

Title	腸管内胆汁酸代謝制御による新規肥満・糖尿病治療法の開発
Sub Title	Novel therapy for obesity and diabetes through intestinal bile acid metabolism
Author	入江, 潤一郎(Irie, Jun'ichirō)
Publisher	
Publication year	2021
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	肥満・糖尿病の病態において、腸管内の胆汁酸代謝の変化が、腸内細菌叢とその代謝産物に偏りを生じさせ、その結果、インスリン抵抗性の病態が惹起されていることを示した。エネルギー糖代謝異常症において、腸内細菌叢の組成を決定する因子としての胆汁酸、ならびにその腸管内での胆汁酸代謝の重要性を明らかにした。高脂肪食による肥満・糖尿病の発症に、食事誘導性胆汁酸外分泌の増加が腸内細菌叢の偏倚を惹起し、変化した腸内細菌叢によりさらに新たな胆汁酸代謝が生じるとする、糖エネルギー代謝異常症の新たな病態の解釈が可能となった。 We have shown that the changes in bile acid metabolism in the intestinal tract cause a deviation in the intestinal microbiota and their function to metabolize the intestinal contents, resulting in the pathophysiology of obesity and diabetes. It was revealed that intestinal bile acids have important roles to determine the composition of the intestinal microbiota and the metabolism of bile acids in the intestine in subjects with obesity and diabetes. The increase in a high-fat diet-induced bile acid secretion would cause the deviation in the intestinal microbiota and the altered intestinal microbiota would make further changes in bile acid metabolism in the initiation of high-fat diet-induced obesity and diabetes in animals and humans.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2018～2020 課題番号：18K08526 研究分野：糖エネルギー代謝異常症
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_18K08526seika

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.

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08526

研究課題名（和文）腸管内胆汁酸代謝制御による新規肥満・糖尿病治療法の開発

研究課題名（英文）Novel therapy for obesity and diabetes through intestinal bile acid metabolism

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） 2,900,000 円

研究成果の概要（和文）：肥満・糖尿病の病態において、腸管内の胆汁酸代謝の変化が、腸内細菌叢とその代謝産物に偏りを生じさせ、その結果、インスリン抵抗性の病態が惹起されていることを示した。エネルギー糖代謝異常症において、腸内細菌叢の組成を決定する因子としての胆汁酸、ならびにその腸管内での胆汁酸代謝の重要性を明らかにした。高脂肪食による肥満・糖尿病の発症に、食事誘導性胆汁酸外分泌の増加が腸内細菌叢の偏倚を惹起し、変化した腸内細菌叢によりさらに新たな胆汁酸代謝が生じるとする、糖エネルギー代謝異常症の新たな病態の解釈が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本検討は、高脂肪食による肥満症・糖尿病の発症において、エネルギー摂取の増加ではなく、食事の質の違いにより惹起される胆汁酸代謝の変化に注目したものであり、カロリー計算と三大栄養素の割合で論じることが多い現在の食事療法について、新たな解釈を可能とするものである。有効な治療法に乏しい肥満・糖尿病において、腸管機能の維持を意識した治療法の開発に繋がるものと考えている。本研究から得られた知見に基づき、食事の質に注目した新たな栄養処方、および腸管腔内に作用する新たな肥満・糖尿病治療薬物の開発が期待される。

研究成果の概要（英文）：We have shown that the changes in bile acid metabolism in the intestinal tract cause a deviation in the intestinal microbiota and their function to metabolize the intestinal contents, resulting in the pathophysiology of obesity and diabetes. It was revealed that intestinal bile acids have important roles to determine the composition of the intestinal microbiota and the metabolism of bile acids in the intestine in subjects with obesity and diabetes. The increase in a high-fat diet-induced bile acid secretion would cause the deviation in the intestinal microbiota and the altered intestinal microbiota would make further changes in bile acid metabolism in the initiation of high-fat diet-induced obesity and diabetes in animals and humans.

