

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（特設分野研究）

研究期間：2018～2021

課題番号：18KT0017

研究課題名（和文）エネルギー代謝ネットワーク異常による疾患の分子基盤解明

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular basis of the diseases caused by abnormalities in networks of energy metabolism

研究代表者

田中 廣壽（Tanaka, Hirotoshi）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特別招聘教授

研究者番号：00171794

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,300,000円

研究成果の概要（和文）：個体のエネルギー代謝や体組成は多くの要素・調節系の複雑な連関によって制御され、その様式は個体の状況によっても変動する。このような代謝の複雑系は、肥満や糖尿病、サルコペニアの病態においても重要と考え、その理解を目指して、複数の代謝変容モデルマウスにおける数理解析と分子生物学的検証を進めた。肥満での体内の過剰な脂肪蓄積の一部が、骨格筋のグルココルチコイドシグナルおよびその制御下で生じる高インスリン血症により誘導されること、また、加齢早期のサルコペニア変化には筋線維移行を伴う筋力低下があり、個体の代謝を調節する栄養学的介入がその防止に有効であることを見出した。かかる生体の仕組みには、性差を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満や加齢のマウスモデルの解析を通じて、個体の代謝システムの規則性を創る本質的な因子の同定が進むとともに、代謝システムが状況に応じて変容すること、個体背景によって異なること、についての理解が進んだ。本研究で志向した複雑系解析と分子生物学の融合という手法の有用性も明らかとなった。エネルギー代謝に関わる各種の病態（肥満、加齢、糖尿病、脂肪肝、筋萎縮など）の新しい予防法および治療法の開発、とくに個別化医療の実現にも貢献する知見が得られたと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The systemic energy metabolism and body composition are controlled by many factors and regulatory systems, and the manner varies depending on the individual's condition. We considered that such a complex metabolic system is also important in the pathophysiology of obesity, diabetes, and sarcopenia. In this study, we conducted mathematical analyses and molecular biological verification in multiple metabolic model mice. The first of our findings is that excessive fat accumulation in obesity is partly via glucocorticoid signaling in skeletal muscle and related hyperinsulinemia. Second, age-associated early sarcopenic changes involved muscle weakness, and a nutritional intervention that regulates individual's metabolism effectively prevented it. Third, sex differences are found in such mechanisms in muscle-regulated fat accumulation and age-associated early sarcopenic changes.

研究分野：エネルギー代謝

キーワード：複雑系 代謝 グルココルチコイド受容体 臓器連関 肥満 サルコペニア 骨格筋 性差

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

個体の恒常性維持には内外の環境変化への適応が必須である。個体レベルのエネルギー代謝も、栄養状態や身体活動状況など様々な変化に応じて柔軟に変化し、恒常性維持の一翼を担うが、その仕組みの根底には、「多様な環境変化に応じて、各エネルギー貯蔵臓器が、エネルギーを特定の分子形態で適切量を貯蔵する仕組み」が存在することは自明である。各エネルギー貯蔵臓器は、全身のエネルギー需要を感知して、臓器連携のもとに、常にエネルギー出納を質的量的に制御しているといえる。しかし、その根源的重要性にもかかわらず、この臓器別エネルギー貯蔵制御機構の十分な理解は得られておらず、さらに、エネルギー代謝の異常に関わる疾患や病態（肥満や糖尿病、サルコペニアなど）における意義も未解明である。

研究代表者は、グルココルチコイド (GC) が生体の恒常性維持に必須であること、GC は蛋白質分解 (異化) 作用を有すること、に着目し、蛋白質の主要貯蔵庫である骨格筋における GC の蛋白質分解作用の意義を究明した。 GC 作用の基盤が核内レセプター型転写因子 GC 受容体 (GR) の下流にあるトランスクリプトームの変容であることを明らかにした (図 1, *Cell Metab.* 2011;13:170)。さらに、骨格筋特異的 GR 欠損マウス (GRmKO マウス) では、骨格筋蛋白質量増大 (筋肥大) を呈し、骨格筋蛋白質は生理的にもエネルギー代謝ネットワークの構成要素であることを見出した。ここで、同マウスでは、骨格筋蛋白質分解に由来するアラニン (Ala) の血中濃度が低下するが、空腹時血糖値は維持され、このとき Ala 低下を感知した肝臓において FGF21 発現が亢進し、脂肪組織の脂肪分解が促進していた。すなわち、エネルギー代謝には、エネルギー基質やホルモンなど複雑な因子のネットワークのもとで自発的に秩序を形成し、GRmKO マウスというエネルギー貯蔵の変容のもとでも恒常性を維持しているものと考えられた (図 2, *Nat Commun.* 2015;6:6693)。しかも、GRmKO マウスでは脂肪組織が縮小していることから、かかる秩序形成はエネルギー貯蔵の空間的変容と密接に関連し、少なくとも遺伝子発現、蛋白質、代謝産物の階層によって制御されていることが示唆された。たとえば、各臓器のトランスクリプトームの annotation から、骨格筋ではユビキチン-プロテアソームとオートファジー経路、アミノ酸代謝、肝臓では Ala-グルコース回路と飢餓応答経路、そして脂肪組織ではリパーゼなどの脂肪分解経路が主に変動していた。以上から、エネルギー貯蔵を各臓器が固有の動きを介して、しかも遺伝子発現～蛋白質～代謝産物の各階層内及び階層間、そして臓器間のネットワークを形成して制御しており、その制御機構解明には、複雑系解析が必須と考えた。

