

Title	腸管内分泌細胞の発生・発達に対する短鎖脂肪酸の意義の検討
Sub Title	The investigation of the effects of short-chain fatty acids for the development of enteroendocrine cells
Author	入江, 潤一郎(Irie, Junichiro)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	肥満2型糖尿病の治療において、GLP-1に代表される腸管ホルモンが臨床応用され注目を集めている。また日本人2型糖尿病においてGLP-1受容体の変異が見いだされ、さらにGLP-1産生が低いことも報告され、日本人2型糖尿病の病態に腸管ホルモン系が大きく関わる可能性が想定されている。そこで腸管内分泌系発達に影響する期間の検討を行った。妊娠中の一定期間や出生後の短鎖脂肪酸補充は、腸管内分泌系、肥満糖尿病発症への影響は明確では無く、胎児期に曝露されることが代謝異常症予防に重要と考えられた。 Intestinal hormones such as GLP-1 have attracted attention for their clinical application in the treatment of patients with type 2 diabetes and obesity. Besides, the gene mutation in a GLP-1 receptor has been found in Japanese patients with type 2 diabetes, and it has been reported that GLP-1 production is low in those patients, suggesting that the intestinal hormones may be involved in the pathogenesis of type 2 diabetes in Japanese. Therefore, we examined the period during which the intestinal endocrine system is affected in the development of type 2 diabetes. The effects of short-chain fatty acid supplementation during pregnancy and after birth on the intestinal endocrine system and the development of obesity and diabetes were not clear, and fetal exposure was considered important for the prevention of metabolic disorders.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2021～2023 課題番号：21K08584 研究分野：糖尿病
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21K08584seika

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.

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08584

研究課題名（和文）腸管内分泌細胞の発生・発達に対する短鎖脂肪酸の意義の検討

研究課題名（英文）The investigation of the effects of short-chain fatty acids for the development of enteroendocrine cells

研究代表者

入江 潤一郎（Irie, Junichiro）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授

研究者番号：70306687

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000 円

研究成果の概要（和文）：肥満2型糖尿病の治療において、GLP-1に代表される腸管ホルモンが臨床応用され注目を集めている。また日本人2型糖尿病においてGLP-1受容体の変異が見いだされ、さらにGLP-1産生が低いことも報告され、日本人2型糖尿病の病態に腸管ホルモン系が大きく関わる可能性が想定されている。そこで腸管内分泌系発達に影響する期間の検討を行った。妊娠中の一定期間や出生後の短鎖脂肪酸補充は、腸管内分泌系、肥満糖尿病発症への影響は明確では無く、胎児期に曝露されることが代謝異常症予防に重要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、限定された妊娠期間や出生後に、短鎖脂肪酸の補充を行なうことによる腸管内分泌系や成獣期の肥満・糖尿病発症への影響は必ずしも明確では無く、胎児期に曝露されることが代謝異常症発症予防に重要である可能性が示された。これは個体の腸管内分泌細胞系の構築に重要な時期が存在することを示しており、糖代謝に関わる腸管ホルモン分泌が十分でない民族の肥満糖尿病の病態解明・治療開発に繋がる知見と考えられる。

研究成果の概要（英文）：Intestinal hormones such as GLP-1 have attracted attention for their clinical application in the treatment of patients with type 2 diabetes and obesity. Besides, the gene mutation in a GLP-1 receptor has been found in Japanese patients with type 2 diabetes, and it has been reported that GLP-1 production is low in those patients, suggesting that the intestinal hormones may be involved in the pathogenesis of type 2 diabetes in Japanese. Therefore, we examined the period during which the intestinal endocrine system is affected in the development of type 2 diabetes. The effects of short-chain fatty acid supplementation during pregnancy and after birth on the intestinal endocrine system and the development of obesity and diabetes were not clear, and fetal exposure was considered important for the prevention of metabolic disorders.

