

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08882

研究課題名(和文) 食成分による腸内細菌叢を介した糖代謝制御 ～ノトバイオートマウスを用いた研究～

研究課題名(英文) Regulation of glucose metabolism via microbial modification by dietary components

研究代表者

藤坂 志帆 (Fujisaka, Shiho)

富山大学・学術研究部医学系・准教授

研究者番号：30512082

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)：様々な栄養組成の食餌をマウスに投与し、高大豆油食によって構築される腸内細菌は最も肥満と糖代謝異常を引き起こすことを見出した。その機序としてノトバイオートマウスを用いた血漿のリピドミクス解析を通じ、高大豆油食の腸内細菌が血漿脂質プロファイルに最も大きなインパクトを及ぼすことを見出し報告した(iScience 2021)。和漢薬の防風通聖散は腸内細菌*A. muciniphila*を増殖させ糖代謝を改善することを見出した(Sci. Rep. 2020)。さらに発酵食品成分Xが*A. muciniphila*の増殖を介して脂質の吸収を抑制し、インスリン抵抗性改善作用があることを見出した(投稿準備中)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年腸内細菌叢の破綻が肥満や糖代謝異常の原因となることが明らかになり、腸内細菌叢の作用解明が注目されている。一方で特定の腸内細菌が宿主のエネルギー代謝や糖代謝にどのような影響を及ぼすのか明らかになっていない点が多かった。本研究で、私は無菌マウスと腸内細菌移植(ノトバイオート)実験の系を駆使して食餌の栄養組成、とくに高大豆油食や食品成分X、和漢薬、防風通聖散が腸内細菌叢をどのように変化させ、宿主の脂質代謝に作用して肥満やインスリン抵抗性を調節するのかの一端を明らかにすることができた。腸内細菌の作用を利用したメタボリック症候群の新たな治療戦略提案につながると期待される。

研究成果の概要(英文)：We administered diets of various nutritional compositions to mice and found that the microbiota established by the soybean-oil rich diet induced the most obesity and glucose intolerance. As a mechanism we found that the microbiota of soybean-oil rich diet had the greatest impact on the plasma lipid profile through plasma lipidomics analysis from germ-free and gnotobiotic mice model (iScience 2021). We also reported that the Japanese herb Bofu tsushosan improves glucose metabolism by increasing *A. muciniphila* (Sci. Rep. 2020). In addition, we found that X, a prenylated flavonoid, suppresses obesity and improves insulin resistance through promoting a bloom of *A. muciniphila* (paper in preparation).

研究分野：肥満、インスリン抵抗性

キーワード：腸内細菌 インスリン抵抗性 糖代謝

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

腸内細菌叢は食事由来栄養素の分解、消化、ビタミンの生成、供給など宿主の生理機能に大きな役割を担っている。さらに肥満や糖尿病、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) やインスリン抵抗性の状態のヒトの腸内細菌叢は健常者と異なることが知られ、無菌マウスへの移植実験などから、腸内細菌叢は代謝制御の中核を担う存在と認識されつつある。腸内細菌叢に影響を及ぼすものには食事に含まれる栄養素、成分や薬剤であり、これらによる腸内細菌叢への介入が、肥満やインスリン抵抗性などの代謝疾患に多面的効果を発揮すると考え研究を進めてきた。たとえば、肥満や便秘の患者に使用される漢方薬「防風通聖散」が、高脂肪食負荷マウスにおいて腸内細菌叢を変化させ、中でも腸管バリア機能を高める作用があることが知られる腸内細菌 *Akkermansia muciniphila* (AKK) を増加させることで、肥満により脆弱となった腸管バリア機能を高め、インスリン感受性を高める作用があることを見出した。さらに発酵食品に含まれるポリフェノールの一種である成分 X に抗肥満作用、糖代謝改善作用があり、これも AKK の比率を高めることがわかってきた。また栄養素特異的な腸内細菌制御機構と糖代謝との影響を検討する目的で、コーンスターチ、フルクトース、分岐鎖アミノ酸、大豆油、ラードをそれぞれ多く含むように成分を調整した特殊配合飼料を作成し、C57BL/6 マウスに投与すると高大豆油食は高ラード食よりも肥満やインスリン抵抗性が顕著であり、この表現型は抗菌薬によりキャンセルされたことから大豆油により定着した腸内細菌叢の関与が示唆された。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、発酵食品成分 X や高大豆油 ( 6 不飽和脂肪酸 ) 食、漢方薬などの成分により確立された腸内細菌叢がいかにして糖代謝を制御するのかを、当研究室独自に飼育設備を立ち上げた、無菌マウスおよびノトバイオ技術により明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