2. 研究の目的

研究代表者が独自に開発した体組成変容モデルである GRmKO およびそれを利用して発見した臓器連携機構を足がかりとして、分子生物学と数理科学の有機的結合によって、個体のエネルギー代謝・エネルギー貯蔵機構の秩序形成メカニズムの同定を目指した。とくに、肥満、生活習慣病、加齢・サルコペニアなどの疾患における代謝の複雑系としての振舞いを明らかにすること、そして、エネルギー代謝ネットワークを標的とした疾患の合理的な予測と予防および治療戦略の創成に寄与する知見を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

エネルギー貯蔵変容モデルである GRmKO を用いながら、各種代謝攪乱条件下 (体組成に様々な変容をきたす条件、すなわち GC 慢性投与や ob/ob などによる肥満誘導、加齢性変化など) でのデータの取得を行った。体組成、そのほか各種代謝学的データ (摂餌量、血中ホルモン濃度、血中代謝物濃度など)、各種臓器および血漿のマルチオミクスデータ (骨格筋、脂肪組織、肝臓のトランスクリプトーム、メタボロームを含む)を採取した。

次に、代謝学的データとオミクスデータについて、各種の数理統計学的手法による関連解析やモデル構築を行い、エネルギー代謝の鍵となるパラメーター・ネットワーク候補を絞り込んだ。数理解析は、研究分担者の井元との密な連携のもとで進めた。

このような解析を通じてエネルギー代謝調節機構への関連が示唆された因子については、補充・阻害などによる分子生物学的検証をおこなった。検証を繰り返し、ときに結果を数理解析にフィードバックしながら、エネルギー代謝の根源的機構の同定、代謝システムの全容解明を目指した。随時、得られた知見を別な系・疾患モデルで再評価した。

図1 骨格筋におけるグルココルチコイド (GC) による異化の制御

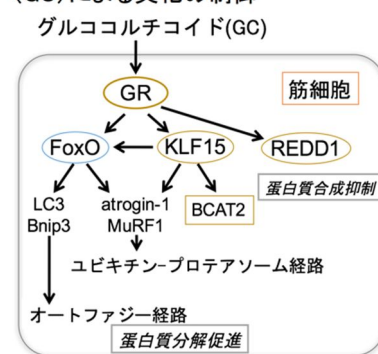
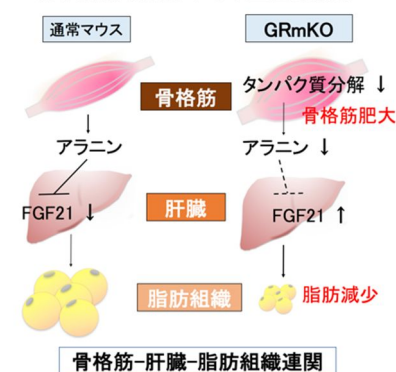


図2 骨格筋GRを介したエネルギー貯蔵調節機構 (非疾患誘導条件下での生理的機構)



4. 研究成果

(1) 研究の主な成果

新型コロナウイルス感染症の蔓延にともなう様々な制限により進捗に遅れが生じたが、当初予定の3年間の研究期間を1年延長することで、概ね当初の研究目的を達成することができた。

個体の代謝の解析基盤の確立

個体のエネルギー代謝の複雑系を解明するべく、まずは個体の代謝状態を捉える手法の開拓に取り組んだ。個体の空間的特徴(全身の骨格筋量や脂肪組織量、その分布様式など)を時間的変化とともに評価するべく、マイクロCTによる画像評価を取り入れた。それらの情報を血液生化学データや解剖時所見と組み合わせることで、代謝を個体レベルで定量的にとらえるとともに、諸臓器の代謝指標間の相関解析も容易となった(*Endocr J.* 2020;67:21)。