研究分野：糖尿病

キーワード：腸管内分泌細胞

1. 研究開始当初の背景

世界の糖尿病患者は増え続けており、また同時に肥満症患者も増加の一途をたどっている。肥満症には内臓脂肪蓄積によって生じるインスリン抵抗性を伴う糖尿病が生じるため、インスリン投与による血糖管理のみでは、必ずしも肥満症・糖尿病の多彩な合併症を予防・管理することが可能とならないことが多くの臨床試験から示されている。しかし減量、すなわち過剰な体脂肪蓄積を減少させることはヒトにおいては容易ではない。現在までに体脂肪蓄積を有効に減じる治療法としては、減量代謝改善術 (bariatric surgery) および腸管リパーゼ阻害剤が知られており、特に前者は減量効果が大きく、また長期の生命予後の改善も明らかにされている。同術は 50 年近い臨床での成績が蓄積されているものの、分子生物学的な機構は必ずしも明らかにはなっていない。しかし摂食量の低下のみでは説明できない術後の血糖管理の改善など、消化管機能の変化が本術効果の背景に存在することが予想されていた。

昨今、肥満 2 型糖尿病の治療において、腸管ホルモン製剤が上市され注目を集めている。腸管ホルモンとしては Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) や Peptide YY (PYY) が良く知られており、腸管運動や食欲、さらには食後のインスリン分泌にも関わることが知られている。特に GLP-1 アナログ製剤は臨床応用されてから、インスリン製剤とは異なり、肥満を助長せず、体脂肪蓄積を減じつつ糖尿病管理を強化する薬剤として世界で爆発的に処方量が増加している (Front Endocrinol. 2019;10:155)。weekly 注射製剤や経口の GLP-1 受容体作動薬が臨床で使用され多くの肥満症に関連する合併症の改善が報告されてきている (N Engl J Med. 2024; May 24)。さらに GLP-1 製剤に加え、glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) 受容体作動薬も上市され、齧歯類では明らかではなかった大幅な体重減量効果、および糖尿病管理の改善が観察され、やはり腸管ホルモン作用が今後の 2 型糖尿病治療において中心的な役割を担うと考えられる (The Lancet. 2018;392:2180、Diabetes Care. 2023;46:2292)。

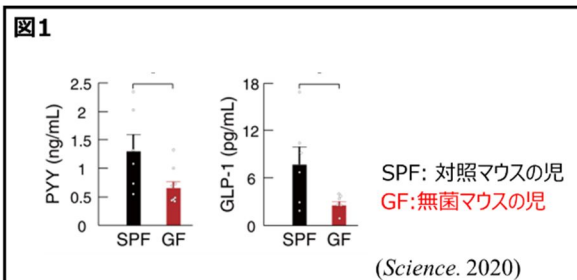
また糖尿病の発症に関する腸管ホルモンの知見も見出されている。GLP-1 の作用を応用した薬物である Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 阻害剤も世界中で広く臨床現場で使用されているが、その効果に民族差が存在し、アジア人ではより有効であることが報告されている (Diabetologia. 2013;56:696)。また日本人では食後の GLP-1 産生が低いことも報告されているが、その原因は明らかではない (J Diabetes Investig. 2010;1:56)。興味深いことに、20 万人規模の日本人の遺伝情報を用いたゲノムワイド関連解析から、GLP-1 受容体のミスセンス変異が、日本人での 2 型糖尿病の発症リスクを高める遺伝的変異として同定された (Nat Genet. 2019;51:379)。これらの腸管ホルモンに関する臨床の知見は、糖尿病発症に対する民族差、日本人を含めたアジア人では体脂肪蓄積が軽度でも糖尿病を発症する事象を説明する可能性があり、腸管内分泌細胞の発生、成熟に関する知見の集積が求められる。

我々は、妊娠母体で腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸が、胎盤を通じて仔に供給され、脾臓や腸管内分泌細胞の発達に重要であること、また妊娠中に短鎖脂肪酸シグナルを欠いた母体、代表例として腸内細菌を減じた母マウスの仔は、成獣期に肥満や糖尿病を示すことを見出し報告した (Science. 2020; 367:eaaw8429)。これらの仔においては、成獣期に食事負荷に対する

