

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08570

研究課題名（和文）4種のFoxOのインスリン抵抗性および寿命延長作用における役割の解明

研究課題名（英文）Roles of four FoxO isoforms on insulin resistance and longevity

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） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：2型糖尿病は血糖値が上昇し、合併症が生じ寿命が短縮する疾患である。2型糖尿病はインスリンの効き目が低下する（インスリン抵抗性）ことがその病態の主因であり、また中年以降に発症することが多いことから、加齢に伴いインスリン抵抗性が生じると一般には信じられている。一方、本研究ではマウスにおいて中年期に生じたインスリン抵抗性が老年期に消失し、若年期と同等のインスリン感受性を回復することが証明された。この感受性の回復の一部は中年期に生じた肥満が老年期に一部軽快することから説明できたが、脂肪の蓄積だけで説明できない部分が残っており、中年期から老年期への加齢自体がインスリン感受性を回復させることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本では加齢に伴い疾患が生じ、また健康状態が自然に悪化するという先入観が強い。しかし、それはすべての身体機能において証明されているわけではない。本研究において我々は、2型糖尿病の病態生理の本体であるインスリン抵抗性は、少なくともマウスにおいては、中年では悪化するものの老年期において自然に回復することを証明した。振り返って臨床の現場でも、中年期に発症した2型糖尿病が老年期に悪化してゆく患者は必ずしも多くない。ヒトにおいてもある年齢を過ぎると、加齢そのものが体重や肥満度とは無関係にインスリンの感受性を回復させる可能性を持つことが推測され、その仕組みを見出すことで創薬の手掛かりとなる可能性を持つ。

研究成果の概要（英文）：Center of the pathology of type 2 diabetes (T2D) is hyperglycemia due to insulin resistance. T2D usually occurs in mid-age, thus aging is believed to enhance insulin resistance. In contrast to this popular theory, in the present study we found that the insulin resistance once occurred in mid-age later disappears in presenile to old age in mice. Part of this biphasic insulin resistance is explained by obesity, but some part of the amelioration of insulin resistance during the presenile to old age period is independent from body weight or fat deposition in tissues, suggesting that aging in later life itself improves insulin sensitivity. This natural improvement of insulin resistance in later life may exist even in human, elucidation of whose mechanism may be clue to find new drugs.

研究分野：代謝学

キーワード：加齢 インスリン抵抗性 マウス

1. 研究開始当初の背景

インスリンは筋肉と脂肪組織に働き糖を細胞内に取り込ませ、また肝臓の糖産生を抑制することで、個体の血糖値を低下させる。肥満や過食に伴い、これらの臓器ではインスリン作用の障害、すなわちインスリン抵抗性が生じる。これが2型糖尿病とメタボリックシンドロームの病態生理の中心であり、インスリン抵抗性は人の健康を障害する現象と考えられていることは言うまでもない。一方、線虫やハエにおいて、インスリン情報伝達を抑制するとその寿命は延長する。マウスの脂肪組織でインスリン受容体を欠損させたり、脳でインスリン受容体基質(IRS)-2を欠損させても寿命が延長する。これらの知見は、インスリン情報伝達の抑制が寿命の延長に結びつく可能性を示唆している。

このパラドックスは、インスリン情報伝達の下流に存在する FoxO においても同様に認められる。FoxO は、インスリンによりその転写活性が抑制される、インスリン作用に拮抗する分子である。インスリン刺激により、受容体-IRS-PI3 キナーゼ-Akt と順に活性化が起こり、FoxO がリン酸化を受けて非活性化される。FoxO はインスリンにより抑制されることから、逆に FoxO の活性化はインスリン情報伝達の抑制を意味する。線虫やハエの FoxO は1種類のみであり、これらの生物での FoxO 活性化は寿命を有意に延長する。一方で、哺乳類には FoxO1, 3, 4, 6 の4種の FoxO が存在する。肝臓では FoxO1 が糖新生律速酵素の転写を促進するため、インスリンは通常 FoxO1 の抑制を介して糖新生が抑制されるが、FoxO1 が不適切に活性化されればインスリンによる適切な血糖コントロールは破綻する。申請者らは先行研究において、肝臓の FoxO1 が他の Akt 基質に比較し、肝臓のインスリンによる糖産生抑制に拮抗する主要な役割を担うことを報告した(Sakai G, Ono H et al, *Endocrinology* 2017;158:2659)。つまり、FoxO の活性化により下等生物では寿命の延長、哺乳類では糖代謝障害という一見矛盾した表現型を呈するのである。このような FoxO の二面性は他にも認められ、マウスで FoxO1, 3, 4 を同時に欠損させると腫瘍形成が惹起されること、筋肉で FoxO1 や 4 を活性化すると筋萎縮が生じる ことが知られており、FoxO が腫瘍抑制因子であると同時に、組織の萎縮をもたらす作用を持つことを示している。