研究分野：糖エネルギー代謝異常症

キーワード：肥満症治療 腸内環境

1. 研究開始当初の背景

内臓脂肪の過剰な蓄積に代表される肥満症や、脂肪蓄積によって惹起されるインスリン抵抗性を基盤とする糖尿病は、先進国の疾病構造の中核をなす病態である。糖尿病に対しては、インスリン療法の進歩や、インクレチン関連薬の上市により、以前より糖尿病の管理は世界的に改善傾向であることが報告されている。しかし、現在の世界での血糖管理は大血管障害を十分に抑制できるほど十分ではなく、また肥満症に対しては、有効な治療法が消化管を手術で操作する bariatric surgery 以外に存在しないのが実情である。有効で安全な、肥満・糖尿病の治療戦略が求められている。

近年、肥満個体では腸内細菌叢においては Firmicutes 門の細菌が多く、Bacteroidetes 門の細菌が少ないなどの腸内細菌叢に偏りが認められるとの知見が、実験動物を用いた基礎実験、および臨床研究から報告が相次いでいる (Turnbaugh et al., Nature, 2006)。ヒトの検討においては必ずしも同所見は再現されていないが、それぞれの民族において、肥満個体の腸内細菌叢には機能的に偏り (偏倚) が認められるとの報告が相次いでいる。日本人においても肥満糖尿病患者において腸内細菌叢に偏倚が認められるとの報告が複数なされている (Sato et al., Diabetes Care, 2014; Hashimoto, et al. J Diabetes Investig, 2020)。しかしながら、これらの病態モデルやヒトにおいて、なぜ腸内細菌叢に偏倚が生じるのかは明らかではなく、またこれらの腸内細菌叢に偏倚がどのように個体のエネルギー糖代謝に影響を与えるのかも不明である。

研究代表者らは、消化管からの栄養の消化・吸収に重要な、胆汁酸についてこれまで研究を行ってきた。胆汁酸は脂溶性物質の吸収を補助する物質として古くから知られている。しかし、研究代表者らは、胆汁酸それ自体が GPCR を介してシグナル分子として作用すること、その作用点として、腸管や脂肪組織、免疫担当細胞が存在することを明らかにしてきた (Watanabe M et al., Nature 2006, Morimoto et al., Endocrinology, 2016)。特にげっ歯類において、エネルギー消費を決定する褐色脂肪細胞において、胆汁酸がエネルギー消費を亢進すること、また腸管内分泌細胞である L 細胞に作用して、腸管ホルモンであるインクレチン分泌を促進することに注目して、検討を進めてきた。ヒトにおいて胆汁酸代謝がエネルギー消費や糖代謝制御に関与するかは明らかではなかったが、近年、胆汁酸の一種であるケノデオキシコール酸がヒトにおいても褐色脂肪を活性化し、熱産生を促進することが報告された (Broeders et al., Cell Metab, 2015)。これらの事実は、体内での胆汁酸代謝が個体のエネルギー消費の決定に重要な役を担っていることを示している。

胆汁酸は上述のように、個体が合成した一次胆汁酸として腸管腔内に外分泌され、脂溶性物質の吸収を補助している。しかし一次胆汁酸は腸内細菌により腸管腔内で脱水酸化などの代謝を受け、二次胆汁酸となる。したがって腸内細菌叢の構成と機能により、体内の胆汁酸組成は異なるはずであり、実際に、腸内細菌を有さない無菌マウスでは、血中の胆汁酸は一次胆汁酸のみで占められる。興味深いことに、上述した肥満者と非肥満者の腸内細菌の機能の差異に、胆汁酸代謝の違いが指摘されている。肥満者と非肥満者の腸内細菌を移植されたマウスの腸管内の代謝産物を検討すると、両方で胆汁酸組成が異なることが示されている (Ridaura et al., Science, 2013)。またヒト肥満症の治療として行われる bariatric surgery において、腸管内胆汁酸代謝が変化することを研究代表者の所属する研究室から報告している (Nakatani et al., Metabolism, 2009)。さらに、腸管腔内で胆汁酸を吸着するイオン交換樹脂の経口投与による、糖尿病患者の血糖管理が改善することを研究代表者らは明らかにしている (Tagawa et al., Diabetes Res Clin Pract, 2015)。また、同イオン交換樹脂は齧歯類においては糖エネルギー代謝異常症を改善すること、その効果は、無菌マウスでは認められないことを研究代表者らは明らかにしている (Kusumoto et al., Metabolism, 2017)。これらの知見は、腸内細菌が宿主の糖エネルギー代謝異常症の病態形成に重要であり、腸管腔内の胆汁酸代謝が、肥満・糖尿病の有力な治療対象候補となることを示唆していると考えられた。

