

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09884

研究課題名(和文) 抗肥満ホルモンFGF21の中枢神経を介した作用機構の解明

研究課題名(英文) The mechanism of anti-obesity hormone FGF21 via central nervous system

研究代表者

西山 充 (Nishiyama, Mitsuru)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究者番号：50315008

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：肥満症の増加は社会的な問題であり新規の治療薬開発が望まれている。Fibroblast growth factor 21 (FGF21) は抗肥満作用を持つホルモンであり、その作用機序は未解明であるが、視床下部の神経ペプチド Corticotropin-releasing hormone (CRH) を介する可能性が考えられる。本研究では FGF21作用経路において CRHの直接的な関与を示すには至らなかったが、いくつか興味深い視床下部遺伝子 (Acdb4, Glud1) の変化が認められた。FGF21中枢神経作用の全体像を解明するにはさらなる研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義
食欲調節に関わる中枢神経回路は複雑であり、種々の研究アプローチにより少しずつ解明していく必要がある。FGF21による抗肥満作用の発現についても、視床下部における様々な神経ペプチドや神経伝達物質が関与することが想定され、今回示された視床下部遺伝子の変化は全体のごく一部と考えられる。本研究成果をさらに発展させることにより、FGF21中枢神経作用の解明、および、有用な肥満治療薬の開発につなげていきたいと考えている。

研究成果の概要(英文)：The increase in obesity is a social problem and the development of new therapeutic agents is desired. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) has anti-obesity effects and may mediate the hypothalamic neuropeptide corticotropin-releasing hormone (CRH). This study investigated the mechanism of FGF21 action. Although the present study did not demonstrate the direct involvement of CRH in the FGF21 mechanism of action, several interesting hypothalamic gene (Acdb4, Glud1) alterations were observed. Further studies are needed to elucidate the full picture of FGF21 central nervous system actions.

研究分野：内分泌学

キーワード：肥満 食欲調節 視床下部 FGF21 CRH

1. 研究開始当初の背景

肥満を背景として発症する糖尿病、高血圧、心血管疾患の増加は社会問題化しており、肥満治療薬の開発は重要な課題である。Fibroblast growth factor (FGF) は細胞間シグナル因子であるが、そのひとつ FGF21 は肥満症を改善する作用を持つことから注目されている。FGF21 の投与により、インスリン感受性改善、中性脂肪減少、白色脂肪の褐色化などの効果が得られる。FGF21 は主に肝臓より分泌されるが、中枢神経への移行が確認されており、FGF21 受容体 (FGFR1c, Klotho) は中枢にも発現する。また中枢神経特異的 Klotho 欠損マウスでは FGF21 効果が減弱することより、中枢を介した作用経路の存在が考えられる。近年、FGF21 の中枢神経への作用機序を理解する上で、視床下部 Corticotropin-releasing hormone (CRH) の重要性が認識されており、FGF21 による視床下部 CRH 発現促進 (Liang Q, *et al.*, Diabetes 2014) 野生型マウスにおいて FGF21 による交感神経活性化が CRH 拮抗剤により消失すること (Owen BM, *et al.*, Cell Metab 2014) などが示されている。しかしながら、FGF21 の抗肥満作用発現に CRH を介する経路が必要であるか否かは不明である。

視床下部 CRH は視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 軸を制御しており、この系の最終産物として副腎よりグルココルチコイド (GC) が分泌される。申請者は HPA 軸と肥満の関連につき研究しており、絶食時の視床下部 CRH 発現促進機序 (Nishiyama M, *et al.*, Brain Res 2008) GC 過剰時における中枢神経および末梢臓器の病態 (Nakayama S, *et al.*, Endocr J 2011; Iwasaki Y, *et al.*, Mol Cell Endocrinol 2008) などを明らかにしてきた。視床下部 CRH 発現促進により、HPA 軸亢進による GC 増加、および、交感神経活性化作用が見られるが、FGF21 による抗肥満作用発現のためには後者を必要とする可能性がある。