肥満モデルにおける成果(図3)

かかる解析基盤をもとに、本研究において主眼となるエネルギー貯蔵機構の秩序形成の鍵因子の同定を目指した。そのためには、代謝システムに攪乱を与えたときの変化を観察することが有用と考え、体組成を大きく変えながら肥満を誘導するモデルとしてGC慢性投与(飲水としてコルチコステロン溶液を投与)を採用した。解析には、雄性マウスを用いた。かかる解析から見てきたのは、たとえば同じ骨格筋でも、他臓器の代謝と強く連関する骨格筋(腓腹筋など)と、連関しない骨格筋(ヒラメ筋など)が存在することなど、臓器同士の多対多関係に潜む規則性であった。脂肪組織重量、肝臓における脂肪含有量、血漿の中性脂肪濃度などと強く連関したのは、GC感受性の高いType 2B線維の豊富な骨格筋の指標であった。このことは、骨格筋へのGC作用(GRを介した作用)が、遠隔臓器の代謝と密接に関わる可能性を示唆した(*Endocr J.* 2020;67:21)。

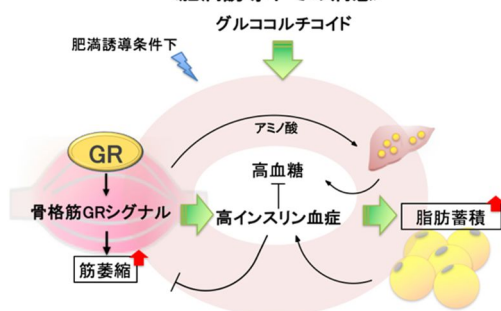
そこで次に、上記GC投与モデルにおける骨格筋GC作用の意義を追究するため、GRmKOマウスおよびコントロールマウス(GRf/f)における臓器連関を調べた。すると、GRf/fで見られた諸臓器および血中代謝物の指標間の正あるいは負の相関は、GRmKOにおいて多くが消失あるいは減弱したことから、代謝連関のハブとしての骨格筋GRの役割が示された。一方で、GRmKOにおいても相関関係が残る指標もあり、骨格筋GRを介さない臓器連関の存在も示唆された。さらに、骨格筋GRを介した慢性GC作用は、脂肪組織や肝臓における脂肪蓄積増加、血糖上昇、血中中性脂肪濃度上昇、血中インスリン濃度上昇などダイナミックな代謝変容をもたらすことがわかった。

そこで、骨格筋におけるGRを介した局所変化が多彩な全身変化をもたらす機序を探索した。まず生理的条件下で体組成を規定するAla-FGF21軸の意義を検討したところ、GC投与下のGRmKOとGRf/fとはAlaやFGF21の血中濃度に差異を認めず、体組成を規定するシステムの変容が示唆された。その詳細を諸臓器のマルチオミクスデータをもとにした数理解析で探索するなかで、GC投与に伴う脂肪組織や肝臓の代謝変化は、局所のGCシグナルの亢進のみならず、それに拮抗的あるいは協調的に作動するシグナルに基づいていることがわかった。観察された変化をもたらす上流因子を同定するべくin silicoでの解析を進めたところ、インスリンシグナルが鍵因子候補となり、骨格筋GR制御下に高インスリン血症が誘導されることが体組成変化を誘導する基盤となるとの仮説を導出した。

高インスリン血症の意義を分子生物学的に検証するべく、膵細胞を傷害することでインスリン分泌を低減させるストレプトゾトシン(STZ)を投与したのちにGC慢性投与を行い、代謝変化を調べた。STZは、その投与量の調節により、高インスリン血症の誘導は阻害するものの生理的な血中インスリン濃度は維持されるようにした。すると、STZ投与マウスではGC慢性投与に伴う脂肪蓄積は完全に消失した。一方で、肝重量増加で示される脂肪肝誘導は消失せず、高インスリン血症の意義が臓器ごとに異なることもわかった。また、STZ投与マウスではCORT誘導性の筋萎縮の増悪が見られたことから、骨格筋遺伝子発現解析およびin vitroでの検証を進めたところ、骨格筋インスリンシグナルが骨格筋GCシグナルに拮抗することを見出した。すなわち、骨格筋GRシグナル制御下に駆動される高インスリン血症は、とくに脂肪細胞において脂肪蓄積促進的に作用する一方、骨格筋に対してネガティブフィードバックをかけていることがわかった。肥満誘導のもとで体組成が変容する際の秩序は、骨格筋GRと血中インスリンによる精緻な制御機構を基盤とすることが明らかとなった(論文投稿中)。