胆汁酸はある種の細菌に対して毒性を有することが報告されていたこと (Gastroenterology, 2011)。上記のように腸管内胆汁酸代謝の変化が肥満症・糖尿病の個体で認められていること、さらにそれらの修正が糖エネルギー代謝異常症の治療をもたらす可能性があることを踏まえ、肥満糖尿病の個体に認められる腸管内の腸内細菌叢と胆汁酸代謝の偏倚の検討を本研究で計画した。

2. 研究の目的

研究代表者もこれまでに、高脂肪食誘導肥満モデルマウスにおいて腸内細菌叢の偏倚が生じていること、また同様にインスリン抵抗性を有する患者において腸内細菌叢が健常者と異なることを明らかにしてきた (Kusumoto, et al. Metabolism, 2017, Irie, et al. Biosci Microbiota Food Health, 2016)。さらにモデルマウスにおいては、ヒトの知見に一致して高脂肪食の投与が Firmicutes 門の腸内細菌を増加させるなどの腸内細菌叢の偏倚を惹起し、一方、腸管内で胆汁酸を吸着する陰イオン交換樹脂 (胆汁酸吸着剤) が本偏倚を抑制することも見いだした。しかしこれまでの検討では、陰イオン交換樹脂は非特異的吸着剤であることから、どのように腸内細菌叢の偏りを抑制したのか、また腸内細菌叢の偏りの解消が、どのような機序で肥満・糖尿病発症

を抑制するのかは明らかとなっていない。

そこで本研究ではこれまでの研究代表者らの研究成果に基づき、肥満・糖尿病発症に関連する腸内細菌叢の偏倚は腸管腔内の胆汁酸の変化により生じるとの仮説を証明するため、胆汁酸そのもの、および胆汁酸を吸着する陰イオン交換樹脂(胆汁酸吸着剤)を用いて腸管腔内の胆汁酸代謝を変化させることで、腸内細菌・腸内環境に生じる変化を評価し、また胆汁酸吸着剤により新たに構築された腸内細菌・腸内環境が、宿主の肥満・糖尿病発症を抑制する機序を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

4-5 週令の Balb/c または C57BL/6J マウスに低脂肪食を与える群、高脂肪食を与える群、高脂肪食を与えるが摂餌量を約 80%に調整する群、低脂肪食に胆汁酸吸着剤を混餌し与える群、高脂肪食に胆汁酸吸着剤を混餌し与える群、低脂肪食に胆汁酸を混餌し与える群、高脂肪食に胆汁酸を混餌し与える群を作成し、比較検討を行った。胆汁酸吸着剤としては、コレステリド、コレステランなどを用いて、濃度は既報に基づき重量あたり 1%から 3%で混餌し投与した。また胆汁酸は 0.5%から 1%で混餌投与した。摂餌量の調整は、胆汁酸吸着剤や胆汁酸の混餌投与が、有意に体重増加を抑制することを明らかにしたの研究代表者らのこれまでの検討結果に基づいて計画した。体重、摂餌量を測定し、空腹時血糖値、血清脂質、脂肪分画、肝酵素、脂肪分画、エンドトキシン濃度などを検討した。また腸管の機能を評価するために、腸管色素吸収試験を行った。さらに耐糖能を評価するために、糖負荷検査、インスリン負荷試験を行った。約 3 か月飼育したところで代謝ケージ内で飼育し、生体のエネルギー消費を測定した後、肝臓、皮下・内臓脂肪、腸管、脾臓などを分離・採取し、核酸・蛋白を抽出し遺伝子発現を検討した。また腸管の詳細な組織学的検討と腸管内胆汁酸分画測定を行った。

次にこれらのマウスの腸内細菌叢の網羅的解析(メタ 16s 解析)を次世代シーケンサーを用いて行い、各群間で増減する腸内細菌の比較検討を行った。また腸管内胆汁酸について、糞便内および腸管組織中の胆汁酸を回収し、総量と組成を検討した。他の腸管内代謝産物については、網羅的にメタボローム解析で検討し、各群間で差を認める代謝産物を検索した。

さらにこれらの腸内細菌叢と代謝産物が腸管に与える機能を評価するために、腸管培養細胞株とこれらを共培養し、腸管細胞の遺伝子発現などを検討した。また *in vivo* で腸内細菌の機能を評価するために、上記の検討を無菌マウスで実施し、また腸内細菌および腸管内代謝産物を無菌マウスに経口投与し、レシピエントマウスのインスリン抵抗性・耐糖能などを評価した。