我々は FGF21 抗肥満作用における CRH の関与を検討するため、CRH 欠損を伴う肥満モデルの樹立に取り組んできた。CRH 欠損マウス (CRH-KO) は食欲や体重に明らかな異常は見られないが、高脂肪食負荷により肥満を誘導することができた。一方、ob/ob マウスはレプチン (脂肪細胞由来の食欲抑制ホルモン) 欠損により著明な肥満を呈することが知られているが、我々は ob/ob と CRH-KO の交配により得られたダブルノックアウト (DKO) マウスの表現型を解析した。DKO マウスは ob/ob と比較して有意な体重減少が見られるものの、高度な肥満は保持されていた。これらのマウスは CRH 欠損を伴うユニークな肥満モデルと考えられる。前述のように、FGF21 の抗肥満作用は視床下部 CRH を介する可能性が示されているものの、この中枢経路が FGF21 作用発現に必要なか否かは不明である。今回の研究では、我々の見出した「CRH 欠損肥満マウス」：食餌性肥満誘導 CRH-KO マウス および DKO マウスを用いて、この点を明らかにする。

さらに本研究では、FGF21 シグナルが CRH 発現誘導に至る経路を明らかにするとともに、FGF21 が CRH 以外の標的分子を介して抗肥満作用を示す可能性を探索する。近年、食欲調節機構は徐々に明らかにされてきているが、視床下部における神経回路の解明は容易ではなく、多様なアプローチによる研究が必要である。FGF21 シグナル伝達機構として ERK1/2 および CREB リン酸化を介する経路が指摘されている。これを利用して、FGF21 シグナルにより惹起される pCREB 結合遺伝子を Chromatin immunoprecipitation-sequencing (ChIP-Seq) 法を用いて探索する。ChIP-Seq は特異的蛋白 (本研究では pCREB) が結合する遺伝子を次世代シーケンサーにより解析する技術である。この方法により FGF21 シグナルにより惹起される pCREB 結合遺伝子を網羅的に探索することにより、FGF21 新規標的遺伝子を明らかにする。

2. 研究の目的

本研究の目的は、FGF21 の抗肥満作用発現に視床下部 CRH を介する経路が必要か否かを明らかにすることである。さらに、ChIP-Seq 法により視床下部における FGF21 標的遺伝子を明らかにする。中枢神経を介した FGF21 作用機構を解明するために、研究期間内に以下のことを明らかにする。

FGF21 の抗肥満作用発現における視床下部 CRH の役割の解明

- 食餌性肥満を誘導した CRH 欠損マウスに対する FGF21 の効果を解析する。
- レプチン・CRH ダブルノックアウトマウスに対する FGF21 の効果を解析する。
- これらの結果を解析して、FGF21 の効果発現に視床下部 CRH が必要か否かを解明する。

FGF21 による視床下部 CRH 発現調節機構の解明

- In vivo, in vitro の系により、FGF21 の CRH 遺伝子調節機構を明らかにする。
- 視床下部における FGF21 の新規標的遺伝子の解明
- FGF21 シグナルにより惹起される pCREB 結合遺伝子を ChIP-Seq 法により探索する。
- FGF21 新規標的遺伝子の発現部位および発現調節を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) FGF21 の抗肥満作用発現における視床下部 CRH の役割の解明

(1-1) 食餌性肥満を誘導した CRH 欠損マウスに対する FGF21 持続投与効果の解析

野生型、CRH-KO+飲水中生理的コルチコステロン (CORT, 10 μ g/mL) 補充の 2 群 (雄性、

各 n=32) を通常飼料または高脂肪食 (35%脂肪) にて 4 週間飼育する。浸透圧ミニポンプを用いて FGF21 (0.8mg/kg 体重/日) または対照を 2 週間投与して、体重・摂食量に対する効果を解析する。FGF21 投与開始 9-12 日後に、糖代謝評価 (ブドウ糖負荷試験: 2g/kg 体重、インスリン負荷試験: 0.7U/kg 体重) および基礎代謝率測定 (呼吸代謝測定) を行う。FGF21 投与 2 週間後に安楽死させて、脂肪重量測定、各臓器 (視床下部、肝臓、脂肪) および血液を採取する。下記のように各臓器の遺伝子発現解析 (リアルタイム PCR) および血中ホルモン測定を行い、肥満に対する FGF21 の効果が CRH 欠損により変化するか否かを解析する。