2. 研究の目的

下等動物である線虫 *C.elegans* やショウジョウバエ *Drosophila* において、インスリン受容体を欠損させたり、その下流シグナル伝達を抑制させたりすると、寿命が延長することがよく知られている。しかし、人を含む高等動物ではインスリン抵抗性は糖尿病やメタボリック症候群などの健康障害をもたらす。インスリン情報伝達の下流に位置し、インスリン刺激によりその活性が抑制される FoxO は、下等動物では1種類、高等動物では4種類が存在する。下等動物で FoxO を活性化させると寿命が延長することが知られており、また人でも FoxO と長寿の相関が知られている。本研究では、主にマウスを用い、4種類の FoxO アイソフォームのそれぞれの役割を解析し、下等動物では寿命の延長に繋がるインスリン抵抗性が、人を含む高等動物ではなぜ疾患をもたらすのかを解明する。

3. 研究の方法

4種の FoxO アイソフォームを全身あるいは臓器特異的に過剰発現、あるいは欠損させたマウスを作成し、寿命解析や糖代謝などの表現系を解析する。全身の強制発現モデルとしてそれぞれの FoxO アイソフォームの恒常活性型変異体のトランスジェニックマウスを作成する。さらに、肝臓、脳および脂肪組織のそれぞれにおいて恒常活性型変異体を強制発現した動物、および3臓器全てにおいて強制発現した動物を作成し、トリチウムラベルしたブドウ糖の持続注入を用いた無麻酔非拘束条件下での正常血糖高インスリン血症クランプ法によりそのインスリン感受性を測定する。血漿中の残余トリチウムグルコースの計数により、末梢組織へのブドウ糖消失速度と、内因性ブドウ糖産生速度を分離して解析する。インスリン・ブドウ糖クランプ後の組織におけるインスリン情報伝達分子の定量およびリン酸化定量を、ウェスタンブロットおよび定量的 PCR を用いて行い、各組織における分子レベルでの変化と、個体のインスリン感受性の相関について解析する。これらのマウスを長期に飼育し、寿命解析を行う。

4. 研究成果

本研究において、作成したマウスモデルの寿命解析を行う必要がある。長期の研究が必須であるため、モデルマウスの作成と並行して、野生型マウスにおいて加齢に伴いインスリン感受性がどのように変化するかを無麻酔非拘束条件下での正常血糖高インスリン血症クランプ法により評価した。14匹の9~15週齢(若齢)、20匹の34~67週齢(中年)および12匹の107~121週齢(老齢)の C57BL/6N マウスの左頸動脈と右頸静脈に実体顕微鏡下でカテーテルを留置し末端を皮下トンネルを通じて後頸部に格納しておき、1週間後にこれを取り出して静脈カテーテルを

