

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11639

研究課題名（和文）食事誘導性の大腸癌発症メカニズムの解明

研究課題名（英文）Bringing to light the mechanisms of onset of diet promoted colorectal cancer

研究代表者

岩部 美紀（Iwabu, Miki）

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：70392529

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：わが国の悪性新生物による死因は、全死因の28.5%を占め、大腸癌の死亡率は、男性で3位、女性で1位である。この大腸癌の発症・進展には食事などの環境因子が与える影響が非常に大きい。その詳細なメカニズムは未だ多くが明らかになっていない。本課題では、新たに作製した生理活性物質ISPP1の欠損マウスの解析を行い、ISPP1の発現・分泌低下を介した食事誘導性の大腸癌発症メカニズムの一部を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

激増する大腸癌の発症・進展の抑制は、医療費の面からも、活力ある高齢化社会の実現に向けて、行政上重要な課題である。数多くの疫学研究、また動物モデルを用いた実験によって、食事などの環境因子が大腸癌の発症・進展に関与していることが示されているにも関わらず、その詳細なメカニズムは未だ多くが明らかになっていない。本研究の成果は、分野の垣根を越えて学術上のインパクトを与え、学術的意義が高いと考えられる。さらに、画期的な食環境が提案でき、大腸癌予防医療・治療薬の開発の道を切り拓き、健康増進の寄与に加え、医療経済的にも貢献をもたらす可能性があり、社会的意義も高いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Malignant neoplasms or cancers account for 28.5% of all causes of death in Japan; of these, colorectal cancer (CRC) represents not only the third most common cause of death in men but also the most common cause of death in women. While environmental factors, such as diet, are known to have a massive impact on the onset/progression of CRC, the detailed mechanisms involved remain largely unknown. Through analysis of physiologically active substance ISPP1-deficient mice, a newly engineered, as well as through other relevant analyses, this research project has brought to light part of the mechanisms of onset of diet promoted CRC as it is mediated by a decrease in expression and secretion of ISPP1.

研究分野：代謝学

キーワード：大腸癌 腸内細菌叢 エピゲノム メタボローム

1. 研究開始当初の背景

わが国の死因の第 1 位である悪性新生物は、超高齢社会を背景に増加し続けており、厚生労働省の平成 28 年の人口動態統計の概況によると、悪性新生物による死因は全死因の 28.5% を占める。このうち、悪性新生物の死亡率を部位別に見ると、大腸は男性で 3 位、女性で 1 位であり、大腸癌は主要な癌の一つである。この大腸癌の発症・進展には、環境因子が与える影響が非常に大きいと考えられている。実際に、多くの疫学研究より、赤身肉および加工肉の過剰摂取が大腸癌の危険因子であることが明らかとなっており、これらの結果に基づき、世界保健機関は、赤身肉および加工肉の過剰摂取を控えるよう警告を出している。

しかしながら、数多くの疫学研究、また動物モデルを用いた実験によって、タンパク質の過剰摂取が大腸癌の発症・進展に関与していることが示されているにも関わらず、その詳細なメカニズムは未だ多くが明らかになっていない。

2. 研究の目的

わが国の悪性新生物による死因は、全死因の 28.5% を占め、大腸癌の死亡率は、男性で 3 位、女性で 1 位である。この大腸癌の発症・進展には食事などの環境因子が与える影響が非常に大きい、その詳細なメカニズムは未だ多くが明らかになっていない。これまでに、食事に含まれる栄養素の量的・質的变化が寿命に影響を与えること、およびその分子メカニズムを明らかにし (*Nature* 503:493, 2013) その後の解析により、高タンパク食の過剰摂取による大腸癌発症メカニズムとして、腸炎および大腸癌を抑制する生理活性物質 Intestinal Secretory Physiologically active Protein -1 (ISPP1) の同定に成功した (論文投稿準備中)。本課題では、(1) 高タンパク食による生理活性物質 ISPP1 の発現・分泌抑制メカニズムの解明、(2) ISPP1 の腸内細菌叢に与える影響の検討、(3) 組織特異的 ISPP1 欠損マウスを用いた大腸癌発症メカニズムの解明を目的とし、これまでに明らかにされていない食事誘導性の大腸癌発症メカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 高タンパク食による ISPP1 の発現・分泌抑制メカニズムの解明

