

令和元年6月26日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09800

研究課題名(和文)代謝と消化の内分泌性制御における内分泌型FGFの統合的役割

研究課題名(英文)Role of endocrine FGF in digestion and metabolic regulation

研究代表者

田中 智洋 (Tanaka, Tomohiro)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：20402894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、内分泌型FGFのうち、胆汁酸や脂質代謝制御に重要であると考えられているFGF19に着目し、膵外分泌腺における意義、肝脂質代謝における意義を解析した。FGF19による膵リパーゼ分泌促進作用をラットモデルにおいて明らかにすることに成功した。一方、FGF21にも膵リパーゼ分泌促進作用が認められた。FGF19の受容体であるbeta Klothoを欠失したラットをCRISPR/Cas9システムを用いて新規に作製したが、十分な頭数が得られず膵液回収実験は今後の課題とした。一方、beta Klotho欠損マウスはNASHの脂肪化・炎症・細胞障害のモデルとして有用であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、脂質や脂溶性栄養素の消化と吸収、体内分配を統一的に制御するFGF19 - beta Klothoシステムの生理的、病態生理的意義が明らかとなった。これまで膵消化酵素の分泌を制御するホルモンとしては、セクレチンやコレシストキニンが知られていたが、本研究により回腸遠位から分泌される新しいホルモンFGF19が膵液量の増加を伴わずに膵消化酵素、特にリパーゼの分泌を促進することが明らかとなった。また近年、我が国においても有病率の増加が懸念されている非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の病態における胆汁酸・脂質代謝異常の実体が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Among endocrine FGFs, we here studied the functional role of FGF19 in pancreatic exocrine function and in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. By collecting pancreatic juice from rats, we discovered that FGF19 or FGF21 injection lead to increased rate of lipase secretion into pancreatic juice. To investigate whether FGF19 effects on pancreas is mediated by beta Klotho, a specific co-receptor of FGF19, we newly generated beta Klotho knockout rats by CRISPR/Cas9 system. Although we have established a knockout rat, we could not efficiently obtain sufficient numbers of homozygous knockout rats, making the pancreatic juice collection pending until enough numbers of rats are available. We performed histologic as well as transcriptomic analysis of the liver in beta Klotho knockout mice and found that the mice are good model of non-alcoholic steatohepatitis in humans from the aspect of not only steatosis, but of inflammation and hepatocyte injury.

研究分野：内分泌代謝内科学

キーワード：FGF 脂質代謝 NASH 膵液 オミックス

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

FGF19 サブファミリーはヒトで 22 種類が知られている FGF ファミリーの中でも特に内分
泌型 FGF と呼ばれ、Klotho ファミリー分子を必須の受容体構成因子として分泌組織から遠く
離れた臓器に作用して代謝制御を担う。FGF19 サブファミリーのうち、FGF23 は主に骨に
現れるカルシウム・リン恒常性の維持に必要である。一方、栄養代謝に重要な臓器に
器間情報伝達を担う FGF19 と FGF21 は、いずれもエネルギー恒常性の維持に重要と考
えられてきた。なかでも FGF19 は回腸遠位側 5 分の 1 の領域に高いレベルの遺伝子発
現を認め、胆汁酸-FXR シグナルにより発現と分泌が促進され、門脈を介して肝臓に作用
テロールを起点とする胆汁酸の *de novo* 合成を抑制する。胆汁酸は疎水性の栄養素、特に脂
質の消化と吸収を制御する内因性の界面活性物質であることから、FGF19 システムは脂
質の消化・吸収・体内分配を統合的に制御するホルモンと考えられてきた。しかし、研究
開始時には、FGF19 が膵消化液分泌に及ぼす影響は未解明であった。また近年その臨床的
重要性を増している脂肪肝・NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease)・NASH (non-alcoholic
steatohepatitis) における意義は全く不明であった。

われわれはこれまで、レクチン様の糖鎖結合配列を有する Klotho ファミリータンパク質の
分子機能の解明と、生体恒常性における役割について研究してきた。この中で、FGF19 が肝臓
における作用を發揮するためには β -Klotho の仲立ちが必須であることを *in vivo* において世界
に先駆けて証明し、胆汁酸生合成制御における FGF19 - β -Klotho システムの重要性を明らか
にしてきた。一方、同じく内分泌型 FGF に分類される FGF21 が脂肪細胞において作用を發揮
するには、肝臓における FGF19 の作用と同じようには β -Klotho を必要としない可能性も提唱
してきた。これら一連の研究結果は、栄養分子の消化・吸収・体内分配の統一的制御機構とし
ての FGF19 - β -Klotho システムの意義を示唆するものである。しかし、生体の消化・代謝制
御における FGF19 - β -Klotho システムの機能の全貌や、過栄養に基づく代謝・免疫病態で
ある NASH における意義は不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、広義の消化器臓器であり膵臓と肝臓を焦点として、栄養素、特に脂溶性栄養分
子の消化・吸収・体内動態の包括的制御機構としての FGF19 - β -Klotho システムの意義を解
明し、NASH における病態的意義を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 膵臓における機能については、FGF19 のシグナル伝達に必須の β -Klotho を発現し、
FGF19 シグナルが入力されることが分かっている AR42J 膵腺房細胞株を用いて FGF19 による
膵酵素誘導作用を *in vitro* で検証した。また十分な量の膵液を回収するため、ラットを用いた
FGF19 投与後の膵液回収実験を行うとともに、最新の CRISPR/Cas9 技術を用いて β -Klotho
のノックアウトラットを作製し、FGF19 の膵酵素分泌促進作用を媒介するメカニズムを *in
vivo* において解析した。