#### 高大豆油 ( 6 不飽和脂肪酸 ) 食による腸内細菌を介した糖代謝悪化のメカニズム

コーンスターチ、フルクトース、分岐鎖アミノ酸、大豆油、ラードをそれぞれ多く含むように成分を調整した特殊配合飼料を摂取したマウスの便の 16S rRNA sequence 解析、肝臓や内臓脂肪、腸管の組織学的解析、分子生物学的解析 ( 遺伝子発現、ウェスタンブロット、フローサイトメトリー ) などをを行った。それぞれのマウスの腸内細菌叢が糖代謝に与える影響を抗生剤投与マウスや無菌マウスへの腸内細菌移植 ( ノトバイオ実験 ) などにより検討した。また無菌マウスや有菌マウスにそれぞれの飼料を摂取させたマウスの血漿リポドミクス解析を行い、腸内細菌依存的な血中脂質プロファイルの違いを検討した。

#### 発酵食品成分 X の糖代謝改善作用のメカニズム

X を高脂肪食負荷マウスに投与し、肝臓や内臓脂肪、腸管の組織学的解析、分子生物学的解析 ( 遺伝子発現、ウェスタンブロット、フローサイトメトリー ) などをを行った。X による腸内細菌

叢が糖代謝に与える影響を抗生剤投与マウスや無菌マウスに移植する腸内細菌移植（ノトバイオート実験）により検討した。ガスクロマトグラフィによる便中脂質プロファイル、Xの腓リパーゼ活性を測定した。XとAKKを含む腸内細菌を嫌気チャンバー内で共培養し、腸内細菌の増殖に与える直接的影響を検討した。AKKが単独で糖代謝、脂質代謝に及ぼす影響を検討するため、無菌マウスにAKKまたは別の腸内細菌 *B. Thetaiotaomicron* を単一菌種のみ移植した monocolonized マウスを作成し、体重や糖代謝の評価、組織学的解析、血漿の網羅的メタボローム解析を行った。

#### 漢方薬による腸内細菌叢と糖代謝に及ぼす影響についての検討

和漢薬である防風通聖散が糖代謝に及ぼす影響を、防風通聖散を投与された高脂肪食負荷マウスを用いて検討した。富山大学和漢医薬学総合研究所が所有する生薬ライブラリー119種の提供を受け、嫌気チャンバーでAKKと共培養し、AKKの増殖を促進する生薬の探索を行った。

#### 4. 研究成果

##### 高大豆油（6不飽和脂肪酸）食による腸内細菌を介した糖代謝悪化のメカニズム

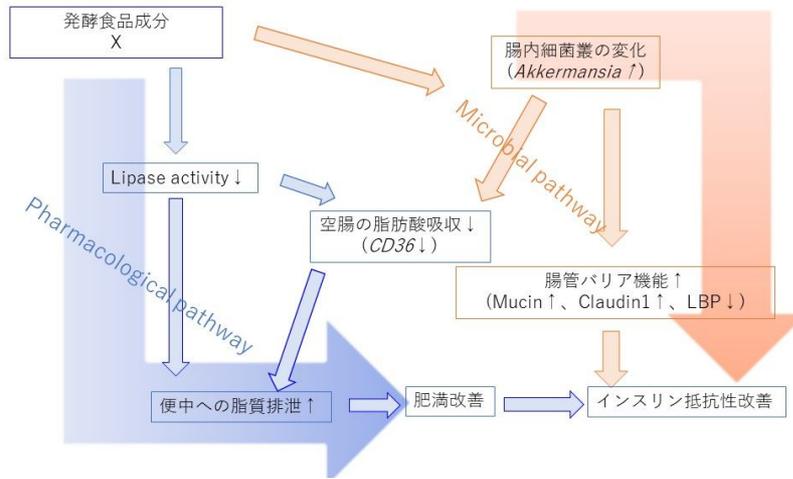
コーンスターチ、フルクトース、分岐鎖アミノ酸、大豆油（6不飽和脂肪酸）、ラード（飽和脂肪酸）をそれぞれ高濃度を含む食餌を投与すると、高大豆油食が最も肥満、糖代謝異常を悪化させた。この表現型は、抗菌薬投与によりキャンセルされ、また無菌マウスに高大豆油食を長期間投与しても耐糖能は全く悪化しなかったことから腸内細菌叢の関与が示唆された。便の16S rRNA sequence 解析では栄養組成の異なる食餌によって特有の腸内細菌叢が形成されることが確認できた。5種の食餌をそれぞれ投与した無菌マウスと有菌マウスの血漿リピドミクス解析では、高大豆油食によって構築される腸内細菌は最も血中の脂質を多様化することがわかり、これが肥満や糖代謝異常の原因となることを報告した（Watanabe, Fujisaka et al. *iScience* 2021）。