GLP-1 や PYY などの腸管ホルモン分泌が低下していることを見出し、さらに短鎖脂肪酸を妊娠母体に経口で補充したところ、出生仔の成獣期における肥満・糖尿病の表現型は消失することを報告した (図 1)。また腸管オルガノイドを用いた検討からは、短鎖脂肪酸受容体 GPR43 依存性に腸管内分泌細胞の増殖が確認された。これらの結果から、胎児が暴露される短鎖脂肪酸が、腸管内分泌細胞の発生と機能成熟に重要であることが明らかになった。しかし本現象において、腸管内分泌の発生に重要な時期は明らかではなかった。モデル動物と前述の bariatric surgery 術後の患者では、腸管内分泌細胞が成獣・成人期以降にも増加することが報告されており、児の腸管内分泌細胞の低形成は可逆性である可能性も推測される (Gastroenterology. 2016;150:454)。

また現在の臨床現場では、妊娠中は食物繊維を十分に摂取するよう提案がなされているが、その時期には言及されていない。長い妊娠期間において、母体が特に食事摂取に注意すべき時期、ならびに児の成長期における短鎖脂肪酸に注目した栄養療法を提案することは、出生数が少ない本邦において極めて重要な点である。特に先述のように日本人はインクレチン産生が低い民族であることから、本邦の妊婦ならびに出生児に対して、食事と腸管内短鎖脂肪酸量、児の腸管内分泌細胞機能の関連に資する検討を行うことは有益と考えられる。

そこで、腸管内分泌細胞の胎児期の発達、ならびに出生後の外部刺激による回復の検討、さらには不明な点が多い、短鎖脂肪酸を介した腸管内分泌細胞の発生、誘導、成獣後の増殖などの動態についても検討を行うことを計画した。



2. 研究の目的

研究代表者はこれまでに、 β グルカンや陰イオン交換樹脂などを経口投与することで腸内細菌の機能を変化させることにより、腸管内短鎖脂肪酸産生量を増加することが可能であることを明らかにしてきた (PLoS One. 2018;13:e0196579、Metabolism. 2017;71:1)。またエステル化イヌリンなどを用いて、経口摂取で短鎖脂肪酸を腸管内分泌細胞が多く存在する下部腸管まで到達させることもヒトでも可能であることが報告されている。そこで本研究では、胎児期の腸管内分泌細胞量を決定する母体環境について短鎖脂肪酸の観点から検討し、仔に対して短鎖脂肪酸による介入を行い、腸管ホルモン応答の回復を目指すことを目的とした。母体の栄養状態が児の臓器発達と機能成熟に影響を与えることは基礎・臨床研究で以前から知られているが、本研究では特に短鎖脂肪酸、および仔の腸管内分泌細胞の機能発達に注目した。

3. 研究の方法

本研究では母体と仔へ短鎖脂肪酸を用いた介入を行い、仔の腸管ホルモン分泌と耐糖能へ与える影響を評価した。妊娠経過中、異なる時期に母体へ短鎖脂肪酸（プロピオン酸または酢酸）を経口投与し、仔の腸管内分泌細胞、成獣期の腸管ホルモン分泌、耐糖能、インスリン抵抗性、体脂肪蓄積へ与える影響を検討した。また無菌化母体マウスから生まれた仔へ、異なる時期に短鎖脂肪酸を経口投与し、その後の成獣の腸管内分泌細胞、腸管ホルモン分泌、耐糖能、インスリン抵抗性、体脂肪蓄積へ与える影響を評価した。

具体的には、雌性妊娠無菌化 ICR、C57BL/6J マウスに対して、妊娠期間中に短鎖脂肪酸（5% プロピオン酸または酢酸）を経口投与した。出生仔の腸管内分泌細胞、腸管ホルモン遺伝子発現、腸管ホルモン分泌、耐糖能、インスリン感受性、体脂肪蓄積を検討した。さらに短鎖脂肪酸の投与を異なる期間（前期、後期）に行い、仔の腸管内分泌細胞、腸管ホルモン遺伝子発現、腸管ホルモン分泌、耐糖能、インスリン感受性、体脂肪蓄積に与える期間の影響を検討した。