(2) 一方、肝臓においては、 β -Klotho のノックアウトマウス、FGF15 ノックアウトマウス
の肝臓を用いた RNA-Seq 解析や HepG2 ヒト肝臓ガン細胞株を用いた解析を行い、肝臓にお
ける脂質蓄積、肝細胞障害、炎症、線維化の発症における FGF19 - β -Klotho システムの意義
を解析した。

4. 研究成果

(1) 第一に膵液を回収するための、ラットに対する総胆管カニューレシオン・肝門部総肝管
結紮ドレナージ技術の確立に努め、効率的かつ経時的に総胆管からの胆汁と膵液を分離して回
収する実験技術を樹立した。この技術により FGF の投与前後の純粋膵液回収が可能となり、
単位時間当たりの膵液量や膵消化酵素分泌が厳密に定量できるようになった。この系を用いた
実験により、ポジティブコントロールとしての CCK-8S の 2 相性の膵消化酵素分泌促進作用が
確認できるとともに、FGF19 による膵リパーゼ分泌促進作用が明らかとなった。FGF19 に加
えて FGF21 もリパーゼ分泌促進作用を示した。これら FGF は CCK-8S やセクレチンとは異
なり、膵液量を増加させる作用には乏しく、消化酵素群、特にリパーゼの単位膵液量辺りの活
性を増加させることが示された。

(2) 充分量の膵液を得るためにはラットモデルが必須であったことから、FGF19 の受容体で
ある β -Klotho を全身で欠失する beta Klotho ノックアウトラット系統を CRISPR/Cas9 システム
を用いて新たに作製し、シークエンスの確認を行うことで、遺伝子欠損部位の確認とそれに
よる既知の肝標的遺伝子発現プロファイルの変化を確認した。樹立したラットの繁殖に努め、解
析に用いる交配のための親となる一群のホモノックアウトラット個体を得ることができた。し
かし、ヘテロ接合体父母の交配では、十分数のホモ欠損ラットを十分数得ることは叶わず、
FGF19 や FGF21 投与下の膵液回収実験を再現性をもって実施する頭数を確保することはでき
なかった。このような β -Klotho ホモ欠損マウスの産仔数のメンデル則と比較した場合の著減は
マウスにおいても特に C57BL/6 系統において既に経験済みであり、何らかの胎内発育障害に起
因しているものと考えられる。今後、ホモとヘテロの交配をより膵液回収実験が十分可能な頭
数が確保できれば、実験を継続し、FGF による膵消化酵素分泌促進作用における β -Klotho の
機能的意義を明らかにしたい。

(3) 一方、 β -Klotho ノックアウトマウスを用いて肝臓での脂質代謝に関する網羅的解析を
行い、胆汁酸代謝のみならずこれまで知られていないあたらしい FGF19 - β -Klotho システム
シグナルの標的遺伝子群を同定した。 β -Klotho ノックアウトマウスでは高炭水化物食摂餌下で
肝臓の脂肪含量の増加や肝細胞障害を示す所見が認められた。さらに β -Klotho ノックアウト
マウスの肝臓におけるトランスクリプトームデータに加えて、FGF15 (マウス FGF15 はヒト
FGF19 のオルソログ) ノックアウトマウスの肝臓に関する解析をも加えた。このことにより胆
汁酸合成制御以外の β -Klotho の標的制御分子群・遺伝子ネットワークを同定することに成功し
た。さらにはヒト肝臓ガン細胞株 HepG2 細胞株への FGF19 の添加実験におけるトランスクリ
プトーム変化や高脂肪食・高炭水化物食摂餌下の β -Klotho ノックアウトマウスの肝臓の組織学
的解析を行い、 β -Klotho 欠損がもたらす肝脂肪化・炎症・線維化への影響を系統的に解析した。
これらの結果から NASH 病態の 1 モデルとしての β -Klotho 遺伝子改変マウスの意義が明らか
になるとともに、肝臓の代謝・炎症・線維化をグローバルに制御する FGF19 - β -Klotho シス
テムの意義が明らかとなった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 16 件)

1. Y. Miyasaka, Y. Uno, K. Yoshimi, Y. Kunihiro, T. Yoshimura, **T. Tanaka**, H. Ishikubo, Y. Hiraoka, N. Takemoto, T. Tanaka, Y. Ooguchi, P. Skehel, T. Aida, J. Takeda, T. Mashimo. CLICK: one-step generation of conditional knockout mice. **BMC Genomics** 19(1):318, 2018
2. R. Izumi, T. Kusakabe, M. Noguchi, H. Iwakura, **T. Tanaka**, T. Miyazawa, D. Aotani, K. Hosoda, K. Kangawa, K. Nakao. CRISPR/Cas9-mediated *Angptl8* knockout suppresses plasma triglyceride concentrations and adiposity in rats. **J. Lipid Res.** 59(9): 1575-1585, 2018 (査読あり)
3. T. Yagi, E. Kubota, H. Koyama, **T. Tanaka**, H. Kataoka, K. Imaeda, T. Joh. Glucagon