(1-2) レプチン・CRH ダブルノックアウトマウスに対する FGF21 持続投与効果の解析

野生型、ob/ob、レプチン・CRH ダブルノックアウト (DKO)、DKO+飲水中 CORT 補充の 4 群 (雄性、各 n=16) に対して、実験(1-1)同様に FGF21 または対照を 2 週間投与して、体重・摂食量への効果を解析する。FGF21 投与開始 9-12 日後、(1-1) 同様に糖代謝評価、基礎代謝測定を行い、FGF21 投与 2 週間後に各臓器 (視床下部、肝臓、脂肪) 血液を採取する。(1-1) 同様の項目を各臓器において解析、肥満に対する FGF21 の効果が CRH 欠損により変化するか否かを解析する。

(2) FGF21 による視床下部 CRH 発現調節機構の解明

(2-1) FGF21 単回投与による CRH 遺伝子発現調節の解析

C57BL/6 マウスに対して FGF21 (1.0mg/kg 体重) または対照の腹腔内投与を行い、経時的 (15, 30, 60, 120 分後: 各 n=12) に大脳を採取する。視床下部室傍核の CRH hnRNA (mRNA 前駆体)、CRH mRNA および前初期遺伝子 c-fos mRNA の発現を *in situ* hybridization 法により解析する。本検討により、FGF21 が直接的に CRH 遺伝子発現を調節するか否かを明らかにする。

(2-2) FGF21 による CRH 遺伝子発現調節機構の解明

FGF21 シグナル伝達機構として、ERK1/2 および CREB リン酸化を介する経路が指摘されており、*in vitro* 系により CRH 発現調節機構の詳細を解析する。視床下部細胞株 (4B) を用いて、FGF21 による CRH 転写調節機構、特に転写調節領域における cAMP responsive element (CRE) の必要性について解析する (deletion analysis, mutagenesis)。さらに Gel-shift assay および ChIP assay を用いて CRH 転写調節領域への pCREB 結合につき解析する。

(3) FGF21 作用発現に関連する新規視床下部遺伝子の解明

(3-1) ChIP-Seq による FGF21 標的遺伝子の探索

野生型、CRH-KO+飲水中 CORT 補充の 2 群 (雄性、各 n=16) に対して実験 (1-1) 同様に FGF21 または対照を 2 週間投与した上で、大脳を採取して凍結保存する。クライオスタットを用いて、大脳組織より 240 μ m 冠状断切片を作成、さらに鋭利なメスにより室傍核 (CRH 高発現部位) および視交叉上核 (Klotho 高発現部位) を含む視床下部組織を正確に切離す。得られた視床下部組織由来 DNA を対象として、次世代シーケンサーによる pCREB 抗体特異的な Chromatin immunoprecipitation-sequencing (ChIP-Seq) を実施することにより、FGF21 シグナル下流において pCREB が結合する遺伝子を探索する。

FGF21 投与により、野生型、CRH-KO の双方で検出されるものは、FGF21 CRH 経路に依存しない FGF21 標的遺伝子と考えられる。また野生型にて検出され、CRH-KO では検出されないものは、FGF21 CRH 経路の下流にある CRH 標的遺伝子の可能性が考えられる。

(3-2) FGF21 標的遺伝子発現部位の解析 / FGF21 標的遺伝子発現調節の解析 (*in vivo*)

FGF21 標的遺伝子のマウス視床下部における発現部位を解析する (*in situ* hybridization)。また野生型マウスに FGF21 を投与して、FGF21 標的遺伝子の発現調節を解析する (リアルタイム PCR)。

(3-3) FGF21 標的遺伝子発現調節の解析 (*in vitro*)

視床下部細胞株 (4B) を用いた実験系により、FGF21 添加による FGF21 標的遺伝子の発現調節を解析する (プロモーターアッセイ、ウエスタンブロット)。