食事に含まれる栄養素の量的・質的变化に伴い、全身の各臓器における遺伝子発現が変動すること、さらにそのメカニズムの一部にエピジェネティック制御が関与していることが国内外の研究により明らかになり注目されている (*Nature Reviews Endocrinology* 12: 441, 2016)。これまでの検討において、食事に含まれる栄養素の量的・質的变化により、腸上皮における ISPP1 の発現が増減すること、さらにはそのメカニズムとして、エピジェネティック制御が関与している可能性を見いだしている (未発表)。そこでまずは、*in vitro* の系において栄養素の変化によって起こる DNA のメチル化およびヒストンの化学的修飾について解析し、ISPP1 の発現調節メカニズムを解明する。また、*in vivo* の系でも DNA のメチル化およびヒストンの化学的修飾について解析し、高タンパク食による ISPP1 の発現制御メカニズムを明らかにする。さらに ISPP1 の発現を制御する規定因子を同定し、その因子がノックダウンされた系では、高タンパク食による ISPP1 の発現低下が起こらないことも確認する。また、高タンパク食の中で、どのようなアミノ酸もしくはアミノ酸群が関与しているのか、検討する。

(2) ISPP1 の腸内細菌叢に与える影響の検討

これまでの検討において、DSS の投与により ISPP1 欠損マウスは、腸炎の悪化により生存率が低下することが分かっているが、大変興味深いことにさらなる予備検討において、抗生物質の投与によってその生存率の低下がレスキューされることを見いだしている (未発表)。すなわち、ISPP1 は腸内細菌叢を変化させることにより、腸炎さらには大腸癌を抑制している可能性が示唆されている。そこで、次世代シーケンサーを用いて、ISPP1 欠損マウスの腸内細菌叢の変化を網羅的に解析し、腸炎さらには大腸癌の発症に関与する細菌叢を特定する。さらに、特定された細菌叢を無菌マウスに移植し、腸炎さらには大腸癌との因果関係を明らかにする。また、メタボローム解析を行い、ISPP1 欠損マウスの腸内容物の詳細な代謝産物の違いについても検証する。

(3) 組織特異的 ISPP1 欠損マウスを用いた大腸癌発症メカニズムの解明

これまでの検討において、ISPP1 は特に腸上皮に発現し、餌に含まれるタンパク質の割合の増加に伴って ISPP1 の腸での発現が低下し、腸内容物に含まれる ISPP1 の含有量も低下することが明らかになっている (未発表)。この腸内容物の変化に寄与する組織が腸上皮であるかどうかを検討するために、CRISPR/Cas9 システムを用いて ISPP1 の flox マウスを作製し、Vil1-Cre マウスとの掛け合わせにより腸上皮特異的 ISPP1 欠損マウスを作製する。一方で ISPP1 は免疫細胞でも発現し、抗炎症作用を有すること、さらに ISPP1 は DSS 誘導性大腸炎を抑制することが明らかになっていることから、Vav1-iCre マウスとの掛け合わせにより造血幹細胞特異的 ISPP1 欠損マウスも作製する。作製したそれぞれの組織特異的 ISPP1 欠損マウスを用いて、まずは次世代シーケンサーにより、腸内細菌叢の変化に寄与する臓器を特定する。また、腸上皮特異

的 ISPP1 欠損マウスおよび造血幹細胞特異的 ISPP1 欠損マウスに DSS および AOM を投与し、ISPP1 の腸炎および大腸癌抑制メカニズムを解明する。

最終的には、研究計画(1)-(3)によって得られた結果を統合し、高タンパク食によって発現・分泌が低下する ISPP1 の大腸癌抑制メカニズムの全容を解明する。

4. 研究成果

(1) 高タンパク食による ISPP1 の発現・分泌抑制メカニズムの解明

まず、栄養素の変化によって起こる DNA メチル化およびヒストンの化学的修飾等を解析し、ISPP1 の発現を制御する規定因子の同定を行った。その結果より、ISPP1 の発現を制御する規定因子の候補を同定し、それら規定因子をノックダウンした系を用い、発現解析を行った。さらに、高タンパク食による ISPP1 の発現パターンを検証し、ISPP1 の発現パターンが食事条件によって変化しうることを明らかにした(論文投稿中)。

(2) ISPP1 の腸内細菌叢に与える影響の検討

新規に作製した ISPP1 欠損マウスについて、解析十分な数の確保と各種食事条件を検討し、解析における最適条件を設定した。その後、次世代シーケンサーを用いた ISPP1 欠損マウスの腸内細菌叢の網羅的解析を実施した。さらに、リコンビナント ISPP1 の投与による腸内細菌叢の変化の解析に着手し、変化しうる腸内細菌叢の同定を行った。さらに、次世代シーケンサーを用いた ISPP1 欠損マウスの腸内細菌叢の網羅的解析を実施した。さらに、リコンビナント ISPP1 の投与による腸内細菌叢の変化について、解析を行った。ISPP1 の腸内容物のメタボローム解析および代謝産物と大腸癌との相関解析を行った。その結果、大腸癌の発症と相関する代謝物質の候補分子を同定することができた(論文投稿中)。