##### 発酵食品成分Xの糖代謝改善作用のメカニズム

Xは、腓リパーゼ活性を阻害した。便中の脂質分画を測定すると、Xにより様々なクラスの脂肪酸の排泄が高まっており小腸の脂肪酸トランスポーターCD36の発現が低下していることが確認できた。一方、これらの変化の一部は抗菌薬投与によってキャンセルされたことから腸内細菌叢の関与も示唆された。16S rRNA sequence 解析では腸内細菌 *A. muciniphila* が増加していることが確認され、腸管のバリア機能も改善していた。Xが *A. muciniphila* を増加させるメカニズムを確認するために嫌気チャンバーで *A. muciniphila* とXを共培養するとXが *A. muciniphila* の増殖を直接増進することがわかった。*A. muciniphila* または *B. thetaiotaomicron* を無菌マウスに移植（ノトバイオート）すると、小腸のCD36発現は *A. muciniphila* 移植によっても低下することがわかった。さらに血漿のメタボローム解析では様々なクラスの脂肪酸濃度は *A. muciniphila* 移植群で低下しており、脂肪酸吸収が抑制されていると考えられた。総じてXが腓リパーゼ活性阻害と *A. muciniphila* の増殖促進作用によるCD36の低下によって脂肪酸の吸収を低下させ、高脂肪食によって脆弱化した腸管バリア機能を改善し、抗肥満作用、インスリン抵

抗肥満作用を発揮すると結論づけた(図1)。本研究結果は現在論文投稿の最終段階にある。

図1 Xは腸内細菌の変化を通して抗肥満作用を発揮する

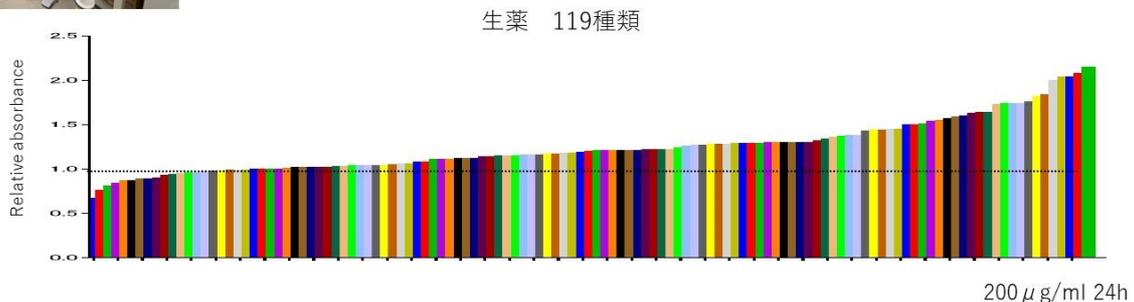


### 漢方薬による腸内細菌叢と糖代謝に及ぼす影響についての検討

防風通聖散が高脂肪食負荷マウスにおいて腸内細菌 *A. muciniphila* の比率を高め、腸管のバリア機能を改善することでインスリン抵抗性を改善することを報告した (Fujisaka et al. Sci. Rep 2020)。 *A. muciniphila* の増殖を促進する生薬の探索を行うため、119 種類の生薬ライブラリーと *A. muciniphila* を嫌気チャンパー内で共培養すると、15 種類の生薬が見出された (図2)。その中から、マウスに投与した場合にも生体内で *A. muciniphila* を増加させる生薬を3種類に絞った。