4. 研究成果

4-5 週令の雄性 C57BL/6J マウスで上記の検討を始めに行った。体重の増加は高脂肪食群で最も大きく、一方で摂餌量は高脂肪食群では少なかった。胆汁酸吸着剤混餌投与群では、摂餌量は高脂肪食群と差異を認めなかったが、体重の増加は高脂肪食群に比較して少なかった。内臓脂肪量も高脂肪食群で最も多く、胆汁酸吸着剤混餌投与群、および胆汁酸混餌投与群では少なかった。空腹時血糖値は高脂肪食群で高値となり、胆汁酸吸着剤や胆汁酸の混餌により低下を認めた。糖負荷検査では、空腹時血糖値と一致して、高脂肪食群で耐糖能の悪化が顕著に認められ、胆汁酸吸着剤または胆汁酸混餌投与群では改善が認められた。インスリン負荷試験では、高脂肪食群で最もインスリン抵抗性の悪化が認められ、胆汁酸吸着剤または胆汁酸混餌投与群ではインスリン抵抗性の改善が観察された。経口色素吸収試験による腸管バリア機能の評価においては、高脂肪食群で最も低下が認められ、胆汁酸吸着剤混餌投与群により腸管バリア機能低下の軽減が認められた。本変化は血中エンドトキシン濃度の変化と一致していた。腸管の遺伝子発現の検討からは、高脂肪食群で炎症細胞マーカーの遺伝子発現亢進、腸管バリア蛋白の遺伝子発現低下を認め、胆汁酸吸着剤混餌投与群では、炎症細胞マーカー・炎症性サイトカインなどの遺伝子発現亢進は軽減が認められた。同様の検討を Balb/c マウスでも行ったが、体脂肪蓄積の抑制と耐糖能の改善、および腸管の変化は C57BL/6 マウスと同様に確認された。

腸内細菌叢の検討においては、高脂肪食の投与により腸内細菌においては、Firmicutes 門の腸内細菌の割合の増加、Bacteroidetes 門の腸内細菌の割合の低下が観察され、胆汁酸を単独で投与した際にも同様の所見が認められた。特に低脂肪食に胆汁酸を混餌投与したときに、腸内細菌叢の変化は大きく認められた。一方、胆汁酸吸着剤の混餌投与によって、高脂肪食によって認められたこれらの腸内細菌叢の変化は軽減され、さらに詳細に腸内細菌叢の変化を検討したところ、Verrucomicrobia 門の細菌が、高脂肪食の投与で減少し、胆汁酸吸着剤の混餌投与によって増加が観察された。これらの変化は体重、摂餌量の変化とは独立して認められ、また低脂肪食に胆汁酸吸着剤を混餌投与されたマウスでは同様の変化は認められなかった。

胆汁酸吸着剤の投与を受けたマウスでは、インスリン抵抗性と腸管バリア機能の改善が確認され、腸管内代謝産物の検討では、消化管胆汁酸量が高脂肪食摂取により増加し、胆汁酸吸着剤の投与により減少していた。また脂肪酸やアミノ酸プロファイルについても、高脂肪食を投与されたマウスと胆汁酸吸着剤を混餌投与されたマウスでは差異が観察された。さらに胆汁酸吸着剤のイオン交換能を変化させ、腸内環境へ与える影響を検討したところ、イオン交換能の違いにより、腸管内代謝産物プロファイルと *in vivo* の表現型が異なる傾向が認められた。しかし腸管