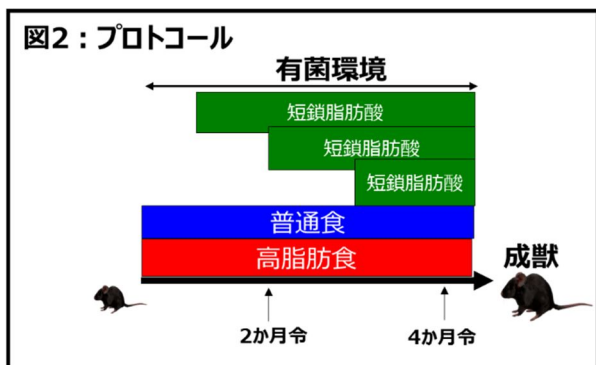
出生仔には普通食（脂肪 5% エネルギー比；CE2（日本クレア社））、または高脂肪食（脂肪 60% エネルギー比；D12492（リサーチダイエツ社））を 4 か月与え、2 か月と 4 か月令時に糖負荷検査を行い、耐糖能、インスリン分泌、腸管ホルモン分泌、インスリン感受性、体脂肪蓄積を評価した。また無菌化を施された母体から得た仔に対して、高脂肪食または普通食を 4 か月与え、その間の異なる期間（4 週以降、8 週以降、12 週以降）短鎖脂肪酸（5% プロピオン酸または酢酸）を経口投与し、糖負荷検査を行い、耐糖能、インスリン分泌、腸管ホルモン分泌、インスリン感受性、体脂肪蓄積を測定した。4 か月以降に腸管の組織学的検討、遺伝子発現の評価を実施した（図 2）。

耐糖能は、8 時間以上の絶食空腹時に胃管を用いて 2mg/g 体重のブドウ糖を経口投与し、経時的に血糖値を測定し評価した。インスリン感受性は、0.75 単位/kg 体重のインスリンを空腹時のマウス腹腔内に投与し、経時的に血糖値を測定し、投与開始時の血糖に対する比で評価した。血糖測定は尾静脈血を用いた。マウスの血清は空腹時に尾から採血を行い、遠心分離にて得た。血清インスリンはインスリン ELISA キットを用いて測定した（森永生科学研究所）。GLP-1 濃度は DPP-4 阻害剤を含む容器に検体を採取したのち、活性化 GLP-1 ELISA キットを用いて測定した。組織は検討時に腸（回腸末端部）を速やかに摘出し、腸管長に基づき 3 等分し、口側を上部小腸、肛門側を下部小腸、中部を中部小腸とした。サンプルからの RNA の抽出は既報に従い RNeasy キットを用いた（キアゲン社）（Diabetes Res Clin Pract 2015;109:85）。約 30mg のサンプルから RNA を抽出し、逆転写酵素を用いて cDNA を作成した（Superscript、タカラバイオ社）。cDNA に対してハウスキーパー遺伝子（18s）と標的遺伝子の半定量リアルタイム PCR を行った。抗菌剤の経口投与は、抗菌剤カクテル（バンコマイシン、メトロニダゾール、ネオマイシン、ポリミキシン B；シグマアルドリッチ社）を経口投与した（Metabolism 2017;71:1）。

これらの動物は室温 24 度、12 時間昼夜の環境下で飼育し、動物実験委員会の承認を得て行った。

以上の検討から、腸管内分泌細胞の発生と腸管ホルモン応答の維持に対する、胎児期ならびに出生後の短鎖脂肪酸シグナルの重要性を明らかにし、腸管ホルモン産生が低い個体に対する子宮内での治療介入、出生した後の回復治療への知見を得ることとした。

4. 研究成果



妊娠母体マウスに短鎖脂肪酸（プロピオン酸、酢酸）を妊娠期間中に経口投与し、出生仔数とその後の仔の成育を評価した。妊娠マウスの無菌化により、得られる仔の数は減じ、また仔の出生体重は対照に比較して低値であった。また、1回の出産で得られる仔の数に関しては、投与した短鎖脂肪酸の種による明らかな差異を認めなかった。出生体重はプロピオン酸投与群で高値の傾向が認められた。