4. 研究成果

(1) FGF21 の抗肥満作用発現における視床下部 CRH の役割の解明

上記方法による解析を予定していたが、ob/ob マウスと CRH 欠損マウスの交配によるレプチン・CRH ダブルノックアウトマウスの繁殖に難渋した。人工授精による繁殖を試みたものの、最終的に研究可能な個体数の確保ができなかった。食餌性肥満を誘導した CRH 欠損マウス、および、レプチン・CRH ダブルノックアウトマウス はいずれもユニークな肥満モデルであり、(FGF21 を含めた) 肥満惹起に関連する分子が CRH 神経回路を必要とするか否かを解明するのに有用な動物モデルと考えられる。今後これらの動物モデルを用いた解析を行い、発信できるよう努力したい。

(2) FGF21 による視床下部 CRH 発現調節機構の解明

本研究実施途中で新型コロナウイルス感染拡大に直面して、予定していた基礎研究の実施が困難な状態となった。さらに自身の所属がこれまでの内科学教室 (内分泌代謝・腎臓内科) より保健管理センターに異動となり、研究環境が大きく変化したこともあり、予定していた解析を十分には実行できなかった。

(3) FGF21 作用発現に関連する新規視床下部遺伝子の解明

C57BL/6 マウスに対して FGF21 (1.0mg/kg 体重) または対照の腹腔内投与を行い、視床下部トランスクリプトーム解析を行った。当初は Chromatin immunoprecipitation-sequencing (ChIP-Seq)

による FGF21 標的遺伝子の解析を予定していたが、採取した検体の処理が困難であったために、RNA sequencing (RNA-Seq) 受託解析を実施した。FGF21 により増加または減少がみられた視床下部遺伝子を示す (表 1)。

(表 1) FGF21 投与により増加または減少するマウス視床下部遺伝子

増加する遺伝子	<p>Arhgef33 (Rho guanine nucleotide exchange factor 33) Acbd4 (Acyl-CoA binding domain containing 4) Slc35b2 (Solute carrier family 35 member B2) Cox4l1 (Cytochrome C oxidase subunit 4l1) Tns2 (Tensin 2) ; Grn (Granulin precursor) ; Lmf2 (Lipase maturation factor 2) Ssx2ip (SSX family member 2 interacting protein) Podxl2 (Podocalyxin like 2) ; Cep170 (Centrosomal protein 170) Fam131a (Family with sequence similarity 131 member A) Arl5b (ADP ribosylation factor like GTPase 5b) Auh (AU RNA binding methylglutaconyl-CoA hydratase) Ube2j2 (Ubiquitin conjugating enzyme E2 J2) Fgfr1 (Fibroblast growth factor receptor 1) Fgfr2 (Fibroblast growth factor receptor 2)</p>
減少する遺伝子	<p>Cog5 (Component of oligomeric golgi complex 5) Traf3ip2 (TRAF3 interacting protein 2) Atpaf2 (ATP synthase mitochondrial F1 complex assembly factor 2) Plppr3 (Phospholipid phosphatase related 3) Hnrnpk (Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K) Sdr39u1 (Short chain dehydrogenase/reductase family 39U member 1) Glud1 (Glutamate dehydrogenase 1) Lrrc24 (Leucine rich repeat containing 24) Ift57 (Intraflagellar transport 57)</p>

表 1 の結果は FGF21 の標的遺伝子を直接的に示すものではないが、いくつか興味深い遺伝子が含まれている。FGF21 受容体である *Fgfr1* の増加は FGF21 の投与による変化の可能性があるが、一方で *Klb* (Klotho beta) の変化はみられなかった。今回は FGF21 単回投与による解析結果であり、持続的な投与では異なる結果となる可能性がある。

ACBD7 (Acyl-CoA binding domain containing 7) 変異はヒト肥満と関連することが報告されている (Comuzzie AG, *et al.*, PLoS ONE 2012)。その後の解析により、ACBD7 はマウス視床下部食欲中枢(弓状核)において POMC (proopiomelanocortin) あるいは GABA 神経細胞に発現しており、さらに ACBD7 は NDN (nonadecaneuropeptide) と連動して食欲抑制作用を惹起することが示された (Lanfray D, *et al.*, eLife 2016; Lanfray D, *et al.*, Front Neurosci 2017)。今回の解析では *Acbd7* の変化は明確ではなかったが、*Acbd4* (Acyl-CoA binding domain containing 4) の増加が認められた (表 1)。ACBD4 と食欲調節の関連は未知であるが、FGF21 標的遺伝子である可能性もあり、さらなる解析が必要である。