細胞株を用いた *in vitro* の検討では、腸管バリア機能に関わる遺伝子発現などに差異を認めなかった。

次にこれらの検討を有細菌通常環境と無菌環境で行った。これまでの検討に一致して、腸管腔内での胆汁酸の吸着により、高脂肪食によって惹起された体脂肪蓄積と耐糖能の悪化の改善が観察され、これに合併して生じた腸管の組織学的・機能的変化も軽減していた。一方、これらの検討を抗菌剤の連続投与下で行ったところ、高脂肪食による体脂肪蓄積と耐糖能の悪化は、有細菌通常マウスに比較して軽度であり、さらに胆汁酸吸着剤による体脂肪蓄積と耐糖能の有意な改善は認められなかった。腸管の解析においても、抗菌剤の投与下では、有細菌化で観察された胆汁酸吸着剤の影響は軽減していた。しかし腸管内の代謝産物においては、抗菌剤投与下では胆汁酸量の増加が認められた。雄性無菌マウスを用いて同様の検討を行ったところ、やはり同剤による高脂肪食誘導の体脂肪蓄積と耐糖能の改善は認められず、腸管への影響も通常環境下のマウスに比較して軽度であった。さらに高脂肪食または高脂肪食に胆汁酸吸着剤を混餌投与したマウスの腸内細菌叢を無菌マウスへ移植し、レシピエントマウスの腸内細菌叢の変化を観察したところ、Firmicutes 門の細菌が優位である細菌叢構成が前者のレシピエントマウスで再構築されていることが確認された。

