本肥満症治療学会学術集会. 2016年
20. 楠本 幸恵, 入江潤一郎, 他. 腸管内胆汁酸代謝を介した腸内細菌制御と体脂肪蓄積抑制の解明. 第34回日本肥満症治療学会学術集会. 2016年
21. 入江潤一郎, 伊藤 裕. 肥満・糖尿病治療と腸内環境整備. 第34回日本肥満症治療学会学術集会. 2016年
22. 入江潤一郎, 他. 腸内フローラの臨床への展開 腸内環境整備によるエネルギー代謝異常症治療. 第16回抗加齢医学会総会. 2016年
23. 宇都 飛鳥, 入江潤一郎, 他. 当院におけるインスリン療法とtiraglutide併用治療の効果の検討. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016年
24. 田中 久美子, 入江潤一郎, 他. Teneligliptinの代謝異常症と腸内環境に与える影響の検討. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016年
25. 菊地 理恵子, 入江潤一郎, 他. 日本人肥満症患者における減量手術及び内科的治療による代謝指標, 腸内細菌叢の変化の検討. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016年
26. 入江潤一郎, 伊藤 裕. 肥満糖尿病における腸内細菌の特徴・意義と治療応用. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016年
27. 入江潤一郎, 他. 腸内細菌と肥満・糖代謝 -腸内細菌と肥満症・糖代謝異常症-. 第89回日本内分泌学会学術総会. 2016年
28. 楠本 幸恵, 入江潤一郎, 他. 腸管分泌Angiopoietin like 4による肥満抑制機構. 第51回日本臨床分子医学会学術総会. 2016年
29. 森永 理恵子, 入江潤一郎, 他. 減量手術による腸内細菌叢と糖代謝の変化. 第33回日本肥満症治療学会, 2015年
30. 楠本 幸恵, 入江潤一郎, 他. 腸管内胆汁酸代謝を介した腸内細菌制御と体脂肪蓄積抑制の解明. 第33回日本肥満症治療学会, 2015年.
31. 伊藤 裕, 入江潤一郎. Metabolic

Surgeryの理論的根拠 Metabolic surgeryと腸内細菌・腸内環境. 第33回日本肥満症治療学会, 2015年.

32. 青柳 誠美, 入江潤一郎, 他. 2型糖尿病外来患者におけるGLP-1受容体作動薬 リラグルチド(ピクトーザ)とリキシセナチド(リキスミア)のCGMを用いた比較検討. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会, 2015年
33. 入江潤一郎, 他. メトホルミンの腸内環境への影響とその役割の検討. 第88回日本内分泌学会学術総会, 2015年.
34. 楠本幸恵, 入江潤一郎, 他. 高脂肪食による肥満形成への腸管内胆汁酸と腸内細菌由来短鎖脂肪酸の意義. 第88回日本内分泌学会学術総会, 2015年.
35. 森永理恵子, 入江潤一郎, 他. 日本人肥満症患者における減量手術による体重, 糖代謝指標及び腸内細菌叢の変化の検討. 第88回日本内分泌学会学術総会, 2015年.
36. 伊藤新, 入江潤一郎, 他. GLP 1による肝内免疫細胞を介した肝脂肪蓄積の抑制機構. 第88回日本内分泌学会学術総会, 2015年.
37. 吉藤歩, 入江潤一郎, 他. 腎不全モデルラットにおけるLactobacillusによる腸内環境改善および腎障害進展抑制効果. 第88回日本内分泌学会学術総会, 2015年.
38. 田中 正巳, 入江潤一郎, 他. GLP-1受容体作動薬リラグルチド導入時の消化器症状に関する検討. 第88回日本内分泌学会学術総会, 2015年
39. 田中 久美子, 入江潤一郎, 他. 過体重2型糖尿病患者のインスリン分泌能によるExenatideの効果の相違. 第88回日本内分泌学会学術総会, 2015年.

〔図書〕(計1件)

佐々木章, 笠間和典, 入江潤一郎, 他 44名, メディカ出版, 肥満・糖尿病の外科治療, 2017年, 189頁(169 - 172頁)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等 :
慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科
免疫・腸管代謝グループホームページ
<http://keio-emn.jp/research/group6/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

入江 潤一郎 (IRIE, Junichiro)
慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師
研究者番号: 70306687