- promotes colon cancer cell growth via regulating AMPK and MAPK pathways. *Oncotarget*. 9(12):10650-10664, 2018 (査読あり)
4. T. Yagi, **T. Tanaka**, Y. Hayashi, T. Mizuno, K. Ogawa, H. Koyama, K. Imaeda, T. Joh. Switching of other dipeptidyl peptidase 4 inhibitors to alogliptin improves glycemic control in Japanese patients with type2 diabetes mellitus. *Nagoya Medical Journal*, 2018 Jun 15
5. Y. Nakayama, Y. Masuda, H. Ohta, **T. Tanaka**, M. Washida, YI. Nabeshima, A. Miyake, N. Itoh, M. Konishi. Fgf21 regulates T-cell development in the neonatal and juvenile thymus. *Sci Rep*. 7(1):330, 2017 (査読あり)
6. D. Aotani, H. Ariyasu, S. Shimazu-Kuwahara, Y. Shimizu, H. Nomura, Y. Murofushi, K. Kaneko, R. Izumi, M. Matsubara, H. Kanda, M. Noguchi, **T. Tanaka**, T. Kusakabe, T. Miyazawa, K. Nakao. Development of ghrelin transgenic mice for elucidation of clinical implication of ghrelin. *Endocr J*. 64(Suppl.): S31-S33, 2017 (査読あり)
7. D. Aotani, C.Son, Y. Shimizu, H. Nomura, T. Hikida, T. Kusakabe, **T. Tanaka**, T. Miyazawa, K. Hosoda, K. Nakao*. evaluation of anti-obesity action of mazindol and elucidation of its effect on the reward system. *Neuroscience Lett*. 633: 141-145, 2016 (査読あり)
8. K. Kobayashi*, **T. Tanaka***, S. Okada, Y. Morimoto, S. Matsumura, M. C. C. Manio, K. Inoue, K. Kimura, T. Yagi, Y. Saito, T. Fushiki, H. Inoue, M. Matsumoto, Y. Nabeshima. Hepatocyte β -Klotho regulates lipid homeostasis but not body weight in mice. *FASEB J*. 30(2): 849-862, 2016 * : equally contributed senior authors (査読あり)
9. **田中智洋**, 全身代謝とイムノメタボリズム, 3.視床下部炎症とイムノメタボリズム
特集 免疫と代謝の接点:イムノメタボリズム, The Lipid 2019.04 vol.30 No.2 55-60. 2019
10. **田中智洋**, Babinski-Fröhlich 症候群, 視床下部・下垂体, 特集 内分泌症候群(第3版) - その他の内分泌疾患を含めて -, 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ No.1 17-19, 2018
11. **田中智洋**, 健康長寿の基盤としてのホルモン - 栄養素間相互作用の研究, 平成 29 年度 井村臨床研究奨励賞受賞記念論文, 最新医学(最新医学社) 73(6): 119(849)-124(854), 2018
12. **田中智洋**, 血液脳関門を介した栄養情報伝達による食欲の制御, 特集 食欲と嗜好のサイエンス, 体外からの味・匂いと, 体内の栄養情報に揺り動かされる決断のメカニズム 企画/佐々木努, 実験医学(羊土社) 35(6): 926-932, 2017
13. **田中智洋**, 今枝憲郎, 城 卓志, 中尾一和, 日本人の 2 型糖尿病の特徴 - 病態の変遷に関する考察, 日本人の糖尿病を考える - その特徴と対策 - 特集編輯 中尾一和, BIO Clinica (北隆館) 32(3): 21-26, 2017
14. 小山博之, **田中智洋**, 今枝憲郎, 城 卓志, 中尾一和, 日本人の糖尿病の薬物治療の特殊性 - SGLT2 - 阻害薬と DPP 阻害薬の位置付け -, 日本人の糖尿病を考える - その特徴と対策 - 特集編輯 中尾一和, BIO Clinica (北隆館) 32(3): 37-43, 2017
15. **田中智洋**, Fröhlich 症候群, 小児科診療(診断と治療社) Vol.79 Suppl. 245, 2016
16. 細田公則, 青谷大介, 日下部徹, **田中智洋**, 孫 徹, 中尾一和, 「解明」から「制御」へ 肥満症のメディカルサイエンス 第2章 エネルギー摂取の制御機構 ヒトの摂食調節: レプチンを中心に, 実験医学(増刊)(羊土社) 34(2): 115-119, 2016 [学会発表](計 85 件)