以上の検討から、腸管内の胆汁酸代謝の変化が、腸内細菌叢とその代謝産物に偏りを生じさせ、その結果、肥満・糖尿病の病態が生じることが示された。すなわち、エネルギー糖代謝異常症において、腸内細菌叢の組成を決定する因子として胆汁酸、ならびにその腸管内での胆汁酸代謝の重要性が明らかになった。胆汁酸は様々な細菌種に対して毒性を有していることが以前から報告されていたが、高脂肪食による肥満の発症に、食事誘導性胆汁酸外分泌の増加が腸内細菌叢の偏倚を惹起し、変化した腸内細菌叢により新たに胆汁酸が代謝されるとする視点は新しいものである。本検討は、高脂肪食による肥満症・糖尿病の発症において、エネルギー摂取の増加ではなく、食事の質の違いにより惹起される胆汁酸代謝の変化に注目したものであり、カロリー計算と三大栄養素の割合で論じることが多い現在の食事療法について、新たな解釈を可能とするものである。有効な治療法に乏しい肥満・糖尿病において、腸管機能の維持を意識した治療法の開発に繋がるものと考えている。本研究から得られた知見に基づき、食事の質に注目した新たな栄養処方、および腸管腔内に作用する新たな肥満・糖尿病治療薬物の開発が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Amiya Takeru, Nakamoto Nobuhiro, Irie Junichiro, Taniki Nobuhito, Chu Po-Sung, Koda Yuzo, Miyamoto Kentaro, Yamaguchi Akihiro, Shiba Shunsuke, Morikawa Rei, Itoh Hiroshi, Kanai Takanori	4. 巻 64
2. 論文標題 C-C motif chemokine receptor 9 regulates obesity-induced insulin resistance via inflammation of the small intestine in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 603-617
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00125-020-05349-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchiyama Kiyotaka, Wakino Shu, Irie Junichiro, Miyamoto Junki, Matsui Ayumi, Tajima Takaya, Itoh Tomoaki, Oshima Yoichi, Yoshifuji Ayumi, Kimura Ikuo, Itoh Hiroshi	4. 巻 35
2. 論文標題 Contribution of uremic dysbiosis to insulin resistance and sarcopenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 1501-1517
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ndt/gfaa076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 入江潤一郎, 伊藤裕	4. 巻 63
2. 論文標題 腸内細菌叢と生活習慣病 -肥満・糖尿病の病態と腸内細菌叢- 胆汁酸を介した宿主のエネルギー・糖代謝調整	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病	6. 最初と最後の頁 377-81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 中島裕也, 入江潤一郎, 伊藤裕	4. 巻 66
2. 論文標題 食文化と腸内細菌 -米食文化とPrevotella属-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Media	6. 最初と最後の頁 211-215
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤麻里, 入江潤一郎	4. 巻 2
2. 論文標題 腸内細菌叢と内分泌代謝疾患・加齢	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 老年内科	6. 最初と最後の頁 176-183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 杉山和俊, 入江潤一郎, 伊藤裕	4. 巻 38
2. 論文標題 肥満症に対するプロバイオティクスの可能性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 カレントセラピー	6. 最初と最後の頁 821-825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 入江潤一郎, 伊藤裕	4. 巻 274
2. 論文標題 肥満・炎症と腸内細菌叢	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1036-1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura I, Miyamoto J, Ohue-Kitano R, Watanabe K, Yamada T, Onuki M, Aoki R, Isobe Y, Kashiwara D, Inoue D, Inaba A, Takamura Y, Taira S, Kumaki S, Watanabe M, Ito M, Nakagawa F, Irie J, Kakuta H, Shinohara M, Iwatsuki K, Tsujimoto G, Ohno H, Arita M, Itoh H, Hase K.	4. 巻 367
2. 論文標題 Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aaw8429	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saiki A, Yamaguchi T, Tanaka S, Sasaki A, Naitoh T, Seto Y, Matsubara H, Yokote K, Okazumi S, Ugi S, Yamamoto H, Ohta M, Ishigaki Y, Kasama K, Seki Y, Irie J, Kusakabe T, Tsujino M, Shimizu H, Shirai K, Onozaki A, Kitahara A, Hayashi K, Miyazaki Y, Masaki T, Nagayama D, Yamamura S, Tatsuno I	4. 巻 3
2. 論文標題 Background characteristics and postoperative outcomes of insufficient weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol Surg	6. 最初と最後の頁 638-647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12285	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Irie J, Inagaki E, Fujita M, Nakaya H, Mitsuishi M, Yamaguchi S, Yamashita K, Shigaki S, Ono T, Yukioka H, Okano H, Nabeshima YI, Imai SI, Yasui M, Tsubota K, Itoh H	4. 巻 67
2. 論文標題 Effect of oral administration of nicotinamide mononucleotide on clinical parameters and nicotinamide metabolite levels in healthy Japanese men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 153-160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0313	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyamoto J, Ohue-Kitano R, Mukouyama H, Nishida A, Watanabe K, Igarashi M, Irie J, Tsujimoto G, Satoh-Asahara N, Itoh H, Kimura I	4. 巻 116
2. 論文標題 Ketone body receptor GPR43 regulates lipid metabolism under ketogenic conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 23813-23821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1912573116.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyamoto J, Igarashi M, Watanabe K, Karaki SI, Mukouyama H, Kishino S, Li X, Ichimura A, Irie J, Sugimoto Y, Mizutani T, Sugawara T, Miki T, Ogawa J, Drucker DJ, Arita M, Itoh H, Kimura I	4. 巻 10
2. 論文標題 Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11978-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Y, Saisho Y, Inaishi J, Kou K, Yamauchi A, Kanazawa Y, Okubo Y, Tokui M, Imai T, Murakami R, Tsuchiya T, Sasaki H, Masaoka T, Irie J, Meguro S, Itoh H	4. 巻 11
2. 論文標題 Efficacy and safety of once-weekly exenatide after switching from twice-daily exenatide in patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 382-388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hosokawa M, Shibata H, Hosokawa T, Irie J, Ito H, Hasegawa T	4. 巻 32