図2 生薬が *A. muciniphila* の増殖に及ぼす影響



生薬：和漢医薬学総合研究所 和漢薬ライブラリーより供与

これらの 研究を通し、栄養素や食品成分、和漢薬が腸内細菌叢を変化させ、宿主の糖代謝に及ぼす影響とその機序を明らかにする点において一定の結果を導き出すことができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Kasai Kaichi, Igarashi Naoya, Tada Yuki, Kani Koudai, Takano Shun, Yanagibashi Tsutomu, Usui-Kawanishi Fumitake, Fujisaka Shiho, Watanabe Shiro, Ichimura-Shimizu Mayuko, Takatsu Kiyoshi, Tobe Kazuyuki, Tsuneyama Koichi, Furusawa Yukihiro, Nagai Yoshinori	4. 巻 24
2. 論文標題 Impact of Vancomycin Treatment and Gut Microbiota on Bile Acid Metabolism and the Development of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4050 ~ 4050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24044050	査読の有無 無
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 Nawaz Allah, Fujisaka Shiho, Kado Tomonobu, Jeelani Ishtiaq, Tobe Kazuyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Heterogeneity of adipose tissue-resident macrophages-beyond M1/M2 paradigm	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 125 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-023-00624-2	査読の有無 無
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 Park Se-Hyung, Helsley Robert N., Fadhul Taghreed, Fujisaka Shiho, Pan Hui, Dreyfuss Jonathan M., Bons Joanna, Rose Jacob, King Christina D., Schilling Birgit, Lusic Aldons J., Pan Calvin, Gupta Manoj, Kulkarni Rohit N., Fitzgerald Kevin, Kern Philip A., Divanovic Senad, Kahn C. Ronald, Softic Samir	4. 巻 -
2. 論文標題 Fructose induced KHK-C can increase ER stress independent of its effect on lipogenesis to drive liver disease in diet-induced and genetic models of NAFLD	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Metabolism	6. 最初と最後の頁 155591 ~ 155591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metabol.2023.155591	査読の有無 無
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 Kishi Haruka, Usui Isao, Jojima Teruo, Fujisaka Shiho, Wakamatsu Sho, Mizunuma-Inoue Yuiko, Niitani Takafumi, Sakurai Shintaro, Iijima Toshie, Tomaru Takuya, Tobe Kazuyuki, Aso Yoshimasa	4. 巻 23
2. 論文標題 Increased Number of Mucosal-Associated Invariant T Cells Is Associated with the Inhibition of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in High Fat Diet?Fed Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 15309 ~ 15309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms232315309	査読の有無 無
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 Fujisaka Shiho, Watanabe Yoshiyuki, Tobe Kazuyuki	4. 巻 256
2. 論文標題 The gut microbiome: a core regulator of metabolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 e220111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-22-0111	査読の有無 無
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 Nawaz Allah, Bilal Muhammad, Fujisaka Shiho, Kado Tomonobu, Watanabe Yoshiyuki, Sasahara Masakiyo, Imura Johji, Mori Hisashi, Matzuk Martin M., Kudo Fujimi, Manabe Ichiro, Uezumi Akiyoshi, Nakagawa Takashi, Oishi Yumiko, Tobe Kazuyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Depletion of CD206+ M2-like macrophages induces fibro-adipogenic progenitors activation and muscle regeneration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34191-y	査読の有無 無
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 Ishimoto Tetsuya, Okada Takuya, Fujisaka Shiho, Yagi Kunimasa, Tobe Kazuyuki, Toyooka Naoki, Mori Hisashi	4. 巻 23
2. 論文標題 A New Method for Albuminuria Measurement Using a Specific Reaction between Albumin and the Luciferin of the Firefly Squid Watasenia scintillans	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8342 ~ 8342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23158342	査読の有無 無
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 Ishibashi Riko, Furusawa Yukihiro, Honda Hiroe, Watanabe Yasuharu, Fujisaka Shiho, Nishikawa Miyu, Ikushiro Shinichi, Kurihara Shin, Tabuchi Yoshiaki, Tobe Kazuyuki, Takatsu Kiyoshi, Nagai Yoshinori	4. 巻 66