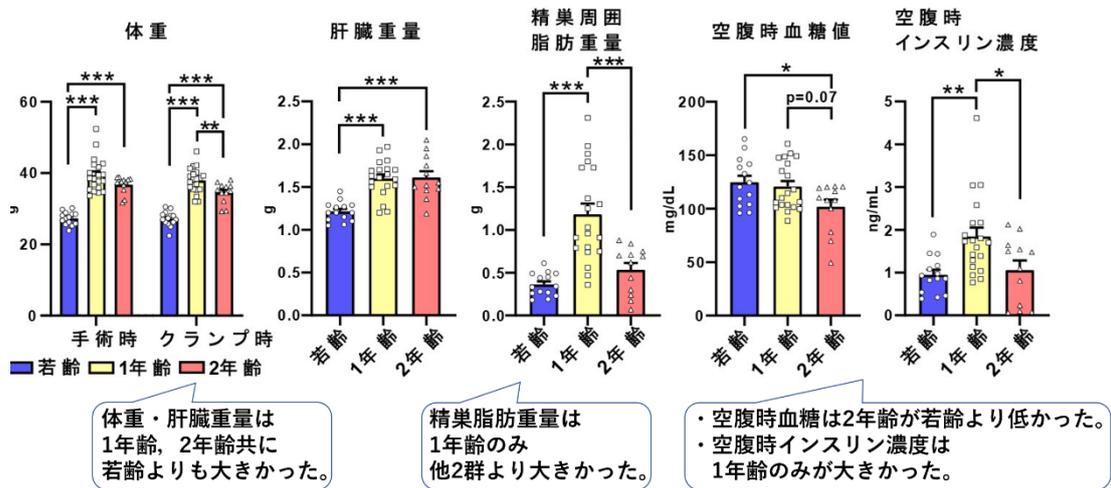


図 1. 若齢・中年・老齢マウスの体重，組織重量，血糖およびインスリン値

インスリン・トリチウムグルコースおよびブドウ糖の混合液を注入するライン，動脈カテーテルを採血ラインとして用いた。

5時間絶食後の血糖値は，老齢群で若齢群と比較し有意に低値であった（図1）。血漿インスリン濃度は中年期に上昇したが，老齢では若齢と同等のレベルに戻っていた。体重，肝重量および精巣周囲脂肪重量は，若齢と比べ中年期に増加が見られたが，老齢期では特に精巣周囲脂肪重量は中年に比べ著明に低下しており，若齢との有意差は消失していた（図1）。

食後のインスリンレベルに相当する生理的高インスリン状態を模倣する 3mU/kg/分の持続インスリン注入下で正常血糖を保つためのグルコース注入速度は1年齢で著明に低下したが，2年齢で回復し若齢よりも高値の傾向（有意ではない）であった（図2）。この中年期のインスリン抵抗性の出現と老齢期における消失の大部分は末梢組織への糖取り込み速度，すなわち GLUT4 依存臓器である脂肪組織や筋肉のインスリン抵抗性によるものであったが，その一部は内因性糖産生臓器である肝臓にも起因していた（図2）。

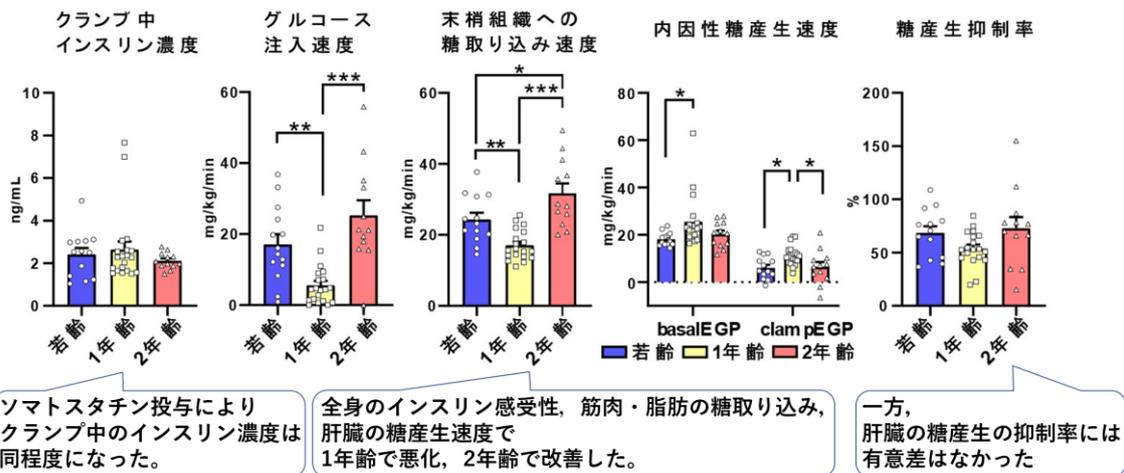


図 2. 無麻酔非拘束下正常血糖高インスリン血症クランプで測定したインスリン感受性

クランプ後に炭素 14 でラベルした 2-デオキシグルコースを急速静注し，15 分後の組織への取り込みを計数したところ，横隔膜への取り込みが中年期に著明に減少し，老齢期において回復していることが示された。また，精巣周囲脂肪への取り込みは，若齢期・中年期と比して老齢期