(3) 組織特異的 ISPP1 欠損マウスを用いた大腸癌発症メカニズムの解明

CRISPR/Cas9 システムを用いた組織特異的 ISPP1 欠損マウスの作製を行い、解析十分な数の確保を行った。さらに、大腸癌モデルマウスにリコンビナント ISPP1 を投与し、病態が改善しうるかどうか検討した。さらに、リコンビナント ISPP1 を投与した大腸癌モデルマウス、組織特異的 ISPP1 欠損マウスを用い、大腸癌の発症頻度を検証すると共に、腸内細菌叢の解析を行った。その結果、大腸癌の発症に關与する腸内細菌叢の同定に成功した(論文投稿中)。

(1)-(3)によって得られた結果を統合し、生理活性物質 ISPP1 の発現・分泌低下を介した高タンパク食による大腸癌発症メカニズムの一部を明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Mizuno-Iijima Saori、他20名、Okada-Iwabu Miki、Iwabu Masato、Yagami Ken-ichi、Ogura Atsuo、Obata Yuichi、Takahashi Satoru、Mizuno Seiya、Yoshiki Atsushi、Sugiyama Fumihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Efficient production of large deletion and gene fragment knock-in mice mediated by genome editing with Cas9-mouse Cdt1 in mouse zygotes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods	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.ymeth.2020.04.007	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 Tanabe Hiroaki、Fujii Yoshifumi、Okada-Iwabu Miki、Iwabu Masato、Kano Kuniyuki、Kawana Hiroki、Hato Masakatsu、Nakamura Yoshihiro、Terada Takaho、Kimura-Someya Tomomi、Shirouzu Mikako、Kawano Yoshiaki、Yamamoto Masaki、Aoki Junken、Yamauchi Toshimasa、Kadowaki Takashi、Yokoyama Shigeyuki	4. 巻 3
2. 論文標題 Human adiponectin receptor AdipoR1 assumes closed and open structures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 446
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-020-01160-4	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 Futatsugi Hiroyuki、Iwabu Masato、Okada-Iwabu Miki、Okamoto Koh、Amano Yosuke、Morizaki Yutaka、Kadowaki Takashi、Yamauchi Toshimasa	4. 巻 7
2. 論文標題 Blood Glucose Control Strategy for Type 2 Diabetes Patients With COVID-19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 593061
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcvm.2020.593061	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 Iwabu Masato、Okada-Iwabu Miki、Tanabe Hiroaki、Ohuchi Nozomi、Miyata Keiko、Kobori Toshiko、Odawara Sara、Kadowaki Yuri、Yokoyama Shigeyuki、Yamauchi Toshimasa、Kadowaki Takashi	4. 巻 4
2. 論文標題 AdipoR agonist increases insulin sensitivity and exercise endurance in AdipoR-humanized mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 45
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-020-01579-9	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 Miki Okada-Iwabu, Masato Iwabu, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Drug Development Research for Novel Adiponectin Receptor-Targeted Antidiabetic Drugs Contributing to Healthy Longevity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 DIABETOLOGY INTERNATIONAL	6. 最初と最後の頁 237-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-019-00409-6.	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 Masato Iwabu, Miki Okada-Iwabu, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki	4. 巻 6
2. 論文標題 Adiponectin/AdipoR Research and Its Implications for Lifestyle-Related Diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2019.00116	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 Ohn Jungyoon, Been Kyung Wook, Kim Jin Yong, Kim Eun Ju, Park Taeyong, Yoon Hye Jin, Ji Jeong Seok, Okada Iwabu Miki, Iwabu Masato, Yamauchi Toshimasa, Kim Yeon Kyung, Seok Chaok, Kwon Ohsang, Kim Kyu Han, Lee Hyung Ho, Chung Jin Ho	4. 巻 13
2. 論文標題 Discovery of a transdermally deliverable pentapeptide for activating AdipoR1 to promote hair growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 e13790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.202013790	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 Iwabu Masato, Okada-Iwabu Miki, Kadowaki Takashi, Yamauchi Toshimasa	4. 巻 69
2. 論文標題 Elucidating exercise-induced skeletal muscle signaling pathways and applying relevant findings to preemptive therapy for lifestyle-related diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0294	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 12件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岩部 美紀
2. 発表標題 糖尿病治療標的としてのアディポネクチン受容体活性化
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 岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正、門脇 孝
2. 発表標題 アディポネクチン受容体の構造機能解析と糖尿病治療への臨床応用
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 岩部 美紀
2. 発表標題 糖尿病・肥満症に対する画期的治療法開発
3. 学会等名 日本糖尿病学会中国四国地方会第58回総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正、門脇 孝
2. 発表標題 肥満・生活習慣病抑制を目指した機能性食品開発の可能性
3. 学会等名 第41回 日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二木 寛之、岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正
2. 発表標題 肥満を誘導した高脂肪食負荷マウスにおける味覚受容体発現の検討
3. 学会等名 第41回 日本肥満学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩部 美紀
2. 発表標題 健康長寿を目指した新規糖尿病治療法開発創製に向けた取り組み
3. 学会等名 令和2年度 自然科学研究機構 生理学研究所研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝
2. 発表標題 アディポネクチン受容体の構造機能解析
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 岩部 美紀
2. 発表標題 アディポネクチン受容体を標的とした健康長寿に資する新規糖尿病治療薬の創成に向けた研究
3. 学会等名 第62回 日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 MIKI OKADA-IWABU, MASATO IWABU, TOSHIMASA YAMAUCHI, TAKASHI KADOWAKI
2. 発表標題 Structural and functional analysis of adiponectin receptors toward development of novel antidiabetic agents
3. 学会等名 2019 Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩部 美紀
2. 発表標題 アディポネクチン受容体を標的とした健康長寿に資する新規糖尿病治療薬の創成に向けた研究
3. 学会等名 第53回 Osaka Diabetes Forum (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝
2. 発表標題 アディポネクチン受容体の構造機能解析と肥満症治療への臨床応用
3. 学会等名 第40回 日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩部 美紀、山内 敏正、岩部 真人、門脇 孝
2. 発表標題 健康長寿を目指した新規糖尿病治療薬開発における遺伝子改変マウスの利用
3. 学会等名 第34回 日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩部 美紀
2. 発表標題 健康長寿を目指した糖尿病・生活習慣病治療法開発に向けた取り組み
3. 学会等名 第15回22世紀医療センターシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩部 美紀
2. 発表標題 糖尿病に対する新規治療法開発に向けた取り組みと糖尿病学研究の魅力
3. 学会等名 第64回 日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩部 美紀
2. 発表標題 内分泌・代謝学領域における構造生命科学研究
3. 学会等名 第39回 日本内分泌学会内分泌代謝学サマーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩部 美紀
2. 発表標題 健康長寿実現を目指した新規糖尿病・生活習慣病治療法の確立
3. 学会等名 2021年 自然科学研究機構 生理学研究所研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩部 美紀、岩部 真人、孫 子曰、陸 天伊、門脇 孝、山内 敏正
2. 発表標題 糖尿病抑制を目指した機能性食品開発に向けた検討
3. 学会等名 第24回・第25回 日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩部 美紀、岩部 真人、門脇 孝、山内 敏正
2. 発表標題 アディポネクチン受容体の新しい構造と機能
3. 学会等名 第42回 日本肥満学会・第39回 日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計26件