1. **T. Tanaka**, T. Sonoyama, K.Kaneko, T. Unzai, Y.Ogino, T. Guo, K.Kobayashi, H. Koyama, D. Aotani, K. Imada, K.Nakao.. Spatio-Temporal Signatures of Hypothalamic Transcriptome/Metabolome in Obesity. 35th Annual Scientific Meeting of the Obesity Society, Maryland, 2017/11/1
2. **T Tanaka**, T Sonoyama, K Kaneko, H Koyama, D Aotani, Y Nabeshima, K Nakao Spatio-Temporal Signatures of Hypothalamic Transcriptome/Metabolome in Obesity 2nd International Symposium of Kyoto Biomolecular Mass Spectrometry Society, 京都, 2017.2.3
3. **T Tanaka**, M Inoue, T Sonoyama, Y Ogino, T Guo, H Koyama, K Nakao. Role of Dietary Linoleic Acid in the Development of Obesity--A Multiomics Analysis 34th Annual Scientific Meeting of The Obesity Society, New Orleans, 2016/11/3
4. **T Tanaka**, M Inoue, T Sonoyama, Y Ogino, T Guo, H Koyama, T Unzai, K Imaeda, K Nakao. Key role of dietary linoleic acid excess in obesity – a lipidomics-based analysis 第 37 回日本肥満学会(The 37th Annual Meeting of Japan Society for the Study of Obesity)、Japan Korea Taiwan(JKT) Joint Symposium, 東京, 2016/10/8
5. **T Tanaka**, T Sonoyama, H.Sawada, M.Inoue, Y.Ogino, T.Guo, K.Nakao. Dynamism of the Hypothalamic Transcriptome Uncovers “Stages” during the Development of Diet-Induced Obesity in Mice. European Obesity Summit, Gothenburg (Sweden), 2016/6/3
6. **T Tanaka**, M Inoue, T Sonoyama, Y Ogino, T Guo. H Koyama, K Nakao. Dietary linoleic acid excess plays a key role in the development of obesity – a multiomics-based analysis. LIPID MAPS Annual Meeting 2016, 2016/5/17-1
7. 青谷大介, 野村英生, 清水彬礼, 孫徹, **田中智洋**, 細田公則, 中尾一和 肥満の報酬系異常におけるレプチンの意義 第 30 回分子糖尿病学シンポジウム 東京 2018/12/1
8. 小川健人, 八木崇志, 小山博之, 青谷大介, **田中智洋**, 吉江彩子, 伊勢村昌也, 久我祐介, 中根慶太, 室井紀恵子, 服部麗, 水野達央, 林良成 バセドウ病への MMI・KI 併用療法における尿中総ヨウ素(UI)測定 第 28 回臨床内分泌代謝 Update 福岡 2018/11/3
9. 伊藤峻介, 青谷大介, 清水優希, 早川暁子, 加藤春佳, 梶昭太, 長谷川千恵, 堀田明沙美, 小川健人, 八木崇志, 小山博之, **田中智洋** ベムプロリスマブ投与後に甲状腺クリーゼを発症した 1 例 第 28 回臨床内分泌代謝 Update 福岡 2018/11/3
10. 早川暁子, **田中智洋**, 青谷大介, 小山博之, 八木崇志, 伊藤峻介, 堀田明沙美, 梶昭太, 清水優希, 長谷川千恵, 加藤春佳, 代謝性アルカローシスを呈した糖尿病性ケトアシドーシスの 1 例 第 28 回臨床内分泌代謝 Update 福岡 2018/11/2
11. 清水優希, 小山博之, 伊藤峻介, 早川暁子, 長谷川千恵, 梶昭太, 加藤春佳, 堀田明沙美, 八木崇志, 青谷大介, **田中智洋** 著明な低アルブミン血症と糖尿病性ケトアシドーシスを合併した 1 型糖尿病の 1 例 第 92 回日本糖尿病学会中部地方会 名古屋 2018/10/23
12. 梶昭太, 加藤春佳, 清水優希, 早川暁子, 長谷川千恵, 堀田明沙美, 伊藤峻介, 八木崇志, 小山博之, 青谷大介, **田中智洋** 大量のインスリン投与を要した肝性糖尿病にインスリン分泌促進剤が有効であった症例 第 92 回日本糖尿病学会中部地方会 名古屋 2018/10/23
13. 八木崇志, 早川暁子, 長谷川千恵, 清水優希, 梶昭太, 堀田明沙美, 伊藤峻介, 小山博之, 青谷大介, **田中智洋** フラッシュグルコースモニタリングが低血糖の発生に有用であった高齢