で著明に亢進していた (図3)。

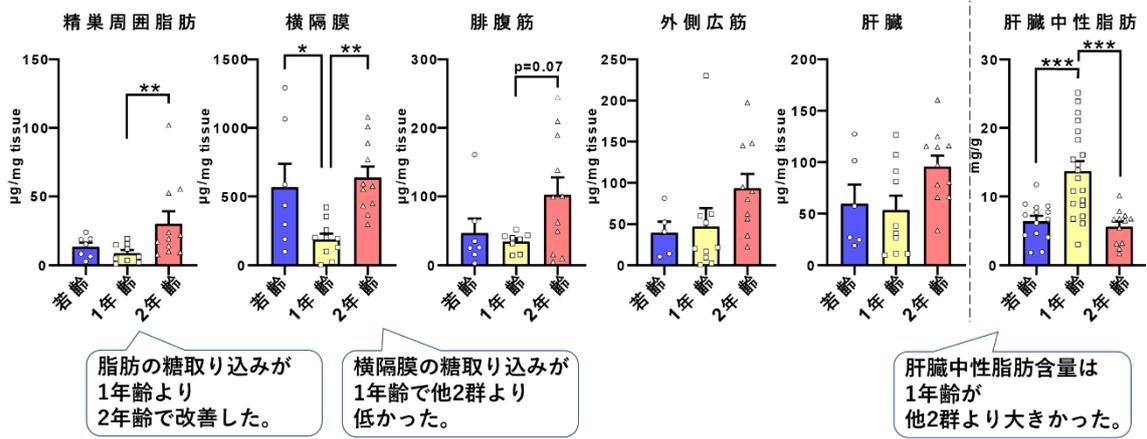


図 3. 14C-2-デオキシグルコースの組織取り込み

中年期から老齢期にかけてどの時点でインスリン抵抗性が改善するかを確かめるため、追加で5匹の18カ月齢マウスにおいて同様にクランプ実験をおこなったところ、この時点ですでにインスリン感受性が回復していることが示された (図4)。

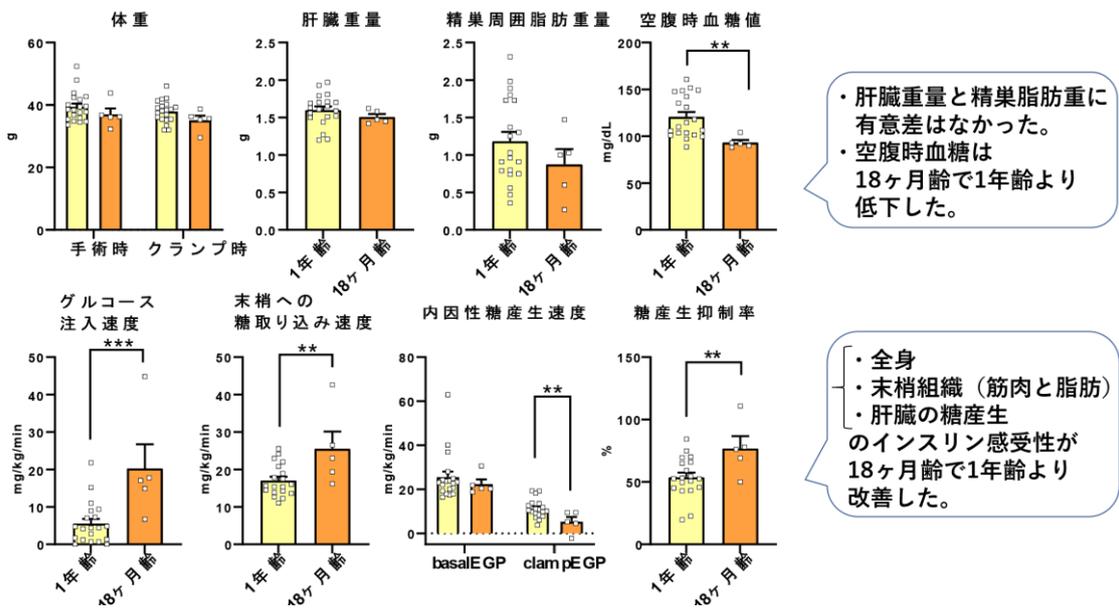
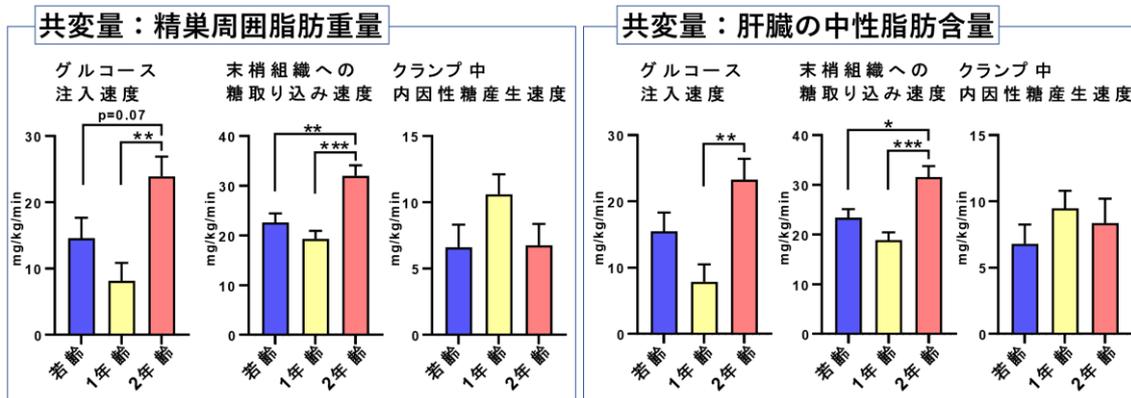