仔の成長に関しては、高脂肪食投与下で対照マウスに比較してプロピオン酸投与マウスでは体重増加の抑制傾向が認められ、酢酸投与マウスではその傾向が明らかではなかった。血糖値、腸管長や腸管バリア機能、腸管のプログルカゴン、プロホルモン変換酵素遺伝子発現、GLP-1には明らかな差は観察されなかった。プロピオン酸投与マウスでは、体脂肪蓄積は減じ、またインスリン感受性は改善傾向を認めた。

妊娠期間中の異なる時期の短鎖脂肪酸投与は、仔の出生数、出生体重に明らかな影響を与えなかった。しかし投与時期に関わらず、プロピオン酸投与マウスの仔は成獣期には体重増加、体脂肪蓄積が抑制される傾向が観察された。また耐糖能も改善傾向を認め、インスリン抵抗性の改善傾向が認められた。腸管長や腸管バリア機能、プログルカゴン、プロホルモン変換酵素遺伝子発現、GLP-1については明らかな差が観察されず、短鎖脂肪酸の妊娠期間中の投与期間の違いは、出生仔の数や仔の成長には明らかな影響を与えないと推測された。

次に無菌化処置を施した母体から生まれた仔に対して短鎖脂肪酸を経口投与し、子宮内発育障害の回復を評価した。出生仔に普通食、または高脂肪食を4か月間与え飼育し、異なる期間（4週～、8週～、12週～）プロピオン酸、酢酸を経口投与した。プロピオン酸、酢酸の経口投与により体重の増加、体脂肪蓄積は抑制されたが、経口糖負荷試験では短鎖脂肪酸投与群と対照群で明らかな耐糖能の改善は観察されなかった。また腸管長や腸管バリア機能、プログルカゴン、プロホルモン変換酵素遺伝子の発現、GLP-1についても明らかな差は観察されなかった。

本検討の限界点として、無菌化母体から得られる仔が十分でなく、仔の体重にはばらつきが大きく認められたことが挙げられる。そのため成獣期にも体重差が大きくなり、その結果、耐糖能の変化、腸管ホルモンの変化が見出しにくくなった可能性がある。さらにマウスの妊娠期間は長期間ではないため、投与期間の差が与えた影響が小さくなった可能性も推測される。しかし妊娠母体への短鎖脂肪酸、プロピオン酸投与が仔の成獣期の肥満・糖尿病予防に資する点が再確認された。また仔への短鎖脂肪酸投与が仔の成獣期における肥満・糖尿病発症へ与える影響は明らかではなかったが、本検討では腸管内分泌細胞の発達に重要な時期が、より出生直後である可能性は否定できなかった。また成獣期での腸管内分泌細胞の増加については、様々な介入による報告があるが、胎児期の発生障害・低形成が出生後に修正できるかは明らかにはなっていない。

本研究の結果から、限定された妊娠期間に短鎖脂肪酸の補充を行なうことが胎児発育とその後の肥満・糖尿病発症へ与える影響は明らかでは無く、短鎖脂肪酸へ胎児期に曝露されることが仔の代謝異常症発症予防に重要である可能性が示された。また短鎖脂肪酸の中でも、プロピオン酸への曝露が重要であることが確認された。今後、胎児期の短鎖脂肪酸曝露が腸管内分泌系へ与える影響についてさらに詳細に検討を進め、また出生後、超早期から短鎖脂肪酸を補充する治療法の可能性についても検討を進めていく。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1 . 著者名 Kashiwagi Kazuhiro, Inaishi Jun, Kinoshita Shotaro, Wada Yasuyo, Hanashiro Sayaka, Shiga Kiko, Kitazawa Momoko, Tsutsumi Shiori, Yamakawa Hiroyuki, Irie Junichiro, Kishimoto Taishiro	4 . 巻 18
2 . 論文標題 Assessment of glycemic variability and lifestyle behaviors in healthy nondiabetic individuals according to the categories of body mass index	5 . 発行年 2023年
3 . 雑誌名 PLOS ONE	6 . 最初と最後の頁 e0291923-
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0291923	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 Yamaguchi Shintaro, Irie Junichiro, Mitsuishi Masanori, Uchino Yuichi, Nakaya Hideaki, Takemura Ryo, Inagaki Emi, Kosugi Shotaro, Okano Hideyuki, Yasui Masato, Tsubota Kazuo, Hayashi Kaori, Yoshino Jun, Itoh Hiroshi	4 . 巻 71
2 . 論文標題 Safety and efficacy of long-term nicotinamide mononucleotide supplementation on metabolism, sleep, and nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis in healthy, middle-aged Japanese men	5 . 発行年 2024年
3 . 雑誌名 Endocrine Journal	6 . 最初と最後の頁 153-169
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1507/endocrj.EJ23-0431	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 該当する