最後に、全身的なGCシグナル亢進を伴わないモデルで、肥満における骨格筋GRの意義を検証した。ob/ob,GRmKOマウスを作出して代謝を調べたところ、7週齢の雄性マウスにおいて、ob/ob,GRf/fと比べて脂肪蓄積の低減は認めないものの、骨格筋量がわずかに増大し、高インスリン血症の是正、耐糖能の改善を認めた。さらに8週齢以降ではob/ob,GRmKOは体重増加が低減したことから、早期の高インスリン血症の是正が体重増加抑止に寄与したと考えられた。生理的CORT濃度でも、骨格筋GRシグナルを起点として肥満・代謝異常を誘導する方向で変化が生じたことは、一般的な肥満においても骨格筋GRが病態に関わっている可能性を示している。興味深いことに、このob/obの骨格筋において、GRの代表的な標的遺伝子である*Foxo3a*, *Trim63*,

図3 骨格筋GRを介したエネルギー貯蔵変容の機序
<肥満誘導下での病態>



Fbxo32 の発現は明らかな増加は認めず、骨格筋 GR シグナルの亢進は指摘できなかった。すなわち、骨格筋局所での遺伝子発現変化からは、骨格筋 GR が個体の代謝システムの挙動に与える影響が予測困難であり、まさに個体システムが複雑系であることを示していた。今回、GC 慢性投与という体組成を大きく変容させる系(システムを攪乱させる系)での詳細な解析をおこなったことで、ob/ob の肥満モデルでも意義を有するネットワーク(骨格筋 GR を介した高インスリン血症の誘導と肥満促進)を同定できた(論文投稿中)。

加齢モデルにおける成果(図4)

6, 18, 24 月齢の雄性 C57Bl/6J マウスを用いて、加齢に伴う骨格筋の変化を個体の代謝変化に留意しながら解析した。まず骨格筋における重要な変化として、6 から 18 月齢へかけて、骨格筋量(重量)は変化しないものの、筋力(握力)の低下を認めた。24 月齢においては、骨格筋量も低下していた。ヒトの加齢に伴うサルコペニアにおいても筋力低下が筋量低下に先行することが知られており、18 月齢のマウスにおいて早期のサルコペニア変化が観察可能であることがわかった(以下、6, 18, 24 月齢マウスをそれぞれ、adult, aging, aged とする)。また、脂肪組織重量について、adult から aging および aged へかけて増大傾向を認め、肝重量について、adult から aged にかけての変化は明らかではなかったが aged では肝重量の増大(組織学的には脂肪肝)を認めた。したがって、個体の加齢変化は、骨格筋、脂肪組織、肝臓の代謝変化が、様々な時相で種々の変化を生じながら、そしておそらく関連しながら進行すると考えられた。

このような複雑系を解き明かすべく、次に、adult から aging にかけての骨格筋変化のマルチオミクス解析を進めた結果、発現変動を示した遺伝子として速筋-遅筋の筋線維タイプ移行に関わるものが集積していることがわかった。実際、筋線維タイプを染め分ける免疫組織染色を施行したところ、adult から aging にかけて、Type 1, 2A 線維の線維数および割合の増加と、Type 2B 線維の線維数および割合の低下が認められた(速筋から遅筋への筋線維移行を認めた)。Type 2B 線維は瞬発的な力の生成に関わることから、adult から aging へかけての筋力低下は、筋線維タイプが移行することに由来すると考えられた。興味深いことに、一般に遅筋で優位な発現が見られる脂肪酸代謝関連遺伝子については、上記線維移行にもかかわらず、aging での発現増加を認めなかった。このことから、個体が早期の加齢変化にさらされたとき、代謝に関わる様々なシグナルが骨格筋に入力、クロストークし、それらの総和として骨格筋の特性が規定される可能性が示唆された(*Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;320:E346)。