図 4. 18カ月齢マウスのクランプ実験データ

中年期におけるインスリン抵抗性の出現および老齢期における消失が、中年期の肥満によるものであるかを確かめるため、精巣周囲脂肪重量や肝臓の中性脂肪含量を共変量とした共分散分析を行ったところ、老齢期におけるインスリン感受性の亢進は有意差として残り、加齢そのものがインスリン感受性を回復させることが示された (図5)。



どちらを共変量としても

- ・全身のインスリン感受性、末梢組織の糖取り込み：2年齢と他2群の間の有意差は保たれたが、若齢と1年齢の間の差は有意でなくなった。
- ・肝臓の糖産生速度：1年齢と他2群の間の有意差がなくなった。

図 5. 組織の脂肪蓄積を共変量とした共分散分析

これらの結果から、マウスにおいては中年期に肥満に伴いインスリン抵抗性が生じるが、初老～老齢期には脂肪組織の脂肪含量の低下に伴ってインスリン抵抗性が消失し、その一部は脂肪含量とは独立して、中年期以降の加齢そのものがインスリン感受性を回復させることを証明し論文発表した (Kondo H, Ono H et al, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2023;78:1785)。現在、この現象に4種類の FoxO アイソフォームの量およびリン酸化がどの臓器でどのように関与しているのかを、モデルマウスの作成と並行して行っている。