グルタミン酸 (Glutamate) は食物中に含まれており「うまみ成分」としても知られているが、中枢神経における神経伝達物質としての役割を有している。視床下部における Glutamate および GABA は食欲調節に関わる神経伝達物質として知られており、前者は食欲促進、後者は食欲抑制作用を示す (Stanley BG, *et al.*, Physiol Behav 2011)。一方で、食事由来 Glutamate は血中への移行は少なく、中枢神経局所における Glutamate はグルタミン酸脱水素酵素 (Glutamate dehydrogenase) により生合成される。今回 FGF21 投与により減少する遺伝子のひとつとして *Glud1* (Glutamate dehydrogenase 1) が抽出されたが (表 1)、GLUD1 減少に伴う視床下部 Glutamate 合成低下が FGF21 による食欲抑制作用の発現に関与する可能性が示唆された。

これらの興味深い研究成果をもとに、抗肥満ホルモン FGF21 の中枢神経を介した作用機構の解明をさらに進めていきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nishiyama Mitsuru, Iwasaki Yasumasa, Makino Shinya	4. 巻 163
2. 論文標題 Animal Models of Cushing's Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqac173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqac173	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 Nishiyama Mitsuru, Iwasaki Yasumasa, Nakayama Shuichi, Okazaki Mizuho, Taguchi Takafumi, Tsuda Masayuki, Makino Shinya, Fujimoto Shimpei, Terada Yoshio	4. 巻 183
2. 論文標題 Tissue-specific regulation of 11 hydroxysteroid dehydrogenase type-1 mRNA expressions in Cushing's syndrome mouse model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Steroids	6. 最初と最後の頁 109021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.steroids.2022.109021	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 Fukuhara Noriaki, Nishiyama Mitsuru, Iwasaki Yasumasa	4. 巻 14
2. 論文標題 Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14153604	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 Aoyama N, Nishiyama M, Namba H, Ikeuchi M, Fujimoto S, Terada Y	4. 巻 116
2. 論文標題 Tumor-induced osteomalacia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 QJM: An International Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 78 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/qjmed/hcac219	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 Kadowaki Yuji, Nishiyama Mitsuru, Nakamura Makoto, Morisaka Hiroyuki, Fujimoto Shimpei, Terada Yoshio, Kojima Kensuke	4. 巻 6
2. 論文標題 Adult-onset Langerhans cell histiocytosis changing CNS lesion from pituitary to suprasellar extension	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports	6. 最初と最後の頁 2022:22-0232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EDM-22-0232	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 Nishiyama M, Karashima T, Iwasaki Y, Terada Y, Fujimoto S	4. 巻 12
2. 論文標題 Unilateral adrenalectomy partially improved hyperglycemia in a patient with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 480-484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-021-00503-8	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 西山 充	4. 巻 5092
2. 論文標題 中枢性尿崩症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 42-43
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 西山 充	4. 巻 5093
2. 論文標題 抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 (SIADH)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 43-44
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 西山 充、岩崎泰正	4. 巻 2
2. 論文標題 高齢者の副腎機能低下症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 老年内科	6. 最初と最後の頁 132-137
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 西山 充、岩崎泰正	4. 巻 78
2. 論文標題 非機能性下垂体腺腫	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 140-145
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 Zhang Z, Sugiura Y, Mune T, Nishiyama M, Terada Y, Mukai K, Nishimoto K	4. 巻 28
2. 論文標題 Immunohistochemistry for aldosterone synthase CYP11B2 and matrix-assisted laser desorption ionization imaging mass spectrometry for in-situ aldosterone detection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Opin Nephrol Hypertens	6. 最初と最後の頁 105-112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MNH.0000000000000487.	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 Makino S, Hirose S, Kakutani M, Fujiwara M, Nishiyama M, Terada Y, Ninomiya H	4. 巻 44
2. 論文標題 Association between nighttime sleep duration, midday naps and glycemic levels in Japanese patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sleep Med	6. 最初と最後の頁 4-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sleep.2017.11.1124	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 Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivolello R, Yu Y, Witek P, Boscaro M, Salvatori R, Yamada M, Tauchmanova L, Roughton M, Ravichandran S, Petersenn S, Biller BMK, Newell-Price J, Pasireotide G2304 Study Group (Nishiyama M, et al.)	4. 巻 6
2. 論文標題 Efficacy and safety of once monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lancet Diabetes Endocrinol	6. 最初と最後の頁 17-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2213-8587(17)30326-1	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 -