- 糖尿病患者の1例 第92回日本糖尿病学会中部地方会 名古屋 2018/10/22
14. 青谷大介、野村英生、孫徹、田中智洋、細田公則、中尾一和
高脂肪食を負荷したレプチン過剰発現マウスは早期にレプチン抵抗性を生じる 第39回日本肥満学会 神戸 2018/10/8
15. 金子賢太郎、雲財知、荻野陽平、Guo Tingting、園山拓洋、田中智洋、鍋島陽一、中尾一和
視床下部セリンプロテアーゼ阻害分子 SerpinA3 によるレプチン抵抗性の誘導 第39回日本肥満学会 神戸 2018/10/8
16. 田中智洋、金子賢太郎、園山拓洋、雲財知、Guo Tingting、八木崇志、小山博之、青谷大介、中尾一和
視床下部レプチン抵抗性関連分子 SerpinA3 の同定 第39回日本肥満学会 神戸 2018/10/8
17. 小山博之、加藤春佳、梶昭太、清水優希、早川暁子、長谷川千恵、堀田明沙美、小川健人、八木崇志、青谷大介、田中智洋
カフェインの大量服薬により糖尿病性ケトアシドーシスをきたした肥満2型糖尿病の1例 第39回日本肥満学会 神戸 2018/10/8
18. 長谷川千恵、加藤春佳、梶昭太、清水優希、早川暁子、堀田明沙美、八木崇志、小山博之、青谷大介、田中智洋
減量により血糖コントロールが改善した肥満を伴う17歳の2型糖尿病の1例 第39回日本肥満学会 神戸 2018/10/7
19. Guo Tingting、田中智洋、園山拓洋、金子賢太郎、荻野陽平、小川健人、八木崇志、小山博之、青谷大介、細井徹、小澤孝一郎、中尾一和
レプチン感受性における細胞内糖質コルチコイド活性調節の意義 第39回日本肥満学会 神戸 2018/10/7
20. T. Guo, T. Tanaka, T. Yagi, H. Koyama, D. Aotani, K. Nakao
Inactivation of glucocorticoid by 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2) interferes with leptin signaling in SHSy5y human neuroblastoma cell line 第36回内分泌代謝学サマナーゼミナー 宮城 2018/8/2-4
21. 堀田明沙美、加藤春佳、梶昭太、清水優希、長谷川千恵、早川暁子、小川健人、伊藤峻介、八木崇志、小山博之、青谷大介、今枝憲郎、田中智洋、坂本直弘、中山明峰
睡眠時無呼吸症候群の治療中に腹腔鏡下スリープ状胃切除術(LSG)により術後3ヶ月で持続的陽圧呼吸療法(CPAP)から離脱しえた一例 第36回日本肥満症治療学会学術集会 東京 2018/6/16
22. 田中智洋、鍋島陽一
アミノ酸恒常性における脂肪細胞の Klotho の意義 Adipobiology 研究の最前線 第61回日本糖尿病学会年次学術集会 東京 2018/5/26
23. 田中智洋、小林加奈子、金子賢太郎、八木崇志、小山博之、青谷大介、今枝憲郎、中尾一和、鍋島陽一
腸管ホルモン FGF19 による肝臓代謝制御のメカニズム 第61回日本糖尿病学会年次学術集会 東京 2018/5/25
24. 田中智洋
肥満症における視床下部リモデリングの分子病態 高峰謙吉研究奨励賞受賞講演 第22回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 宮崎 2018/4/29
25. 田中智洋、荻野陽平、金子賢太郎、Guo Tingting、小山博之、青谷大介、園山拓洋、細井徹、小澤孝一郎、中尾一和
ニューロンとマイグログリアを標的とした脂肪酸のレプチン感受性調節作用の解析 第22回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 宮崎 2018/4/29
26. 梶昭太、田中智洋、堀田明沙美、小山博之、山本博貴、市橋拓、守時良演、濱本周造、安井孝周、今枝憲郎
悪性褐色細胞腫の腫瘍崩壊との関連が示唆された高血圧緊急症・高血糖発作の1例 第22回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 宮崎 2018/4/29
27. 田中智洋、金子賢太郎、雲財知、園山拓洋、荻野陽平、郭ていてい、小林加奈子、小山博之、青谷大介、日下部徹、若倉浩、宮澤崇、今枝憲郎、鍋島陽一、中尾一和
視床下部レプチン抵抗性関連分子 SerpinA3 の同定 第91回日本内分泌学会学術総会 宮崎 2018/4/28
28. 日下部徹、泉諒太、野口倫生、若倉浩、田中智洋、青谷大介、細田公則、寒川賢治、中尾一和
ANGPTL8 は肥満に合併する高中性脂肪血症発症に関与する可能性がある 第91回日本内分泌学会学術総会 宮崎 2018/4/28
29. 田中智洋、金子賢太郎、雲財知、園山拓洋、荻野陽平、郭ていてい、小林加奈子、小山博之、青谷大介、日下部徹、若倉浩、宮澤崇、今枝憲郎、鍋島陽一、中尾一和
視床下部レプチン抵抗性関連分子 SerpinA3 の同定 第91回日本内分泌学会学術総会 宮崎 2018/4/28
30. 金子賢太郎、田中智洋、園山拓洋、雲財知、荻野陽平、Guo Tingting、小山博之、青谷大介、日下部徹、宮澤崇、今枝憲郎、鍋島陽一、中尾一和
視床下部セリンプロテアーゼ阻害分子 SerpinA3 による炎症とレプチン抵抗性の誘導 第91回日本内分泌学会学術総会 宮崎 2018/4/27
31. 小山博之、田中智洋、三品春佳、梶昭太、清水優希、長谷川千恵、早川暁子、堀田明沙美、安田聡史、伊藤峻介、小川健人、大口秀臣、八木崇志、今枝憲郎
酵素補充療法により筋力低下や易疲労感が劇的に改善した成人低ホスファターゼ症の1例 第91回日本内分泌学会学術総会 宮崎 2018/4/27
32. 金子賢太郎、Pingwen、Cordonier Elizabeth、Xu Yong、田中智洋、中尾一和、福田真腸
腸-脳連関に基づく新しいレプチン感受性モデュレート機構の発見 若手研究奨励賞(YIA)受賞講演 第91回日本内分泌学会学術総会 宮崎 2018/4/26
33. 伊藤峻介、三品春佳、梶昭太、清水優希、長谷川千恵、早川暁子、堀田明沙美、安田聡史、小川健人、大口秀臣、八木崇志、小山博之、田中智洋、今枝憲郎
当科で経験した低ナトリウム血症26例の臨床的検討 第91回日本内分泌学会学術総会 宮崎 2018/4/26
34. 加藤春佳、小山博之、梶昭太、安田聡史、大口英臣、堀田明沙美、伊藤峻介、八木崇志、田中智洋
中毒作用が遷延し治療に難渋したコントロール不良2型糖尿病合併カフェイン大量服薬の1例 日本内科学会総会 医学生・研修医の日本内科学会ことはじめ 京都 2018/4/14
35. 八木崇志、久保田英嗣、小山博之、青谷大介、田中智洋、城卓志
糖尿病患者の大腸癌リスク上昇における高グルカゴン血症の意義 第55回日本臨床分子医学会学術集会 京都 2018/4/13
36. 長谷川千恵、三品春佳、梶昭太、安田聡史、大口秀臣、八木崇志、小山博之、田中智洋、今枝憲郎
肺腺癌に対するニボルマブ投与後、遅発性に劇症1型糖尿病を発症した1例 日本内科学会東海支部主催 第234回東海地方会 名古屋 2018/2/11
37. 早川暁子、今枝憲郎、伊藤峻介、清水優希、堀田明沙美、安田聡史、大口秀臣、八木崇志、小山博之、田中智洋
高齢で急性発症1型糖尿病・糖尿病性ケトアシドーシスを発症した多腺性自己免疫症候群(Autoimmune polyendocrine syndrome: APS)3型の1例 日本内科学会東海支部主催 第234回東海地方会 名古屋 2018/2/11