2. 論文標題 Acquired partial lipodystrophy with metabolic disease in children following hematopoietic stem cell transplantation: a report of two cases and a review of the literature.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pediatr Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 537-541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/jpem-2018-0356	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiyama K, Meguro S, Saisho Y, Irie J, Tanaka M, Itoh H	4. 巻 5
2. 論文標題 Efficacy and safety of switching to insulin glargine 300 U/mL from 100 U/mL in Japanese patients with type 2 diabetes: A 12-month retrospective analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2019.e01257	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada S, Yamada Y, Irie J, Hara K, Kadowaki T, Atsumi Y	4. 巻 16
2. 論文標題 Societal Marketing in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Longitudinal Questionnaire Survey for Michelin-Starred Restaurants in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Environ Res Public Health	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph16040636	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1．著者名 中島裕也，入江潤一郎，伊藤裕	4．巻 74
2．論文標題 肥満症と腸内細菌	5．発行年 2019年
3．雑誌名 最新医学	6．最初と最後の頁 75-81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 入江潤一郎	4．巻 春季増刊
2．論文標題 【病気のしくみ・合併症・治療による変化がわかる 糖尿病の病態生理イラスト図鑑】食事・運動・薬 腸内細菌叢	5．発行年 2019年
3．雑誌名 糖尿病ケア	6．最初と最後の頁 180-183
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 入江潤一郎	4．巻 49
2．論文標題 メトホルミンの腸内細菌叢に対する作用	5．発行年 2019年
3．雑誌名 内分泌・糖尿病・代謝内科	6．最初と最後の頁 193-197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 入江潤一郎、伊藤裕	4．巻 33
2．論文標題 【がん、糖尿病の合併症】腸内細菌と糖尿病・がん	5．発行年 2019年
3．雑誌名 糖尿病合併症	6．最初と最後の頁 270-273
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 竹林駿太, 入江潤一郎, 伊藤裕	4. 巻 17
2. 論文標題 糖尿病と腸内細菌: がんと腸内細菌	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病ケア	6. 最初と最後の頁 40-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 入江潤一郎, 伊藤裕	4. 巻 17
2. 論文標題 糖尿病と腸内細菌: 腸腎連関と腸内細菌	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病ケア	6. 最初と最後の頁 37-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshifuji Ayumi, Wakino Shu, Irie Junichiro, Matsui Ayumi, Hasegawa Kazuhiro, Tokuyama Hirobumi, Hayashi Koichi, Itoh Hiroshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Oral adsorbent AST-120 ameliorates gut environment and protects against the progression of renal impairment in CKD rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1069 ~ 1078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1577-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyamoto Junki, Watanabe Keita, Taira Satsuki, Kasubuchi Mayu, Li Xuan, Irie Junichiro, Itoh Hiroshi, Kimura Ikuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Barley β -glucan improves metabolic condition via short-chain fatty acids produced by gut microbial fermentation in high fat diet fed mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0196579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0196579	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sanada Mariko, Kabe Chinatsu, Hata Hisa, Uchida Junichi, Inoue Gaku, Tsukamoto Yoko, Yamada Yoshifumi, Irie Junichiro, Tabata Shogo, Tabata Mitsuhiisa, Yamada Satoru	4. 巻 10
2. 論文標題 Efficacy of a Moderately Low Carbohydrate Diet in a 36-Month Observational Study of Japanese Patients with Type 2 Diabetes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 528 ~ 528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu10050528	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Endo Sho, Saisho Yoshifumi, Miyakoshi Kei, Ochiai Daigo, Matsumoto Tadashi, Kawano Yoshinaga, Mitsuishi Masanori, Irie Junichiro, Tanaka Masami, Meguro Shu, Tanaka Mamoru, Itoh Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Association of Maternal Factors with Perinatal Complications in Pregnancies Complicated with Diabetes: A Single-Center Retrospective Analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 5 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm7010005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 入江潤一郎	4. 巻 8
2. 論文標題 糖尿病と腸内細菌叢のここがわからない.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Strategy	6. 最初と最後の頁 61 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 入江 潤一郎, 伊藤 裕	4. 巻 33
2. 論文標題 肥満症における腸内細菌叢	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bio Clinica	6. 最初と最後の頁 424 ~ 428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 入江 潤一郎, 伊藤 裕	4. 巻 7
2. 論文標題 生活習慣病における腸内細菌叢	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腎臓内科・泌尿器科	6. 最初と最後の頁 593 ~ 598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 入江 潤一郎, 伊藤 裕	4. 巻 89
2. 論文標題 腸内細菌叢異常が疾病を惹起するメカニズム.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 神経内科	6. 最初と最後の頁 179 ~ 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 菊地理恵子, 入江潤一郎	4. 巻 12
2. 論文標題 メタボリックシンドロームと腸内細菌	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 機能性食品と薬理栄養	6. 最初と最後の頁 60 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 18件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 入江潤一郎, 伊藤裕
2. 発表標題 糖尿病および合併症に対する腸内細菌を応用した新規治療法
3. 学会等名 第54回糖尿病学の進歩 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1．発表者名 入江潤一郎，伊藤裕
2．発表標題 糖工ネルギー代謝異常症における腸内細菌の意義
3．学会等名 第24回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4．発表年 2020年