〔学会発表〕 計40件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 西山 充
2. 発表標題 全身性疾患に伴う下垂体病変の診断
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 天野絵梨、西山 充、青山夏希、船越生吾、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 クッシング症候群における血中Agouti関連蛋白濃度の解析
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江口智浩、青山夏希、船越生吾、岡崎瑞穂、田口崇文、西山 充、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 クッシング病の代謝異常に対してオシロドロスタットが有用であった1例
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西山 充
2. 発表標題 下垂体機能低下症の治療（教育講演）
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西山 充
2. 発表標題 クッシング病の診断
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西山 充
2. 発表標題 下垂体疾患の薬物治療
3. 学会等名 第22回日本内分泌学会四国支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西山 充
2. 発表標題 成人成長ホルモン分泌不全症Update
3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝Update（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青山夏希、西山 充、船越生吾、岡崎瑞穂、田口崇文、荒木まり子、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 プロラクチノーマを合併したアロマトーゼ過剰症の1例
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 船越生吾、西山 充、青山夏希、岡崎瑞穂、田口崇文、藤本新平、寺田典生、椎名 隆、宇高恵子
2. 発表標題 PD1抗体によりACTH分泌低下症をきたした症例のHLA解析
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西山 充、深田修司、菱沼 昭、中山修一、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 地域集積性サイログロブリン異常症の臨床像解析
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大高泰幸、西山 充、刑部有紀、青山夏希、船越生吾、岡崎瑞穂、田口崇文、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 低K血症の精査により診断に至った17 水酸化酵素欠損症の1例
3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安田早佑里、岡崎瑞穂、西山 充、船越生吾、田口崇文、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 肝腫瘤として発見された副腎遺残腫瘍の1例
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 天野絵梨、西山 充、船越生吾、安田早佑里、岡崎瑞穂、田口崇文、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬により下垂体機能低下症をきたした14例の解析
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡崎瑞穂、西山 充、田口崇文、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 原発性アルドステロン症におけるエサキセレノンの有用性について
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門脇祐治、西山 充、青山夏希、船越生吾、岡崎瑞穂、田口崇文、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 中枢性尿崩症にて発症したLangerhans細胞組織球症の1例
3. 学会等名 第31回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青山夏希、船越生吾、西山 充、岡崎瑞穂、田口崇文、山田正三、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 下垂体生検にて診断されたIgG4関連下垂体炎の1例
3. 学会等名 第31回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西山 充
2. 発表標題 下垂体ラトケ嚢胞の病態と治療内分泌障害とステロイド治療の可能性
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 檀尾 岳、西山 充、橋本大輔、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、福田 仁、上羽哲也、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 性腺機能低下症にて発症したラトケ嚢胞の1例
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 門脇祐治、西山 充、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬により下垂体機能低下症をきたした8症例の解析
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安田早佑里、西山 充、橋本大輔、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、杉本健樹、上羽哲也、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 視力障害にて発症した転移性下垂体腫瘍の1例
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本博隆、西山 充、橋本大輔、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、山西伴明、辛島 尚、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 当院における原発性アルドステロン症に対する治療効果の解析
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青山夏希、西山 充、岡崎瑞穂、田口崇文、南場寛文、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 FDG-PETが局在診断に有用であった腫瘍性骨軟化症の1例
3. 学会等名 第30回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安田早佑里、天野絵梨、西山 充、岡崎瑞穂、田口崇文、辛島 尚、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 増大する副腎腫瘍として発見された副腎出血の2例
3. 学会等名 第30回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mitsuru Nishiyama, Shuichi Nakayama, Yasumasa Iwasaki, Shinpei Fujimoto, Yoshio Terada
2. 発表標題 Effect of Glucocorticoid on Agouti-related Protein Deficient Mice.
3. 学会等名 21th European Congress of Endocrinology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西山 充
2. 発表標題 Update下垂体
3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝Update (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中山修一、西山 充、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 AgRP欠損マウスに対するグルココルチコイド投与の効果
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 天野絵梨、西山 充、中山修一、岡崎瑞穂、田口崇文、辛島 尚、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 ペムプロリズマブにより続発性副腎皮質機能低下症をきたした一例
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本大輔、西山 充、中山修一、岡崎瑞穂、田口崇文、上羽哲也、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 術前にラトケ嚢胞との鑑別が困難であった頭蓋咽頭腫の一例
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保沙羅、中山修一、岡崎瑞穂、田口崇文、西山 充、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 ヒドロコルチゾン補充により改善した自己免疫性下垂体炎の一例
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡崎瑞穂、西山 充、中山修一、田口崇文、岩崎泰正、兵頭政光、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 原発性アルドステロン症における手術後の血圧改善余地因子についての検討
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 門脇祐治、西山 充、中山修一、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 抗PD-1抗体により下垂体機能低下症をきたした7症例の解析
3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本大輔、岡崎瑞穂、西山 充、中山修一、田口崇文、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 右副腎静脈より採血困難であった原発性アルドステロン症の2例
3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 檀尾 岳、西山 充、猪谷哲司、中山修一、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 新規FGFR1変異を伴う低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の1例
3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國則誠宏、猪谷哲司、堀野太郎、谷口義典、西山 充、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 SLEにより著明な高TG血症をきたした1例
3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mitsuru Nishiyama, Shuichi Nakayama, Yasumasa Iwasaki, Shinpei Fujimoto, Yoshio Terada
2. 発表標題 Glucocorticoid Positively Regulate Agouti-related Protein Gene
3. 学会等名 20th European Congress of Endocrinology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizuho Okazaki, Mitsuru Nishiyama, Shogo Funakoshi, Yoshihisa Matsumura, Shinpei Fujimoto, Yoshio Terada
2. 発表標題 A Case of Hypopituitarism due to Acute Invasive Fungal Rhinosinuitis
3. 学会等名 20th European Congress of Endocrinology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daisuke Hashimoto, Shuichi Nakayama, Mitsuru Nishiyama, Shinpei Fujimoto, Yoshio Terada
2. 発表標題 A Case of Anaplastic Thyroid Carcinoma Complicated with Thyrotoxicosis
3. 学会等名 20th European Congress of Endocrinology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西山 充
2. 発表標題 術後の水バランス異常の病態と対処
3. 学会等名 第28回日本間脳下垂体腫瘍学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 綿貫 裕、西山 充、岩崎泰正、中山修一、岡崎瑞穂、田口崇文、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 クッシング症候群におけるGDF15分泌動態の解析
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山修一、西山 充、岡崎瑞穂、田口崇文、綿貫 裕、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生
2. 発表標題 サブクリニカルクッシング症候群の診断におけるDHEA-S比の有用性の検討
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計10件