38. 梶昭太、早川暁子、清水優希、堀田明沙美、伊藤峻介、八木崇志、小山博之、田中智洋、今枝憲郎、腸重積解除後にリフィーディング症候群を発症した特発性甲状腺機能低下症の症例
日本内科学会東海支部主催 第234回東海地方会名古屋 2018/2/11
39. 田中智洋、小林加奈子、小山博之、今枝憲郎、中尾一和、鍋島陽一、城卓志
新しい腸管ホルモンFGF19による胆汁酸とエネルギー代謝の制御 ワークショップ 12: 消化管ホルモンを学ぶ 第14回日本消化管学会総会学術集会 東京 2018/2/9-10
40. 八木崇志、田中智洋、田中智洋、小山博之、久保田英嗣、今枝憲郎
糖尿病患者の大腸癌リスク上昇における高グルカゴン血症の意義の検討 第29回分子糖尿病学シンポジウム 大阪 2017/12/2
41. 八木崇志、三品春佳、早川暁子、長谷川千恵、清水優希、梶昭太、安田聡史、堀田明沙美、小川健人、伊藤峻介、大口秀臣、小山博之、田中智洋、今枝憲郎
ベキサロテンにより甲状腺機能低下症をきたした症例の検討 優秀演題賞選考対象演題
第27回臨床内分泌代謝 Update 神戸 2017/11/25
42. 蜂谷真代、大木健士郎、稲垣明子、八木聡史、小山博之、陸美穂、森山悟、田中智洋、赤尾雅也、今枝憲郎
胸腺カルチノイド原発異所性ACTH症候群の一例 第27回臨床内分泌代謝 Update 神戸 2017/11/24
43. 田中智洋
食物の消化・吸収・体内分配を制して、肥満症・肥満合併糖尿病に挑む
日本消化器病学会 東海支部第127回例会 アフタヌーンランチセミナー 名古屋 2017/11/11
44. 堀田明沙美、今枝憲郎、梶昭太、清水優希、長谷川千恵、安田聡史、伊藤峻介、八木崇志、小山博之、田中智洋、間所佑太、安藤亮介、安井孝周、別府慎太郎、伊地知圭
前立腺癌を併発し治療方針決定に苦慮した甲状腺髄様癌の一例 第27回臨床内分泌代謝 Update 神戸 2017/11/2
45. 金子賢太郎、Pingwen Xu, Elizabeth Cordonier, Yong Xu, 青谷大介、田中智洋、中尾一和、福田真
消化管ホルモンによる視床下部GPCR-Rap1経路を介したレプチン感受性モデュレート機構の発見 若手研究奨励賞(YIA)受賞講演 第44回日本神経内分泌学会学術集会 神奈川 2017/10/21-22
46. 伊藤峻介、小山博之、清水優希、大口秀臣、八木崇志、梶昭太、長谷川千恵、堀田明沙美、安田聡史、田中智洋、今枝憲郎
絶食試験でインスリノーマが疑われたが、局在診断困難により内服治療を行った1例 第91回日本糖尿病学会中部地方会 石川 2017/10/15
47. 伊藤峻介、小山博之、清水優希、大口秀臣、八木崇志、梶昭太、長谷川千恵、堀田明沙美、安田聡史、田中智洋、今枝憲郎
絶食試験でインスリノーマが疑われたが、局在診断困難により内服治療を行った1例 第91回日本糖尿病学会中部地方会 石川 2017/10/15
48. 小川健人、田中智洋、今枝憲郎、吉江彩子、久我祐介、伊勢村昌也、中根慶太、室井紀恵子、服部麗、水野達央、林良成
1型糖尿病透析例におけるSAPの有効性 第91回日本糖尿病学会中部地方会 石川 2017/10/14
49. 田中智洋、園山拓洋、金子賢太郎、雲財知、小林加奈子、小山博之、青谷大介、荻野陽平、Tingting Guo、今枝憲郎、中尾一和
比較トランスクリプトーム解析による視床下部摂食関連神経核の機能的特徴抽出のこころみ 第38回日本肥満学会 大阪 2017/10/8
50. 雲財知、田中智洋、金子賢太郎、園山拓洋、荻野陽平、Tingting Guo、小山博之、青谷大介、中尾一和
弓状核特異的遺伝子としてのセリンプロテアーゼ阻害分子の同定と発現解析 第38回日本肥満学会 大阪 2017/10/8