振り返って考えると、ヒトにおいても臨床的に2型糖尿病は中年期に発症することが多く、75歳以上の後期高齢者において新規に2型糖尿病が発症することは経験的に中年に比較すれば多くはない。また、中年期に発症して薬物治療などでコントロールが良好となっている患者が老齢期に著明に悪化する経験もそれほど多いとはいえ、これらのことは、「人のインスリン抵抗性は加齢により増加する」という理論は老年期には当てはまらないのではないかと推察されるのみならず、「人のインスリン抵抗性もマウスと同様、老齢期には自然に改善する」可能性もあると考えられる。この「中年期から老齢期にかけてのインスリン抵抗性の改善」がなにに由来するのか、今後の課題として次の研究に繋げてゆく構想である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11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 Kondo Hiroya, Ono Hiraku, Hamano Hiroyuki, Sone-Asano Kanako, Ohno Tomohiro, Takeda Kenji, Ochiai Hidetoshi, Matsumoto Ai, Takasaki Atsushi, Hiraga Chihiro, Kumagai Jin, Maezawa Yoshiro, Yokote Koutaro	4. 巻 78
2. 論文標題 Insulin Sensitivity Initially Worsens but Later Improves With Aging in Male C57BL/6N Mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journals of Gerontology: Series A	6. 最初と最後の頁 1785 ~ 1792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gerona/glad126	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 Kanna Machi, Nakatsu Yusuke, Yamamotoya Takeshi, Kushiya Akifumi, Fujishiro Midori, Sakoda Hideyuki, Ono Hiraku, Arihiro Koji, Asano Tomoichiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Hepatic Pin1 Expression, Particularly in Nuclei, Is Increased in NASH Patients in Accordance with Evidence of the Role of Pin1 in Lipid Accumulation Shown in Hepatoma Cell Lines	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8847 ~ 8847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24108847	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 Akasaka Yasuyuki, Hasei Shun, Ohata Yukino, Kanna Machi, Nakatsu Yusuke, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Kushiya Akifumi, Ono Hiraku, Matsubara Akio, Hinata Nobuyuki, Asano Tomoichiro, Yamamotoya Takeshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Auraptene Enhances AMP-Activated Protein Kinase Phosphorylation and Thereby Inhibits the Proliferation, Migration and Expression of Androgen Receptors and Prostate-Specific Antigens in Prostate Cancer Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 16011 ~ 16011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms242116011	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 Sakai Shinsuke, Tanaka Youichi, Tsukamoto Yusuke, Kimura-Ohba Shihoko, Hesaka Atsushi, Hamase Kenji, Hsieh Chin-Ling, Kawakami Eiryu, Ono Hiraku, Yokote Kotaro, Yoshino Mitsuki, Okuzaki Daisuke, Matsumura Hiroyo, Fukushima Atsuko, Mita Masashi, Nakane Maiko, Doi Masao, Isaka Yoshitaka, Kimura Tomonori	4. 巻 5
2. 論文標題 d-Alanine Affects the Circadian Clock to Regulate Glucose Metabolism in the Kidney	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 237 ~ 251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34067/KID.0000000000000345	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 Yamamotoya Takeshi, Ohata Yukino, Akasaka Yasuyuki, Hasei Shun, Inoue Masa-Ki, Nakatsu Yusuke, Kanna Machi, Yamazaki Hiroki, Kushiyama Akifumi, Fujishiro Midori, Ono Hiraku, Sakoda Hideyuki, Yamada Tetsuya, Ishihara Hisamitsu, Asano Tomoichiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Trk-fused gene plays a critical role in diet-induced adipose tissue expansion and is also involved in thyroid hormone action	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 PNAS Nexus	6. 最初と最後の頁 150-150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pnasnexus/pgae150	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 小野 啓	4. 巻 130
2. 論文標題 肥満症患者の食事指導は炭水化物制限とすべきでしょうか？	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床雑誌内科	6. 最初と最後の頁 512-514
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 Yamamotoya Takeshi, Hasei Shun, Akasaka Yasuyuki, Ohata Yukino, Nakatsu Yusuke, Kanna Machi, Fujishiro Midori, Sakoda Hideyuki, Ono Hiraku, Kushiyama Akifumi, Misawa Hidemi, Asano Tomoichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Involvement of neuronal and muscular Trk-fused gene (TFG) defects in the development of neurodegenerative diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1966-1966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05884-7	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 Fujishiro Midori, Ishihara Hisamitsu, Ogawa Katsuhiko, Murase Takayo, Nakamura Takashi, Watanabe Kentaro, Sakoda Hideyuki, Ono Hiraku, Yamamotoya Takeshi, Nakatsu Yusuke, Asano Tomoichiro, Kushiya Akifumi	4. 巻 9