1. 著者名 西山 充、他多数	4. 発行年 2023年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 479
3. 書名 内分泌代謝・糖尿病 内科領域専門医研修ガイドブック	

1. 著者名 西山 充、他多数	4. 発行年 2021年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 511
3. 書名 代謝・内分泌疾患 診療指針2021-2022	

1. 著者名 西山 充、他多数	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 315
3. 書名 下垂体疾患診療マニュアル 改訂第3版	

1. 著者名 西山 充、他多数	4. 発行年 2020年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 1099
3. 書名 臨床検査ガイド	

1. 著者名 西山 充、他多数	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 1123
3. 書名 検査値を読む 2020	

1. 著者名 西山 充、他多数	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 395
3. 書名 遺伝性甲状腺疾患のすべて	

1. 著者名 西山 充、他多数	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 3000
3. 書名 内科学書 改訂第9版	

1. 著者名 西山 充、他多数	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 326
3. 書名 甲状腺疾患診療のテキスト	

1. 著者名 西山 充、他多数	4. 発行年 2018年
2. 出版社 西村書店	5. 総ページ数 573
3. 書名 新しい薬理学	

1. 著者名 西山 充、他多数	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 763
3. 書名 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	津田 雅之 (Tsuda Masayuki) (90406182)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・教授 (16401)	

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
---------	---------