51. 荻野陽平、田中智洋、金子賢太郎、園山拓洋、Tingting Guo、雲財知、小山博之、青谷大介、今枝憲郎、細井徹、小澤孝一郎、中尾一和
脂肪酸によるレプチン応答性変化の系統的解析 第38回日本肥満学会 大阪 2017/10/8
52. 田中智洋、鍋島陽一
脂肪細胞のBklothoによる血中アミノ酸恒常性の制御 第38回日本肥満学会 大阪 2017/10/7-8
53. 小山博之、清水優希、伊藤峻介、三品春佳、梶昭太、長谷川千恵、早川暁子、大口英臣、八木崇志、田中智洋、今枝憲郎
生検により特徴的な病理組織を得た脂肪浮腫の一例 第38回日本肥満学会 大阪 2017/10/7-8
54. 金子賢太郎、Pingwen Xu, Elizabeth Cordonier, Yong Xu, 青谷大介、田中智洋、中尾一和、福田真
内因性消化管ホルモン-視床下部GPCR-Rap1経路によるレプチン感受性の制御 若手研究奨励賞(YIA)選考対象口演 第38回日本肥満学会 大阪 2017/10/7 (YIA選考対象口演)
55. 堀田明沙美、田中智洋、三品春佳、梶昭太、清水優希、長谷川千恵、早川暁子、安田聡史、小川健人、伊藤峻介、大口秀臣、八木崇志、小山博之、今枝憲郎、杉谷和彦、川村美穂子
抗TSH受容抗体陰性のEuthyroid Graves' Ophthalmopathyと考え治療した一例 第17回日本内分泌学会東海支部学術集会 愛知 2017/9/30
56. 金子賢太郎、Ping Xu, Elizabeth Cordonier, Amy Ng, Siyu Chen, Yong Xu, 青谷大介、田中智洋、中尾一和、福田真
肥満におけるGs-GPCRを介したRap-1活性化経路の病因・病態的意義 第22回アディポサイエンス・シンポジウム 大阪 2017/8/19
57. 梶昭太、堀田明沙美、小山博之、田中智洋、今枝憲郎、山本博貴、市橋拓、守時良演、濱本周造、安井孝周
化学療法を契機に逆たこつば型心筋症を発症した多発性褐色細胞腫の1例 第232回日本内科学会東海地方会 内分泌・代謝6 名古屋 2017/6/11
58. 蜂谷真代、今枝憲郎、梶昭太、清水優希、長谷川千恵、堀田明沙美、安田聡史、伊藤峻介、大口英臣、八木崇志、小山博之、岡山直司、田中智洋
メトホルミン内服中の患者の血中乳酸値と患者背景の検討 第60回日本糖尿病学会年次学術集会 名古屋 2017/5/20
59. 伊藤峻介、今枝憲郎、梶昭太、清水優希、長谷川千恵、堀田明沙美、安田聡史、大口英臣、蜂谷真代、八木崇志、小山博之、田中智洋
当院でZnT8抗体陽性を示した1型糖尿病7例の検討 第60回日本糖尿病学会年次学術集会 名古屋 2017/5/19
60. 小山博之、清水優希、梶昭太、長谷川千恵、堀田明沙美、安田聡史、大口英臣、八木崇志、蜂谷真代、田中智洋、今枝憲郎
インスリン療法中に抗ヒトPD-1抗体療法を開始され急激に血糖コントロールが悪化した1型糖尿病の診断に難渋した一例 第60回日本糖尿病学会年次学術集会 名古屋 2017/5/19
61. 今枝憲郎、蜂谷真代、小山博之、田中智洋、水野達央、服部麗、小川健人、赤尾雅也、木村了介、丹村敏則、岡山直司
2型糖尿病患者を対象としたSGLT2阻害薬カナグリフロジンの食欲関連ホルモンへの影響に関する多施設共同施設臨床試験 第1報 第60回日本糖尿病学会年次学術集会 名古屋 2017/5/19
62. 田中智洋、園山拓洋、荻野陽平、郭婷婷、雲財知、小林加奈子、金子賢太郎、小山博之、今枝憲郎、中尾一和
視床下部マルチオミクスパタンに基づく肥満症の病期分類の試み 第60回日本糖尿病学会年次学術集会 名古屋 2017/5/18
63. 八木崇志、久保田英嗣、清水優希、長谷川千恵、堀田明沙美、安田聡史、伊藤峻介、大口英臣、小山博之、蜂谷真代、田中智洋、今枝憲郎、城卓志