続いて、このような複雑系への人為的介入が可能であるかを検証した。すなわち、栄養学的/薬理的に個体システムに介入することで、骨格筋の早期サルコペニア変化を是正することは可能であるか、を検討した。その結果、エイコサペンタエン酸(EPA)を 12 週間、aging マウスに混餌投与すると、筋力が有意に増強することを見出した。ここで、EPA 投与は、筋重量を変化させずに筋力を増強させ、加齢に伴う速筋から遅筋への筋線維移行を一部抑制したことが組織学的に確認された。このことはトランスクリプトームレベルでも支持され、EPA は速筋に特徴的な遺伝子(*Tnni2, Tnnt3, Tnnc2, Actn3* など)の発現を増強する一方で、遅筋に特徴的な遺伝子(*Tnni1, Tnnt2, Tnnc1, Actn2*, ミトコンドリア遺伝子など)の発現を低下させていた。EPA は多彩な生理活性作用を発揮することが知られており、おそらく全身様々な臓器に影響を与え、その変化の複合が、加齢に伴う骨格筋トランスクリプトーム変化に拮抗する形で現れると考えられた。実際、EPA 投与群ではインスリン感受性がよく(非投与群と比べて HOMA-IR が低値)、全身的な代謝変化は明らかであった。このように、代謝物(EPA)が個体の代謝の複雑系に与える影響について、その直接的な作用点が不明確であったとしても、オミクス解析を含む数理解析と分子生物学的手法とを通じて生体システムの変化を明らかにすることで、鍵因子(筋線維移行)の抽出とその意義の検証が可能であることが示された(*Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;320:E346)。

一方、adult から aged にかけての変化について GRmKO マウスを用いて検討したところ、GRf/f マウスと比較し、GRmKO では加齢誘導性の脂肪組織増大や脂肪肝誘導が低減された(骨格筋重量の減少については、ほぼ同等であった)(論文投稿中)。このことは、加齢に伴う個体のエネルギー貯蔵変容の根底には、骨格筋を含む臓器連携があること、とくに骨格筋 GR シグナルの重要性を意味している。

性差に関する成果

個体の代謝システムを複雑系ととらえた場合、初期条件の違いによって、ある代謝攪乱要因を受けたときの結果が変容することが想定された。そこで、個体の代謝の複雑系としての振舞いを調べるため、上記(雄性マウスでの知見)の肥満における骨格筋 GR の意義、ならびに加齢における筋線維移行の意義に関して、基本的な初期条件の違いともいえる性の影響を検証した。

雌性マウスに対して 4 週間の GC 慢性投与を行うと肥満が誘導されたが、GRmKO での肥満は正不明瞭であり、血中インスリン濃度も GRf/f と同等であった。ob/ob, GRmKO マウスでも、ob/ob, GRf/f マウスと比べて有意な体重減少効果は得られなかった。このことから、雄性マウスで見られた骨格筋 GR を起点とした肥満誘導機構は、雌性マウスにおいては存在しないか、あるいは顕在化せず、病態形成機序に性差があることがわかった。そこで我々は、まず生理的条件下での骨格筋 GR シグナルの性差の解析に着手した。雄性マウスの骨格筋では、GR 制御下にコレステロールなどの脂質代謝に関わる遺伝子が強く発現すること、雌性マウスの骨格筋では、GR 制御下に

炎症反応や脂肪酸代謝に関する遺伝子が強く発現することなどを見出した (*Endocrin Res.* 2021;46:99)。現在、疾患誘導性条件のもとでの骨格筋の性差、ならびに個体の代謝変容への影響について、さらなる解析に取り組んでいる。

また、aging マウスについて、雌性マウスでは雄性マウスで見られた加齢に伴う速筋から遅筋への筋線維移行は、組織学的解析からもトランスクリプトーム解析からも示唆されなかった。また、12 週間の EPA 混餌投与による有意な筋力増強も得られなかった。そのため、個体の加齢性変化のなかで規定される骨格筋代謝変化には、性差があることがわかった。加齢性変化に対する性差医療の必要性が強く示唆された(図 4)。

(2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

本研究から、一見複雑で理解しがたい個体の代謝の振舞いが、骨格筋と他臓器との連関という秩序に基づいていることが示されるとともに、骨格筋 GR シグナルを共通起点とする機序であったとしても、その下流で体組成変容をもたらす機構は個体の状況によって異なること(生理的条件では Ala-FGF21 軸、肥満誘導条件では高インスリン血症の誘導)が明らかとなった。さらに、二つの肥満モデルから、異なる肥満モデルでも共通した体組成変容機構(骨格筋 GR シグナルで駆動される高インスリン血症)が機能することが明らかとなった。このように、個体の状態に応じて「変化する法則」と「維持される法則」とがあることを示した点は、状態に依存せずより普遍的な分子機構に価値を置いてきた分子生物学のある側面に、一石を投じるものであろう。

