

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08502

研究課題名(和文) インスリンの肝直接作用と脳・脂肪組織を介した間接作用による血糖降下機序の解明

研究課題名(英文) Direct and Indirect Effects of Insulin on Target Tissues to Decrease Glucose

研究代表者

小野 啓 (Ono, Hiraku)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：10570616

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：インスリンとブドウ糖は複数の臓器におけるシグナルにより個体のホメオスタシスを維持しているがその詳細は不明である。インスリン標的組織においてインスリン作用や糖代謝を減弱、あるいは増強させて影響を評価する実験を様々な実験系を用いて行った。インスリン拮抗分子FoxO1を脂肪組織で恒常的に活性化させると、Aktのリン酸化増強を介してブドウ糖取り込みと脂肪合成を増強する一方、DNA合成などの細胞増殖作用は増強せず、脂肪組織でのFoxO1活性化が腫瘍形成の危険なく糖代謝を改善させることが明らかとなった。また、SGLT2阻害薬を脳室投与すると摂食亢進を来とし、中枢SGLT2の摂食調節への関与が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病や肥満の根治療法は未だ発見されておらず、これはインスリンが糖代謝をつかさどる仕組みや、体重が一定に維持される仕組みが未解明であるからに他ならない。本研究で見出された、脂肪組織でFoxO1を活性化させると腫瘍化のリスクなく糖代謝が改善することや、脳SGLT2が摂食調節に関与しているという知見は、新たな糖尿病や肥満の治療法を発見できる糸口になりうる成果と考えている。

研究成果の概要(英文)：Insulin and glucose are maintaining metabolic homeostasis of whole body via their signals in multiple target organs, while the precise mechanisms are unclear. We performed artificial bidirectional interventions on insulin/glucose signaling in their target tissues. Transcriptional factor FoxO1 generally antagonizes insulin signaling, because insulin inhibits its transcriptional activity. In contrast, we found that constitutive activation of FoxO1 in adipocytes rather enhances glucose uptake and lipogenesis without enhancing cell proliferation, suggesting that FoxO1 activation in adipose tissue is able to improve metabolism without a risk of tumorigenesis. Moreover, we found an inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) in the central nervous system enhances food intake, suggesting that central SGLT2 has a role to sense glucose in the brain to regulate food intake.

研究分野：肥満，糖尿病，代謝

キーワード：インスリン ブドウ糖 肥満 摂食

1. 研究開始当初の背景

インスリンは血糖値を低下させるホルモンであるが、個体においてどの臓器にどのような仕組みでインスリンが作用し、その総和、あるいはその相互作用の結果として血糖値が低下するのかは本質的に未解明である。インスリンは肝臓のブドウ糖産生を抑制し、脂肪・筋肉のブドウ糖取り込みを増強させることによりその総和として血糖を低下させると考えられているものの、肝・脂肪・筋肉それぞれ単独組織のインスリン受容体を欠損させても高血糖が見られないことから、複数の臓器におけるインスリン作用が共同して血糖の調節に関与していると考えられる。さらに、インスリンやブドウ糖が中枢神経に作用して摂食を調節し、その結果として体重の調節に関与していることが知られているが、その分子的機序の詳細も不明である。一方で、新しい糖尿病薬であるナトリウム-ブドウ糖共輸送単体阻害薬は血糖値を低下させるのみならず糖尿病患者の予後を改善することで注目されているが、食欲を亢進させる作用も認められ、この機序の解明が望まれている。

2. 研究の目的

本研究ではインスリン標的臓器である肝臓、筋肉、脂肪組織および中枢神経において、それぞれのインスリン作用を強制的に強めたり、あるいは弱めたりすることでそれぞれの臓器のインスリン情報伝達に関与する要素がどのように変化し、それが個体の糖代謝にどのように影響するか。また、中枢神経を介した食欲調節にインスリンや糖代謝がどのようにかわり、その標的分子にはどのようなものがあるかを解明することを目的とした。特に、脂肪組織でインスリン拮抗作用を持つ転写因子 FoxO1 を活性化した際に脂肪組織での代謝作用と細胞増殖作用がどのように変化するか、中枢神経においてブドウ糖輸送単体が食欲調節にどのように関与しているかについて、培養細胞と実験動物を用いて詳細に検討を行なった。