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 199 (1108-1115)
3. 書名 【糖尿病診療update-最新の診断と治療-】「糖尿病治療薬に関する最近の話題 インスリン抵抗性改善薬チアソリジン薬」日本臨床	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 225 (750-754)
3. 書名 【糖尿病エキスパートブック】食事療法・栄養指導に活かす最新情報「インスリン抵抗性はどこまで解されたか」臨床栄養	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 120 (416-420)
3. 書名 【糖尿病:異所性脂肪に刮目せよ!-その意義と食事・運動・薬剤による最適解を考える-】「骨格筋における異所性脂肪蓄積とインスリン抵抗性 骨格筋におけるAdipoRシグナルを中心に」糖尿病プラクティス	

1. 著者名 岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 一般社団法人日本糖尿病学会	5. 総ページ数 94 (427-429)
3. 書名 【糖尿病と肥満度 -全ての糖尿病患者がBMI22を目指すべきなのか-】「病態における糖尿病と肥満の関係」糖尿病	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ライフメディコム	5. 総ページ数 93 (805-811)
3. 書名 【肥満症-日本人の病態と最近の治療】「アディポネクチン作用活性化による肥満関連疾患治療法の開発」カレントセラピー	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 120 (995-1000)
3. 書名 【肥満-外科治療と基礎研究の最新情報】「アディポネクチン受容体 アディポネクチン受容体の構造と機能」医学のあゆみ	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 一般社団法人日本糖尿病学会	5. 総ページ数 84 (605-608)
3. 書名 【高血糖毒性と組織障害】「脂肪組織」糖尿病	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 80 (330-332)
3. 書名 「肥満症のスティグマの解消と適切なアドボカシー活動に向けて ACTION 10 Studyの結果から」糖尿病・内分泌代謝科	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 株式会社文光堂	5. 総ページ数 184 (1942-1944)
3. 書名 「知っておきたいことア・ラ・カルト 歌舞伎症候群」Medical Practice	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 557 (401-404)
3. 書名 【糖尿病治療・研究の最前線2021】「骨格筋によるインスリン抵抗性の調節」医学のあゆみ	