恒常性維持の本態には「代謝の可塑性」があり、生理的なエネルギー需要に応じて各臓器の代謝や臓器連携機構が変容することの重要性が注目されてきたが、その詳細説明は途上にある (*Cell Metab.* 2017;25:1027, *Cell.* 2022;185:419)。本研究は、生理的な変動を超えて疾患が誘導されるような大きな内的・外的変化を受けた際、臓器連携様式が変容することを示しており、疾患予防や治療における新しい視点を導入するものと考えられる。現在、様々な疾患において分子標的薬の開発が進んでいるが、今後は、むしろ標的分子が限定できないような生体システムに介入するという観点も重要であろう。そのようなアプローチは、加齢のように多因子が複雑に相互連関しながら進行する状態・病態においてはとくに有用である可能性があり、その実例として本研究において、マウスへの EPA 投与が個体の代謝の複雑系に介入することで早期のサルコペニアに治療的役割を發揮した点は、特筆すべきものと考えられる。

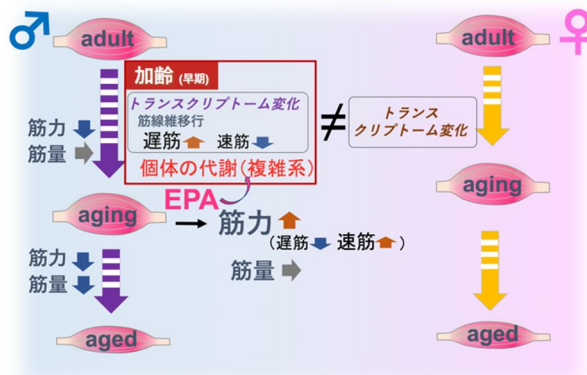
(3) 今後の展望

本研究結果は、骨格筋 GR シグナルで制御される生体変化を標的とした肥満および関連する代謝異常の予防・治療法の開発、さらにサルコペニアへの介入法開発の基盤を与えるものである。重要なことに、個体の代謝システムは、攪乱要因に対して性ごとに異なって反応することが明らかとなったことから、現在、その根源的機構の同定を目指している。

マウスにおいて今回見られた知見がヒトにおいてもあてはまるのかは、今後検証されるべき課題である。また、たとえば GC 慢性投与モデルは 4 週までの評価であったが、さらに長期の投与を行なった際には、多くの正負のフィードバック機構に基づくシステム変容が生じることが想定される。このような個体の代謝の理解を進めるには、複雑系解析と、分子生物学的手法を用いた要素還元的手法とを、引き続き相互に補完させることが必要だろう。

本研究で示した骨格筋 GR を含む個体システムと性差の知見に関連して、近年、間歇的な GC 投与が骨格筋代謝や機能に与える影響に性差があることが報告された (*J Clin Invest.* 2022;132:e149828)。また、タンパク質制限をおこなったときの生体反応をマルチオミクス解析で調べることで、性や遺伝背景ごとに代謝の差異があることが明らかとなった (*Cell Metab.* 2022;34:209)。このように、様々なモデルをもとに知見が蓄積されることで、恒常性維持機構および疾患理解が進むものと考えられる。一方で、個体間の代謝の多様性を的確に捉えて、内的・外的要因に対する個体ごとの変化・応答を予測することは、極めて挑戦的課題である。たとえば同一の栄養入力に対する代謝応答には個体差が極めて大きく (*Cell* 2015;163:1079)、生活習慣病治療法を例にとっても、画一的な治療の適用には限界があることは明白である。本研究成果をよい例として、今後の生物学は、個体システムの規則性を創る本質的な因子の同定を進めることにとどまらず、その意義を修飾する因子(たとえば性差)の理解を進めること、さらに、個体の状態を網羅的かつ的確に捉える手法の開発を通じて、新しい個別化医療を創成することに寄与するものと考えられる。

図4 加齢に伴う変化とEPAによる介入および性差



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15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 12件）