1．発表者名 Junichiro Irie, Hiroshi Itoh
2．発表標題 Gut microbiota and environment as therapeutic targets in patients with metabolic diseases.
3．学会等名 International Conference on Food Factors 2019（招待講演）（国際学会）
4．発表年 2019年

1．発表者名 入江潤一郎
2．発表標題 肥満・2型糖尿病と腸内細菌叢・胆汁酸.
3．学会等名 第41回胆汁酸研究会（招待講演）
4．発表年 2019年

1．発表者名 清水真美子，入江潤一郎，後藤伸子，喜田素子，伊藤裕
2．発表標題 社会環境の変化により、嗜好が変化した肥満症の一例.
3．学会等名 第40回日本肥満学会学術集会，第37回日本肥満症治療学会学術合同集会
4．発表年 2019年

1. 発表者名 後藤伸子, 入江潤一郎, 伊藤裕
2. 発表標題 肥満症治療における「食べたい」を考える.
3. 学会等名 第20回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junichiro Irie, Ikuo Kimura, Hiroshi Itoh
2. 発表標題 Intestinal microbiota in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia and cardiovascular diseases.
3. 学会等名 KSoLA-JAS Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 入江潤一郎, 菊池理恵子, 後藤伸子, 吉川絵梨, 関洋介, 笠間和典, 伊藤裕
2. 発表標題 減量外科術が日本人肥満症患者の腸内細菌叢と糖代謝指標に与える影響
3. 学会等名 第19回抗加齢医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junichiro Irie, Ikuo Kimura, Hiroshi Itoh
2. 発表標題 Intestinal microbiota in metabolic disorders.
3. 学会等名 the 62nd annual meeting of the Japan Diabetes Society (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 入江潤一郎, 木村郁夫, 菊地理恵子, 加藤麻里, 田中久美子, 藤田真隆, 杉山和俊, 永久太一, 竹林駿太, 中島裕也, 山口慎太郎, 伊藤裕
2. 発表標題 糖工ネルギー代謝異常症と腸内細菌叢
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junichiro Irie, Hiroshi Itoh
2. 発表標題 Intestinal microbiota in metabolic disorders.
3. 学会等名 United States- Japan cooperative medical sciences program 21st international conference on emerging infectious diseases in the pacific rim（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上妻嵩英, 三石正憲, 税所芳史, 中島裕也, 稲石淳, 入江潤一郎, 田中正巳, 目黒周, 伊藤裕
2. 発表標題 γナイフ治療後にインスリン注射中断によるケトアシドーシスを発症した劇症1型糖尿病
3. 学会等名 第56回日本糖尿病学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 入江潤一郎, 伊藤裕
2. 発表標題 腸内細菌・腸内環境と肥満症・糖尿病
3. 学会等名 第28回臨床内分泌Update（招待講演）
4. 発表年 2018年

1．発表者名 入江潤一郎，伊藤裕
2．発表標題 メタボリックサージェリーの効果 -慢性腎臓病に対する効果と腸内細菌の変化-
3．学会等名 第1回北日本肥満・糖尿病チーム医療セミナー（招待講演）
4．発表年 2018年

1．発表者名 入江潤一郎，伊藤裕
2．発表標題 腸内細菌と糖尿病・がん
3．学会等名 第33回日本糖尿病合併症学会（招待講演）
4．発表年 2018年

1．発表者名 入江潤一郎
2．発表標題 肥満症・インスリン抵抗性の治療標的としての腸内細菌
3．学会等名 第39回日本肥満学会学術集会（招待講演）
4．発表年 2018年

1．発表者名 入江潤一郎
2．発表標題 腸内細菌と肥満症
3．学会等名 星薬科大学認定薬剤師研修・日本肥満学会連携講座（招待講演）
4．発表年 2018年

1．発表者名 入江潤一郎
2．発表標題 腸内細菌と肥満症・2型糖尿病
3．学会等名 認定臨床栄養医研修会（招待講演）
4．発表年 2018年

1．発表者名 入江潤一郎，伊藤裕
2．発表標題 糖尿病・インスリン抵抗性と腸内細菌
3．学会等名 第5回肝臓と糖尿病・代謝研究会（招待講演）
4．発表年 2018年

1．発表者名 入江潤一郎，伊藤裕
2．発表標題 The pathological roles and therapeutic implications of intestinal microbiota in obesity
3．学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4．発表年 2018年

1．発表者名 入江潤一郎，伊藤裕
2．発表標題 糖尿病・脂質異常症治療薬と腸内細菌叢
3．学会等名 第18回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4．発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1．著者名 入江潤一郎、伊藤裕．（監修：龍野 一郎、笠間 和典、編集：佐々木 章、石垣 泰）	4．発行年 2020年
2．出版社 メディカ出版	5．総ページ数 240
3．書名 メタボリックサージェリー Clinical Update	

〔産業財産権〕

〔その他〕

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 https://keio-emn.jp/research/group6/

6．研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------