1. 著者名 岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 557 (425-429)
3. 書名 【糖尿病治療・研究の最前線2021】「アディポネクチン受容体作用薬」医学のあゆみ	

1. 著者名 岩部 真人、二木 寛之、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2021年
2. 出版社 毎日新聞出版	5. 総ページ数 33 (9)
3. 書名 【世界の医学誌から】「ACEI/ARBはCOVID-19の罹患率、重症化率、死亡率を上昇させず」MMJ (毎日メディカルジャーナル)	

1. 著者名 岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正、門脇 孝	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本体質医学会	5. 総ページ数 76 (14-17)
3. 書名 【総説】「アディポネクチン受容体の構造と機能」日本体質医学会雑誌	

1. 著者名 岩部 美紀	4. 発行年 2019年
2. 出版社 一般社団法人日本糖尿病学会	5. 総ページ数 61 (732-734)
3. 書名 「アディポネクチン受容体を標的とした健康長寿に資する新規糖尿病治療薬の創製に向けた研究」糖尿病	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正、門脇 孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 212 (123-128)
3. 書名 【臓器連環による生体恒常性の破綻と疾患 すべての医学者・生命学者に捧ぐ】(第3章) 臓器連環による生体の動的恒常性 生理活性物質が繋ぐ臓器連環「脂肪細胞産生分子がつなく臓器連環と動的恒常性」実験医学	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正、門脇 孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 74 (409-414)
3. 書名 【臓器連環による代謝制御と生体機能調節】「運動模倣シグナルによるエネルギー代謝調節メカニズム」内分泌・糖尿病・代謝内科	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正、門脇 孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 70 (909-914)
3. 書名 【AMPキナーゼと医学】「肥満・糖尿病の創薬ターゲットとしてのAMPキナーゼ」医学のあゆみ	

1. 著者名 岩部 真人、山内 敏正、岩部 美紀、門脇 孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 252 (62-70)
3. 書名 【免疫・炎症性疾患の病態の理解と治療への展開】「糖尿病 免疫・炎症病態 × 治療Update」	

1. 著者名 岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正、門脇 孝	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 98 (171-175)
3. 書名 【超・超高齢社会における健康長寿実現に向けて】「アディポネクチン・AdipoR活性化と健康長寿」糖尿病・内分泌代謝科	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 100 (57-60)
3. 書名 【糖尿病診療最前線2021】「新型コロナウイルス感染症と糖尿病診療」Pharma Medica	

1. 著者名 岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正、門脇 孝	4. 発行年 2021年
2. 出版社 株式会社 診断と治療社	5. 総ページ数 155 (67-71)
3. 書名 「アディポネクチン受容体の新たな構造」糖尿病学2021	

1. 著者名 岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正	4. 発行年 2021年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 110 (282-287)
3. 書名 「高齢者のadiposity-biologyの立場から」老年内科	

1. 著者名 二木 寛之、岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学出版	5. 総ページ数 95 (23-28)
3. 書名 【糖尿病診療における臨床検査】「糖尿病の病型分類 糖尿病の診断フロー・境界型の判定と意義」月刊糖尿病	

1. 著者名 岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 108 (61-66)
3. 書名 「AdipoRの新規構造と機能の関係」糖尿病・内分泌代謝科	

1. 著者名 岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正	4. 発行年 2022年
2. 出版社 公益財団法人 日本糖尿病財団	5. 総ページ数 32 (4-9)
3. 書名 「アディポネクチンの創薬研究Update」Diabetes Journal：糖尿病と代謝	

1. 著者名 岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正	4. 発行年 2022年
2. 出版社 株式会社エヌ・ティー・エス460 (207-213)	5. 総ページ数 460 (207-213)
3. 書名 【第6章 栄養 / 代謝制御による寿命延長効果】「代謝と寿命制御」生物の寿命延長：老化・長寿命の基盤研究最前線	

〔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
---------	---------