1. 著者名 Yamamoto Motohisa, Tanaka Hirotohi et al.	4. 巻 24
2. 論文標題 The differential diagnosis of IgG4-related disease based on machine learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-022-02752-7	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 Arakawa Akira, Iizuka Masaki, Matsuda Shunichi, Matsubara Erika, Yamazaki Hiroki, Yoshikawa Noritada, Tanaka Hirotohi, Yoshizawa Toshihiro	4. 巻 60
2. 論文標題 Aseptic Meningitis-retention Syndrome Associated with Tocilizumab in a Patient with Idiopathic Multicentric Castleman Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3995 ~ 3998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6938-20	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 Kabe Yasuaki, Koike Ikko, Yamamoto Tatsuya, Hirai Miwa, Kanai Ayaka, Furuhashi Ryogo, Tsugawa Hitoshi, Harada Erisa, Sugase Kenji, Hanadate Kazue, Yoshikawa Nobuji, Hayashi Hiroaki, Noda Masanori, Uchiyama Susumu, Yamazaki Hiroki, Tanaka Hirotohi, Kobayashi Takuya, Handa Hiroshi, Suematsu Makoto	4. 巻 13
2. 論文標題 Glycyrrhizin Derivatives Suppress Cancer Chemoresistance by Inhibiting Progesterone Receptor Membrane Component 1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3265 ~ 3265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13133265	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 Yoshikawa Noritada, Yamamoto Motohisa, Kuribara-Souta Akiko, Uehara Masaaki, Yamazaki Hiroki, Tanaka Hirotohi	4. 巻 67
2. 論文標題 Amino Acid Profile in 18 Patients with Rheumatic Diseases Treated with Glucocorticoids and BCAAs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 180 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.67.180	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 Yoshikawa Noritada, Oda Aya, Yamazaki Hiroki, Yamamoto Motohisa, Kuribara-Souta Akiko, Uehara Masaaki, Tanaka Hirotooshi	4. 巻 -
2. 論文標題 The Influence of Glucocorticoid Receptor on Sex Differences of Gene Expression Profile in Skeletal Muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Research	6. 最初と最後の頁 1~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07435800.2021.1884874	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 Yamazaki Hiroki, Nishimura Mayu, Uehara Masaaki, Kuribara-Souta Akiko, Yamamoto Motohisa, Yoshikawa Noritada, Morohashi Ken-Ichirou, Tanaka Hirotooshi	4. 巻 320
2. 論文標題 Eicosapentaenoic acid changes muscle transcriptome and intervenes in aging-related fiber type transition in male mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E346~E358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00184.2020	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 Furuhata Ryogo, Kabe Yasuaki, Kanai Ayaka, Sugiura Yuki, Tsugawa Hitoshi, Sugiyama Eiji, Hirai Miwa, Yamamoto Takehiro, Koike Ikko, Yoshikawa Noritada, Tanaka Hirotooshi, Koseki Masahiro, Nakae Jun, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Suematsu Makoto	4. 巻 3
2. 論文標題 Progesterone receptor membrane associated component 1 enhances obesity progression in mice by facilitating lipid accumulation in adipocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	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/s42003-020-01202-x	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 Yabe Hayato, Kamekura Ryuta, Yamamoto Motohisa, Murayama Kosuke, Kamiya Shiori, Ikegami Ippei, Shigehara Katsunori, Takaki Hiromi, Chiba Hirofumi, Takahashi Hiroki, Takano Kenichi, Takahashi Hiroki, Ichimiya Shingo	4. 巻 31
2. 論文標題 Cytotoxic Tph-like cells are involved in persistent tissue damage in IgG4-related disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 249~260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1719576	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 Uehara Masaaki, Yamazaki Hiroki, Yoshikawa Noritada, Kuribara-Souta Akiko, Tanaka Hirotohi	4. 巻 67
2. 論文標題 Correlation among body composition and metabolic regulation in a male mouse model of Cushing's syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 21 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endoerj.EJ19-0205	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 Yamamoto Motohisa, Takahashi Hiroki, Tanaka Hirotohi	4. 巻 19
2. 論文標題 Differences in clinical features of immunoglobulin G4 related disease between older and younger patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 564 ~ 565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13662	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 Kiuchi Zentaro et al.	4. 巻 33
2. 論文標題 GLCC11 is a novel protector against glucocorticoid induced apoptosis in T cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 7387 ~ 7402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201800344RR	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 Matsuhashi Tomohiro, Endo Jin, Katsumata Yoshinori, Yamamoto Tsunehisa, Shimizu Noriaki, Yoshikawa Noritada, Kataoka Masaharu, Isobe Sarasa, Moriyama Hidenori, Goto Shinichi, Fukuda Keiichi, Tanaka Hirotohi, Sano Motoaki	4. 巻 130