3. 研究の方法

インスリンはその受容体を活性化し、インスリン受容体基質、PI3 キナーゼの活性化を介して Akt を活性化する。Akt は FoxO1 をリン酸化することによりその転写活性を抑制する。インスリン刺激のない状況では、肝臓では FoxO1 が G6Pase や PEPCK といった糖新生の律速酵素の転写を増強することによりブドウ糖産生を行っているが、インスリンは Akt を介して FoxO1 を非活性化することにより肝糖産生を抑制する。このインスリン拮抗因子 FoxO1 の脂肪組織における役割を調べるため、Akt によるリン酸化部位をアラニン置換してリン酸化されないようにした恒常活性化変異体 FoxO1-AAA、および C 端のトランス活性化部位を欠損した競合阻害型変異体 FoxO1²⁵⁶ を脂肪細胞に強制発現させ、インスリン情報伝達や糖代謝に及ぼす効果を調べた。また、中枢神経における糖輸送単体の役割を解明するため、ナトリウム-ブドウ糖共輸送単体 SGLT2 の阻害薬をラット脳室に注入し、摂食や体重に対する効果を調べた。

4. 研究成果

FoxO1 を活性化すると Akt のリン酸化が増強するという現象が既に他の細胞種では報告されているが、脂肪細胞においても認められ、すなわち Akt と FoxO1 はネガティブフィードバック環を形成していた。脂肪細胞で FoxO1 を活性化すると、Akt のリン酸化のみならず、脂肪細胞のブドウ糖取り込み能も増強することを発見した。また、脂肪合成能についてもインスリンを模倣して増強させる効果を認めた。このことは、少なくとも肝臓では糖産生律速酵素の転写増強を介してインスリン抵抗性を担う分子として知られる FoxO1 が、脂肪組織においては逆にインスリン様の作用を引き起こすことを示しており、この分子が臓器によって全く逆の役割を担っている可能性が示唆された。一方で、糖・脂質代謝と同様にインスリンの持つ重要な作用である DNA 合成能については、脂肪細胞において FoxO1 を活性化すると逆に抑制された。このことから、選択的に脂肪で FoxO1 を活性化させると、腫瘍増殖に関する経路は減弱、糖・脂質代謝は増強され、癌化のリスクなく代謝を改善させる可能性が示唆された。一方で、予想に反し FoxO1²⁵⁶ は FoxO1-AAA と同様に Akt の 2 箇所部位のリン酸化を増強させた。インスリン作用において FoxO1-AAA とは異なり、インスリン非刺激下で DNA 合成(196%, P<0.01)を有意に増加させた。本研究結果は 2020 年の米国糖尿病学会年次学術集会でポスター発表し、さらに 2021 年の米国糖尿病学会年次学術集会では口演による発表に採択され、発表予定である。