- 糖尿病患者における高グルカゴン血症が大腸がんの発育に与える影響の検討
第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会 名古屋 2017/5/18
64. 泉 諒太、日下部徹、野口倫生、岩倉 浩、小山博之、坂東美佳、宮澤 崇、田中智洋、寒川賢治、中尾一和 ANGPTL8 のノックアウトラット開発とその糖・脂質代謝調節における意義の検討 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会 名古屋 2017/5/18
65. 金子賢太郎、Pingwen Xu, Elizabeth L. Amy Ng, Siyu S. Chen, Yong Xu, 青谷大介、田中智洋、中尾一和、福田 真 松尾研究奨励賞受賞演題
肥満における Gs-GPCR を介した Rap1 活性化経路の病因的意義 第 14 回 GPCR 研究会 東京 2017/5/13
66. 大口英臣、今枝憲郎、清水優希、長谷川千恵、梅 昭太、堀田明沙美、安田聡史、伊藤峻介、八木崇志、蜂谷真代、小山博之、田中智洋、三井 烈、橋谷 光、城 卓志
副甲状腺ホルモン関連ペプチド(PTHrP)による胃平滑筋弛緩作用における NO 神経の役割 第 90 回日本内分泌学会学術総会 京都 2017/4/22
67. 八木崇志、清水優希、長谷川千恵、安田聡史、堀田明沙美、伊藤峻介、大口英臣、蜂谷真代、小山博之、田中智洋、久保田英嗣、今枝憲郎、城 卓志
グルカゴンの大腸がん細胞増殖に及ぼす研究 第 90 回日本内分泌学会学術総会 京都 2017/4/22
68. 日下部徹、泉 諒太、野口倫生、宮澤 崇、田中智洋、寒川賢治、中尾一和
メタボリックシンドローム症例における ANGPTL8/Betatrophin の組織別遺伝子発現の検討 第 90 回日本内分泌学会学術総会 京都 2017/4/22
69. 泉 諒太、日下部徹、野口倫生、岩倉 浩、小山博之、坂東美佳、宮澤 崇、田中智洋、寒川賢治、中尾一和 ANGPTL8 のノックアウトラット開発とその糖・脂質代謝調節における意義の検討 第 90 回日本内分泌学会学術総会 京都 2017/4/21
70. 田中智洋、井上雅文、園山拓洋、荻野陽平、Guo Tingting、雲財 知、小林加奈子、小山博之、今枝憲郎、中尾一和
食物由来脂質による視床下部リモデリングの分子実態と病態生理的意義 - リピドーム変化の分析から 第 90 回日本内分泌学会学術総会 京都 2017/4/21
71. 小山博之、清水優希、梅 昭太、長谷川千恵、堀田明沙美、安田聡史、伊藤峻介、大口英臣、八木崇志、蜂谷真代、田中智洋、今枝憲郎
測定アッセイ系の問題により SITSH 様の甲状腺機能異常を示した一例 第 90 回日本内分泌学会学術総会 京都 2017/4/21
72. 金子賢太郎、Pingwen Xu, Elizabeth Cordonier, Amy Ng, Siyu Chen, Yong Xu, 田中智洋、中尾一和、福田 真 肥満発症における視床下部低分子量 GPCR-Rap1 経路の病態生理的意義の解明 若手研究奨励賞(YIA)選考対象口演 第 54 回日本臨床分子医学会学術集会 東京 2017/4/14
73. 田中智洋
システム肥満症学 事始め Update1 肥満・糖尿病
第 26 回臨床内分泌代謝 Update さいたま市 2016/11/18
74. 伊藤峻介、今枝憲郎、安田聡史、田中智洋、小山博之、蜂谷真代、八木崇志、大口英臣、堀田明沙美、梅 昭太、清水優希、長谷川千恵、林 良敬
心不全の精査中に発見された甲状腺ホルモン不応症の 1 例 診断・治療に難渋した症例 難渋症例 1 甲状腺 第 26 回臨床内分泌代謝 Update さいたま市 2016/11/18
75. 小山博之、岩倉 浩、坂東美佳、田中智洋、今枝憲郎、中尾一和
グレリン分泌細胞における GPCR 発現解析および新規調節因子の探索 若手研究奨励賞 (YIA)選考対象口演 第 43 回日本神経内分泌学会学術集会 浜松 2016/10/14
76. 小山博之、岩倉 浩、坂東美佳、田中智洋、今枝憲郎、寒川賢治、中尾一和
グレリン分泌細胞の網羅的 GPCR 発現解析による新規グレリン分泌調節因子の探索 第 37 回日本肥満学会 東京 2016/10/8
77. 日下部徹、田中智洋、宮澤 崇、青谷大介、野口倫生、阿部 恵、海老原健、中尾一和
AGPAT2 遺伝子変異による脂肪萎縮症 - 我が国における先天性全身性脂肪萎縮症の遺伝子解析 第 37 回日本肥満学会 東京 2016/10/8
78. 田中智洋、井上雅文、園山拓洋、荻野陽平、Tingting Guo、小山博之、今枝憲郎、中尾一和
高脂肪食による視床下部リピドーム変化の病態生理的意義 第 37 回日本肥満学会 東京 2016/10/7
79. 泉 諒太、日下部徹、野口倫生、岩倉 浩、小山博之、坂東美佳、宮澤 崇、田中智洋、寒川賢治、中尾一和 肥満状態における Angpt18/Betatrophin の糖脂質代謝調節作用の検討 第 37 回日本肥満学会 東京 2016/10/7
80. 泉 諒太、日下部徹、野口倫生、岩倉 浩、小山博之、坂東美佳、宮澤 崇、田中智洋、寒川賢治、中尾一和 Betatrophin のノックアウトラット開発とその糖脂質代謝調節における意義の解明 第 21 回アディポサイエンス・シンポジウム 大阪 2016/8/20
81. 田中智洋、井上雅文、園山拓洋、荻野陽平、Guo Tingting、小山博之、中尾一和
肥満発症におけるリノール酸過剰摂取の意義 第 34 回内分泌代謝学サマーセミナー 福岡・長崎 2016/7/15
82. Guo Tingting, 田中智洋、荻野陽平、井上雅文、園山拓洋、中尾一和
視床下部における新規レプチン応答性シグナル伝達分子の探索 第 34 回内分泌代謝学サマーセミナー 福岡・長崎 2016/7/15
83. 荻野陽平、田中智洋、園山拓洋、沢田 啓、井上雅文、郭 婷婷、小山博之、中尾一和
視床下部神経核下ランスクリプトーム解析によるレプチン抵抗性新規原因遺伝子の探索 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会 京都 2016/5/19
84. 田中智洋、鷲田美和、小林加奈子、鍋島陽一
脂肪細胞の Bkllotho による血中アミノ酸恒常性の維持 シンポジウム 20 脂肪組織 アディポサイエンスの展開 第 89 回日本内分泌学会学術総会 京都 2016/4/23
85. 田中智洋、園山拓洋、沢田 啓、井上雅文、荻野陽平、Guo Tingting、中尾一和
視床下部ランスクリプトーム解析から明らかとなった肥満発症の [ステージ] 第 89 回日本内分泌学会学術総会 京都 2016/4/22
86. 田中智洋
システム医学的アプローチによる肥満症の病態解明を目指して 肥満や生活習慣病発症の分子メカニズム 第 90 回日本内分泌学会学術総会 京都 2016/4/20
[図書](計 2 件)
1. 田中 智洋 他、金芳堂、こんな時どうすれば? 内分泌・脂質・尿酸コンサルタント、2018、pp223-228
 2. 田中 智洋 他、京都大学学術出版会、Q & A 生活習慣病の科学 Neo、2016、pp37-72 pp73-102 pp183-210