1 . 著者名 Miyamoto Junki, Shimizu Hidenori, Hisa Keiko, Matsuzaki Chiaki, Inuki Shinsuke, Ando Yuna, Nishida Akari, Izumi Ayano, Yamano Mayu, Ushiroda Chihiro, Irie Junichiro, Katayama Takane, Ohno Hiroaki, Itoh Hiroshi, Yamamoto Kenji, Kimura Ikuro	4 . 巻 15
2 . 論文標題 Host metabolic benefits of prebiotic exopolysaccharides produced by Leuconostoc mesenteroides	5 . 発行年 2023年
3 . 雑誌名 Gut Microbes	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） 10.1080/19490976.2022.2161271	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 Matsui Ayumi、Yoshifuji Ayumi、Irie Junichiro、Tajima Takaya、Uchiyama Kiyotaka、Itoh Tomoaki、Wakino Shu、Itoh Hiroshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Canagliflozin protects the cardiovascular system through effects on the gut environment in non-diabetic nephrectomized rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 295 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-022-02312-y	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 Murata Takashi、Hosoda Kiminori、....Oikawa Yoichi、Satomura Atsushi、Haisa Akifumi、Kawashima Satoshi、Meguro Shu、Itoh Hiroshi、Saisho Yoshifumi、Irie Junichiro、Tanaka Masami、.....Kouyama Kunichi、Fukunaga Michiru	4. 巻 195
2. 論文標題 Prevention of hypoglycemia by intermittent-scanning continuous glucose monitoring device combined with structured education in patients with type 1 diabetes mellitus: A randomized, crossover trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 110147 ~ 110147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2022.110147	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 入江潤一郎	4. 巻 92
2. 論文標題 心血管病と腸内細菌叢	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 621 - 627
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 Sato Yuko、Atarashi Koji、..... Irie Junichiro、Itoh Hiroshi、.....Inoue Takashi、Honda Akira、Hattori Masahira、Murai Tsuyoshi、Xavier Ramnik J.、Hirose Nobuyoshi、Honda Kenya	4. 巻 599
2. 論文標題 Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 458 ~ 464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-021-03832-5	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 Nagahisa Taichi, Yamaguchi Shintaro, Kosugi Shotaro, Homma Koichiro, Miyashita Kazutoshi, Irie Junichiro, Yoshino Jun, Itoh Hiroshi	4. 巻 163
2. 論文標題 Intestinal Epithelial NAD+ Biosynthesis Regulates GLP-1 Production and Postprandial Glucose Metabolism in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinology	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) 10.1210/endo/bqac023	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 Sasaki Hironobu, Itoh Arata, Watanabe Yasuhiro, Nakajima Yuya, Saisho Yoshifumi, Irie Junichiro, Meguro Shu, Itoh Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Newly developed type 1 diabetes after coronavirus disease 2019 vaccination: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	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) 10.1111/jdi.13757	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 Irie Junichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Circadian Clock, Sleep, and Diet	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 intechopen	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) 10.5772/intechopen.100421	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 4
2. 論文標題 肥満・やせと腸内細菌	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 老年内科	6. 最初と最後の頁 531 ~ 538
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 15
2. 論文標題 腸内環境と睡眠	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 睡眠医療	6. 最初と最後の頁 477～482
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 大友佑介，入江潤一郎	4. 巻 54
2. 論文標題 糖尿病における腸内細菌とその治療応用	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 207-214
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 14
2. 論文標題 腸内環境と糖尿病	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 月刊糖尿病	6. 最初と最後の頁 74～81
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 中島裕也，入江潤一郎，伊藤裕	4. 巻 41
2. 論文標題 腸内細菌叢と睡眠 生活習慣・腸内環境と睡眠の相互作用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Progress in Medicine	6. 最初と最後の頁 1201～1206
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13件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 1件）