これと並行して、糖尿病の合併症予後を改善させる SGLT2 阻害薬の脳における作用の研究を

行い、SGLT2 阻害薬が中枢神経に働いて摂食亢進作用をもたらすこと、これに視床下部外側野の AMPK リン酸化が関与することを見出した。さらには、SGLT2 阻害薬と同様に血糖効果作用のみならず糖尿病患者の長期予後を改善する GLP1 受容体作動薬を全身投与すると、SGLT2 阻害薬の中枢投与で見られた摂食亢進作用を打ち消すことができることを見出し、論文発表した（文献 1；本研究課題番号の記載あり）。また、視床下部におけるインスリンの摂食抑制および糖代謝改善作用が、肥満や過食によって障害される、いわゆる視床下部インスリン抵抗性の分子機序について、英文総説を発表した（文献 9；本研究課題番号の記載あり）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Takeda Kenji, Ono Hiraku, Ishikawa Ko, Ohno Tomohiro, Kumagai Jin, Ochiai Hidetoshi, Matumoto Ai, Yokoh Hidetaka, Maezawa Yoshiro, Yokote Koutaro	4. 巻 9
2. 論文標題 Central administration of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors increases food intake involving adenosine monophosphate-activated protein kinase phosphorylation in the lateral hypothalamus in healthy rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e002104 ~ e002104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2020-002104	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 Nakatsu Yusuke, Yamamoto Takeshi, Okumura Mizuki, Ishii Tetsuhiro, Kanamoto Mayu, Naito Miki, Nakanishi Mikako, Aoyama Shunya, Matsunaga Yasuka, Kushiyama Akifumi, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Ono Hiraku, Asano Tomoichiro	4. 巻 115
2. 論文標題 Prolyl isomerase Pin1 interacts with adipose triglyceride lipase and negatively controls both its expression and lipolysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolism	6. 最初と最後の頁 154459 ~ 154459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metabol.2020.154459	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 Minamizuka Takuya, Kobayashi Junji, Tada Hayato, Miyashita Kazuya, Koshizaka Masaya, Maezawa Yoshiro, Ono Hiraku, Yokote Koutaro	4. 巻 510
2. 論文標題 Detailed analysis of lipolytic enzymes in a Japanese woman of familial lipoprotein lipase deficiency ? Effects of pemafibrate treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 216 ~ 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2020.07.031	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 Nakatsu Yusuke, Yamamoto Takeshi, Ueda Koji, Ono Hiraku, Inoue Masa-Ki, Matsunaga Yasuka, Kushiyama Akifumi, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Matsubara Akio, Asano Tomoichiro	4. 巻 470
2. 論文標題 Prolyl isomerase Pin1 in metabolic reprogramming of cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 106 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2019.10.043	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 Inoue Masa-Ki, Nakatsu Yusuke, Yamamotoy Takeshi, Hasei Shun, Kanamoto Mayu, Naitou Miki, Matsunaga Yasuka, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Ono Hiraku, Kushiyama Akifumi, Asano Tomoichiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Pin1 Plays Essential Roles in NASH Development by Modulating Multiple Target Proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1545 ~ 1545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8121545	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 Mizuno Yu, Yamamotoy Takeshi, Nakatsu Yusuke, Ueda Koji, Matsunaga Yasuka, Inoue Masa-Ki, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Ono Hiraku, Kikuchi Takako, Takahashi Masahiro, Morii Kenichi, Sasaki Kensuke, Masaki Takao, Asano Tomoichiro, Kushiyama Akifumi	4. 巻 20