2. 論文標題 Impact of Plasma Xanthine Oxidoreductase Activity on the Mechanisms of Distal Symmetric Polyneuropathy Development in Patients with Type 2 Diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1052 ~ 1052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9081052	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 Ono Hiraku, Yokote Koutaro	4. 巻 12
2. 論文標題 Can we catch the second loach employing BACE1 inhibition, even as the first one might be escaping?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1942 ~ 1943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13640	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 Kobayashi Junji, Minamizuka Takuya, Koshizaka Masaya, Maezawa Yoshiro, Ono Hiraku, Yokote Koutaro	4. 巻 521
2. 論文標題 Serum HDL-C values: An extremely useful marker for differentiating homozygous lipoprotein lipase deficiency from severe hypertriglyceridemia with other causes in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 85 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2021.07.003	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 Matsunaga Yasuka, Hasei Shun, Yamamotoya Takeshi, Honda Hiroaki, Kushiya Akifumi, Sakoda Hideyuki, Fujishiro Midori, Ono Hiraku, Ito Hisanaka, Okabe Takayoshi, Asano Tomoichiro, Nakatsu Yusuke	4. 巻 10
2. 論文標題 Pathological Role of Pin1 in the Development of DSS-Induced Colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1230 ~ 1230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10051230	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 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 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 横手幸太郎, 小野啓, 西田朋由
2. 発表標題 本人集団におけるセマグルチド 2.4mg の有効性及び安全性: STEP 1試験サブグループ解析
3. 学会等名 第44回日本肥満学会・第41回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroya Kondo, Hiraku Ono, Koutaro Yokote
2. 発表標題 Insulin Sensitivity Initially Worsens but Later Improves with Aging in C57BL/6N Mice
3. 学会等名 American Diabetes Association 83th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野 啓
2. 発表標題 診療端末上のグラフ付き体重管理アプリケーションの作成とそれを用いた肥満症診療
3. 学会等名 第43回医療情報学連合大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野本尚子, 小野啓, 林愛子, 大塚将之, 横手幸太郎
2. 発表標題 肥満外科手術後の食材調達困難の高齢の高度肥満患者に対して栄養指導により支援を行った一例
3. 学会等名 第44回日本肥満学会・第41回日本肥満症治療学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大野友寛, 小野啓, 近藤寛也, 濱野陽彩, 田村みなみ, 高崎敦史, 平賀千尋, 落合英俊, 松本愛, 熊谷仁, 前澤善朗, 横手幸太郎
2. 発表標題 成熟脂肪細胞において FoxO1 の活性化は細胞増殖効果をもたらさずにインスリンの代謝作用を模倣する
3. 学会等名 第66回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近藤寛也, 小野啓, 濱野陽彩, 曾根加菜子, 大野友寛, 落合英俊, 松本愛, 高崎敦史, 平賀千尋, 熊谷仁, 横手幸太郎
2. 発表標題 C57BL/6Nマウスにおいて1 年齢以降では加齢に伴いインスリン抵抗性が改善する
3. 学会等名 第66回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松本愛, 小野啓, 平賀千尋, 高崎敦史, 落合英俊, 大野友寛, 熊谷仁, 横手幸太郎
2. 発表標題 3T3-L1脂肪細胞においてインスリン刺激による糖取り込みと脂肪合成にAkt2は不要である
3. 学会等名 第66回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野 啓
2. 発表標題 高度肥満症の最新の治療とマジンドール
3. 学会等名 第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 近藤 寛也, 小野 啓 他
2. 発表標題 C57/B16N マウスにおいて 1 年齢以降では加齢に伴いインスリン抵抗性が改善する
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大野 友寛, 小野 啓 他
2. 発表標題 脂肪細胞において FoxO1 の活性化は細胞増殖効果をもたらさずにインスリンの糖・脂質代謝作用を模倣 する
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 TOMOHIRO OHNO, HIRAKU ONO, KENJI TAKEDA, KOUTARO YOKOTE
2. 発表標題 Activation of FoxO1 Induces Akt Phosphorylation and Mimics the Metabolic Functions of Insulin without Proliferative Effects on 3T3-L1 Adipocytes
3. 学会等名 第81回米国糖尿病学会年次学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢野周子、野本尚子、松本泰典、加野将之、林秀樹、林愛子、小野啓、岩立康男、横手幸太郎、松原久裕
2. 発表標題 Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) 後の嘔吐を多職種による 介入で改善した一例
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合同学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 『糖尿病プラクティス』編集委員会、吉岡 成人、森 保道	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 192
3. 書名 プラクティス・セレクション 新版 糖尿病コンサルテーションブック	

1. 著者名 日本肥満学会	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ライフサイエンス出版	5. 総ページ数 184
3. 書名 肥満症診療ガイドライン2022	

1. 著者名 落合英俊, 小野啓, 横手幸太郎	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 1096
3. 書名 『肥満症』日常診療に活かす 診療ガイドラインUP-TO-DATE 2022-2023	

〔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
---------	---------