1．発表者名 入江潤一郎，木村郁夫，伊藤裕
2．発表標題 腸内細菌代謝産物と加齢関連疾患
3．学会等名 第23回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4．発表年 2023年

1．発表者名 Junichiro Irie, Shu Wakino, Hiroshi Itoh
2．発表標題 Intestinal microbiota in the pathophysiology of CKD and diabetes.
3．学会等名 The International Workshop on Dietary Therapy for Chronic Kidney Disease（招待講演）（国際学会）
4．発表年 2023年

1．発表者名 入江潤一郎
2．発表標題 腸内細菌からみた病態栄養
3．学会等名 第 27 回日本病態栄養学会年次学術集会（招待講演）
4．発表年 2024年

1．発表者名 入江潤一郎、後藤伸子、喜田素子、伊藤裕
2．発表標題 生活習慣の可視化と肥満症のデジタル管理
3．学会等名 第44回日本肥満学会学術集会（招待講演）
4．発表年 2023年

1．発表者名 入江潤一郎，伊藤裕
2．発表標題 心臓と腸管、肝臓を繋ぐ腸内細菌の意義
3．学会等名 第27回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4．発表年 2023年

1．発表者名 入江潤一郎，木村郁夫，伊藤裕
2．発表標題 腸内細菌代謝産物と加齢関連疾患
3．学会等名 第23回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4．発表年 2023年

1．発表者名 入江潤一郎、伊藤裕
2．発表標題 臨床医が知っておくべき糖尿病の基礎 糖尿病と腸内細菌叢
3．学会等名 第57回 糖尿病学の進歩（招待講演）
4．発表年 2023年

1．発表者名 入江潤一郎、木村郁夫、伊藤裕
2．発表標題 2型糖尿病における腸内細菌叢
3．学会等名 第44回日本臨床栄養学会総会・第43回日本臨床栄養協会総会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 入江潤一郎，伊藤裕
2．発表標題 糖尿病・メタボリックシンドロームにおける腸内細菌
3．学会等名 第56回糖尿病学の進歩（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 宮本潤基，入江潤一郎，伊藤裕，木村郁夫
2．発表標題 食由来腸内細菌代謝物の脂肪酸受容体を介したエネルギー代謝調節
3．学会等名 第42回日本肥満学会学術集会
4．発表年 2022年

1．発表者名 山口慎太郎，三石正憲，中島裕也，伊藤新，税所芳史，入江潤一郎，田中正巳，目黒周，伊藤裕
2．発表標題 肥満2型糖尿病患者への妊娠を視野に入れた糖尿病教育・治療の難しさを痛感した1例
3．学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4．発表年 2021年

1．発表者名 茂木源治，中島裕也，稲石淳，市橋洋輔，伊藤新，税所芳史，入江潤一郎，目黒周，石井智弘，田中正巳，伊藤裕
2．発表標題 2型糖尿病様の病態を示したMODY3の1例
3．学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4．発表年 2021年

1．発表者名 岩原彰秀，伊藤新，杉山和俊，税所芳史，中島裕也，入江潤一郎，目黒周，田中正巳，伊藤裕
2．発表標題 術後のSGLT2阻害薬内服再開を契機に発症した糖尿病性ケトアシドーシスの1例
3．学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4．発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1．著者名 入江潤一郎（細井雅之編）	4．発行年 2023年
2．出版社 メディカ出版	5．総ページ数 318
3．書名 糖尿病教室ハイパースライド（分担章：第3章 糖尿病の自律神経障害）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

慶應義塾大学医学部 腎臓・内分泌代謝 免疫・腸管代謝グループ https://keio-emn.jp/research/group6/ 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 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
---------	---------