2. 論文標題 Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Exerts an Anti-Inflammatory Action and Protects against Diabetic Nephropathy Development in KK-Ay Obese Diabetic Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4680 ~ 4680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20194680	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 Inoue Masa-Ki, Matsunaga Yasuka, Nakatsu Yusuke, Yamamotoy Takeshi, Ueda Koji, Kushiyama Akifumi, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Ono Hiraku, Iwashita Misaki, Sano Tomomi, Nishimura Fusanori, Morii Kenichi, Sasaki Kensuke, Masaki Takao, Asano Tomoichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Possible involvement of normalized Pin1 expression level and AMPK activation in the molecular mechanisms underlying renal protective effects of SGLT2 inhibitors in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetology & Metabolic Syndrome	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13098-019-0454-6	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 中野香名, 野本尚子, 小野啓, 横手幸太郎	4. 巻 135
2. 論文標題 肥満症の栄養管理	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床栄養臨時増刊号高齢者の栄養管理パーフェクトガイド	6. 最初と最後の頁 506-512
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 Ono Hiraku	4. 巻 20
2. 論文標題 Molecular Mechanisms of Hypothalamic Insulin Resistance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1317 ~ 1317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20061317	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 Ueda Koji, Nakatsu Yusuke, Yamamotoya Takeshi, Ono Hiraku, Inoue Yuki, Inoue Masa-Ki, Mizuno Yu, Matsunaga Yasuka, Kushiya Akifumi, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Takahashi Shin-Ichiro, Matsubara Akio, Asano Tomoichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Prolyl isomerase Pin1 binds to and stabilizes acetyl CoA carboxylase 1 protein, thereby supporting cancer cell proliferation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 1637-1648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26691	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 Kurita Kenichi, Ishikawa Ko, Takeda Kenji, Fujimoto Masanori, Ono Hiraku, Kumagai Jin, Inoue Hiromi, Yokoh Hidetaka, Yokote Koutaro	4. 巻 9
2. 論文標題 CXCL12-CXCR4 pathway activates brown adipocytes and induces insulin resistance in CXCR4-deficient mice under high-fat diet	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-42127-8	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 Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Ueda K, Inoue MK, Mizuno Y, Nakanishi M, Sano T, Yamawaki Y, Kushiya A, Sakoda H, Fujishiro M, Ryo A, Ono H, Minamino T, Takahashi SI, Ohno H, Yoneda M, Takahashi K, Ishihara H, Katagiri H, Nishimura F, Kanematsu T, Yamada T, Asano T	4. 巻 26
2. 論文標題 Prolyl Isomerase Pin1 Suppresses Thermogenic Programs in Adipocytes by Promoting Degradation of Transcriptional Co-activator PRDM16	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 3221-3230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.02.066	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 Inoue Masa-Ki, Yamamotoya Takeshi, Nakatsu Yusuke, Ueda Koji, Inoue Yuki, Matsunaga Yasuka, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Ono Hiraku, Morii Kenichi, Sasaki Kensuke, Masaki Takao, Suzuki Yusuke, Asano Tomoichiro, Kushiyama Akifumi	4. 巻 19
2. 論文標題 The Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Suppresses the Progression of IgA Nephropathy, Possibly via Its Anti-Inflammatory and Anti-Fibrotic Effects in the gddY Mouse Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3967 ~ 3967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19123967	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 Nakatsu Yusuke, Matsunaga Yasuka, Ueda Koji, Yamamotoya Takeshi, Inoue Yuki, Inoue Masa-ki, Mizuno Yu, Kushiyama Akifumi, Ono Hiraku, Fujishiro Midori, Ito Hisanaka, Okabe Takayoshi, Asano Tomoichiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Development of Pin1 inhibitors and their potential as therapeutic agents	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/0929867325666181105120911	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 Okubo Hirofumi, Nakatsu Yusuke, Kushiyama Akifumi, Yamamotoya Takeshi, Matsunaga Yasuka, Inoue Masa-ki, Fujishiro Midori, Sakoda Hideaki, Ohno Haruya, Yoneda Masayasu, Ono Hiraku, Asano Tomoichiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Gut Microbiota as a Therapeutic Target for Metabolic Disorders	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 984 ~ 1001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/0929867324666171009121702	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 小野 啓	4. 巻 35