2. 論文標題 Pressure overload inhibits glucocorticoid receptor transcriptional activity in cardiomyocytes and promotes pathological cardiac hypertrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Molecular and Cellular Cardiology	6. 最初と最後の頁 122 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2019.03.019	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 Yamazaki Hiroki, Kushiya Akifumi, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Yamamoto Takeshi, Nakatsu Yusuke, Kikuchi Takako, Kaneko Sunao, Tanaka Hirotohi, Asano Tomoichiro	4. 巻 2018
2. 論文標題 Protective Effect of Sex Hormone-Binding Globulin against Metabolic Syndrome: In Vitro Evidence Showing Anti-Inflammatory and Lipolytic Effects on Adipocytes and Macrophages	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mediators of Inflammation	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/3062319	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 Anan Kotaro, Hino Shinjiro, Shimizu Noriaki, Sakamoto Akihisa, Nagaoka Katsuya, Takase Ryuta, Kohrogi Kensaku, Araki Hirotohi, Hino Yuko, Usuki Shingo, Oki Shinya, Tanaka Hirotohi, Nakamura Kimitoshi, Endo Fumio, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 46
2. 論文標題 LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 5441~5454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gky234	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 Usui Yuki, Kimura Yasumasa, Satoh Takeshi, Takemura Naoki, Ouchi Yasuo, Ohmiya Hiroko, Kobayashi Kyosuke, Suzuki Hiromi, Koyama Satomi, Hagiwara Satoko, Tanaka Hirotohi, Imoto Seiya, Eberl G?rard, Asami Yukio, Fujimoto Kosuke, Uematsu Satoshi	4. 巻 30
2. 論文標題 Effects of long-term intake of a yogurt fermented with Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus 2038 and Streptococcus thermophilus 1131 on mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 319~331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy035	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18件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Mizuki Yamada, Nodoka Ikegami, Hyunjun Gam, Yuriko Nishikawa, Akira Ishikawa, Akiko Funaki, Kayoko Kamemoto, Tomoka Matsuda, Hazuki Ogata, Hirotohi Tanaka, Hiroki Yamazaki, Mikako Sakamaki-Sunaga.
2. 発表標題 Effects of acute aerobic exercise on the lipid profiles in transgender men.
3. 学会等名 American College of Sports Medicine 69th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中廣壽、山崎広貴
2. 発表標題 グルココルチコイドとサルコペニア
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 田中廣壽
2. 発表標題 ステロイドの最新の話題
3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎広貴、上原昌晃、栗原明子、山本元久、平川泰子、加部泰明、未松誠、田中廣壽
2. 発表標題 肥満の病態における骨格筋グルココルチコイド受容体シグナルの役割
3. 学会等名 第7回日本筋学学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本元久、上原昌晃、山崎広貴、吉川賢忠、水島伊知郎、庄田宏文、吉藤元、川野充弘、高橋裕樹、藤尾圭志、田中廣壽
2. 発表標題 機械学習に基づくIgG4関連疾患の診断支援の試み
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田満月、池上和、甘賢俊、西川百合子、石川明良、舟喜晶子、亀本佳世子、松田知華、緒方はづき、田中廣壽、山崎広貴、須永美歌子
2. 発表標題 —過性有酸素運動がFTMの動脈スティフネスに与える影響
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中廣壽
2. 発表標題 骨格筋と多(他)臓器連関
3. 学会等名 第41回日本炎症再生医学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中廣壽
2. 発表標題 ステロイドホルモンの新たな作用
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 田中 廣壽
2. 発表標題 特別講演「ステロイドのエッセンス」
3. 学会等名 第30回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 廣壽
2. 発表標題 骨格筋サイエンスの新展開
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 廣壽
2. 発表標題 Glucocorticoid receptor today
3. 学会等名 The Fifth Symposium of the Korean Adrenal Gland and Endocrine Hypertension Study Group（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 廣壽
2. 発表標題 Novel aspects of glucocorticoid receptor in physiology; Lessons from skeletal muscle and heart
3. 学会等名 the Steroid Today 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 廣壽
2. 発表標題 リウマチ膠原病臨床と骨格筋のサイエンス
3. 学会等名 RA治療セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 廣壽
2. 発表標題 リウマチ膠原病臨床と骨格筋のサイエンス
3. 学会等名 RA治療セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 廣壽
2. 発表標題 免疫代謝内分泌に関わる臓器連関
3. 学会等名 免疫・代謝・内分泌アカデミアフォーラム2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 廣壽
2. 発表標題 Skeletal muscle glucocorticoid receptor and systemic energy metabolism
3. 学会等名 4th Congress on Steroid Research 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 廣壽
2. 発表標題 ステロイドによる筋萎縮の分子機構解明と臨床への橋渡し、そして骨格筋の新しい役割の解明へ
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 田中 廣壽
2. 発表標題 骨格筋と肥満
3. 学会等名 第16回肥満症カンファレンス(招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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	井元 清哉 (Imoto Seiya) (10345027)	東京大学・医科学研究所・教授 (12601)	

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