2. 論文標題 12年にわたる内科的治療にて治療効果が不十分であり肥満外科手術を施行した2型糖尿病の症例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 304-308
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 小野 啓	4. 巻 123
2. 論文標題 高度肥満を認める1型糖尿病の患者	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床雑誌内科 診療力を上げる！症例問題集	6. 最初と最後の頁 999-1000
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15件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 横手幸太郎, 小野啓, Wharton Sean, Birkenfeld Andreas L, McGowan Barbara, Carson Charlotte G, Jepsen Cecilie H, Endahl Lars, Pedersen Sue D
2. 発表標題 肥満症治療のためのセマグルチド投与に伴う体重減少と嘔気について
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野啓, 野本尚子, 岩立康男, 横手幸太郎
2. 発表標題 腹壁蜂窩織炎の治療後, LSGにて減量を得るも余剰皮膚切除後に皮膚創離開と感染により創傷治癒遅延が生じた一例
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤愛, 小野啓, 落合英俊, 大野友寛, 武田健治, 熊谷仁, 林愛子, 横手 幸太郎
2. 発表標題 運動による減量に乏しい経過からKlinefelter症候群の診断に至った高度肥満症の一例
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林愛子, 前澤善朗, 前田祐香里, 越坂理也, 北原綾, 小野啓, 林秀樹, 横手幸太郎
2. 発表標題 当院肥満外来通院1年間における内科的治療の減量効果
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野啓
2. 発表標題 内科治療の現状と今後
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野友寛, 小野啓, 濱野陽彩, 佐藤愛, 落合英俊, 武田健治, 熊谷仁, 横尾英孝, 前澤善朗, 藤代緑, 片桐秀樹, 浅野知一郎, 横手幸太郎
2. 発表標題 脂肪細胞におけるFoxO1-Aktフィードバック機構の機序と役割
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 榎山暁史, 小川克彦, 渡邊健太郎, 江頭富士子, 岡本真由美, 村瀬貴代, 中村敬志, 赤利精悟, 迫田秀之, 小野啓, 山本屋武, 中津祐介, 浅野知一郎, 石原寿光
2. 発表標題 2型糖尿病を対象としたプリン体代謝関連物質の血管合併症発症および進展に対する影響の研究(続報)
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomohiro Ohno, Hiraku Ono, Koutaro Yokote
2. 発表標題 Mechanisms and Roles of FoxO1-Akt Negative Feedback Pathway in Adipocytes
3. 学会等名 American Diabetes Association 80th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野友寛、小野啓、浜野陽彩、武田健治、藤城緑、前澤善朗、片桐秀樹、浅野知一郎、横手幸太郎
2. 発表標題 脂肪細胞におけるFoxO1-Aktフィードバック機構の機序と役割
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤愛、小野啓、北原綾、松本淳子、林愛子、横手幸太郎
2. 発表標題 高度肥満症患者における性格や過食症状、不安・うつ尺度について
3. 学会等名 第40回日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会合同学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野友寛、小野啓、横手幸太郎
2. 発表標題 脂肪細胞におけるFoxO1-Aktフィードバック機構の機序と役割
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大野友寛, 小野啓, 濱野陽彩, 武田武治, 栗田健市, 藤城緑, 石川耕, 前澤善朗, 片桐秀樹, 浅野知一郎, 横手幸太郎
2. 発表標題 肝臓および脂肪組織におけるFoxO1-Aktフィードバック機構の機序と役割
3. 学会等名 第55回臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野 啓
2. 発表標題 高度肥満症専門外来における治療法の選択と予後；千葉大学におけるチーム医療
3. 学会等名 第39回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野 啓
2. 発表標題 県民公開シンポジウム「メタボで何が悪い!？」
3. 学会等名 千葉県医師会医学会第19回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大野 友寛, 小野 啓, 濱野 陽彩, 武田 健治, 藤城 緑, 石川 耕, 前澤 善朗, 片桐 秀樹, 浅野 知一郎, 横手 幸太郎
2. 発表標題 脂肪組織におけるFoxO1-Aktフィードバック機構の機序と役割
3. 学会等名 第23回アディポサイエンス・シンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 小野啓 (分担執筆)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2192
3. 書名 今日の治療指針 2021年版	

1. 著者名 佐藤愛, 小野啓, 横手幸太郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 1060
3. 書名 日常診療に活かす診療ガイドラインUPDATE 肥満症 pp413-418	

1. 著者名 門脇孝, 津下一代, 永井良三, 多田羅浩三, 西沢均, 下村伊一郎, 小野啓, 横手幸太郎, 崔仁哲, 磯博康, 鈴木隆雄, 鈴木亮, 佐藤大, 加藤秀樹, 南学正臣, 三浦克之, 高本偉碩, 寺本民生, 岡村友教, 宮本恵宏, 中川詩織, 安田宜成, 和田隆志, 小久保喜弘, 峰松一夫, 川崎良, 中山健夫, 杉田由加里, 武見ゆかり, 林英美, 中田由夫, 中村正和, 他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 328
3. 書名 第三期 特定健診・特定保健指導ガイド	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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