2. 論文標題 Isoliquiritigenin Attenuates Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Syndrome by Modifying Gut Bacteria Composition in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Nutrition & Food Research	6. 最初と最後の頁 2101119 ~ 2101119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mnfr.202101119	査読の有無 無
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 Girdhar Khyati, Soto Marion, Huang Qian, Orliaguet Lucie, Cederquist Carly, Sundaresh Bharathi, Hu Jiang, Figura Maximilian, Raisingani Amol, Canfora Emanuel E., Dirice Ercument, Fujisaka Shiho, Goossens Gijs H., Blaak Ellen E., Kulkarni Rohit N., Kahn C. Ronald, Altindis Emrah	4. 巻 71
2. 論文標題 Gut Microbiota Regulate Pancreatic Growth, Exocrine Function, and Gut Hormones	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 945 ~ 960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db21-0382	査読の有無 無
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 Nawaz A, Nishida Y, Takikawa A, Fujisaka S, Kado T, Aminuddin A, Bilal M, Jeelani I, Aslam MR, Nishimura A, Kuwano T, Watanabe Y, Igarashi Y, Okabe K, Ahmed S, Manzoor A, Usui I, Yagi K, Nakagawa T, Tobe K	4. 巻 13
2. 論文標題 Astaxanthin, a Marine Carotenoid, Maintains the Tolerance and Integrity of Adipose Tissue and Contributes to Its Healthy Functions.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 4374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13124374.	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 Watanabe Y, Fujisaka S, Ikeda K, Ishikawa M, Yamada T, Nawaz A, Kado T, Kuwano T, Nishimura A, Bilal M, Liu J, Yagi K, Hase K, Tobe K.	4. 巻 24
2. 論文標題 Gut microbiota, determined by dietary nutrients, drive modification of the plasma lipid profile and insulin resistance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102445.	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 Bilal Muhammad, Nawaz Allah, Kado Tomonobu, Aslam Muhammad Rahil, Igarashi Yoshiko, Nishimura Ayumi, Watanabe Yoshiyuki, Kuwano Takahide, Liu Jianhui, Miwa Hiroyuki, Era Takumi, Ikuta Koichi, Imura Johji, Yagi Kunimasa, Nakagawa Takashi, Fujisaka Shiho, Tobe Kazuyuki	4. 巻 54
2. 論文標題 Fate of adipocyte progenitors during adipogenesis in mice fed a high-fat diet	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Metabolism	6. 最初と最後の頁 101328 ~ 101328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2021.101328	査読の有無 無
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 Fujisaka S	4. 巻 12
2. 論文標題 The role of adipose tissue M1/M2 macrophages in type 2 diabetes mellitus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetol Int.	6. 最初と最後の頁 74-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-020-00482-2.	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23件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Watanabe Y, Fujisaka S, Watanabe S, Nawaz A, Kado T, Nishimura A, Bilal M, Rahil M, Morinaga Y, Tobe K
2. 発表標題 Isoxanthohumol improves obesity and insulin resistance through both pharmacological and gut microbial pathways.
3. 学会等名 IHMC 9th congress (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤坂志帆
2. 発表標題 脂肪組織M1/M2マクロファージと腸内細菌叢に着目した肥満によるインスリン抵抗性の機序の解明
3. 学会等名 第42回日本肥満学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤坂志帆
2. 発表標題 肥満インスリン抵抗性における脂肪組織M1/M2マクロファージおよび腸内細菌叢の意義
3. 学会等名 第36回日本糖尿病・肥満動物学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊善之, 藤坂志帆, 桑野剛英, 西村 歩, 角 朝信, 五十嵐喜子, Rahil Muhammad Aslam, Bilal Muhammad, Nawaz Allah, 八木邦公, 渡辺志朗, 森永芳智, 戸邊一之.
2. 発表標題 栄養素・薬剤によって構成される腸内細菌叢と宿主の代謝メカニズムに与える影響
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 藤坂志帆
2. 発表標題 糖尿病とは？100年後の糖尿病治療は？～未病の理解、そして個別化医療に向かって～.
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤坂志帆
2. 発表標題 糖尿病と腸内細菌.
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤坂志帆, 戸邊一之.
2. 発表標題 肥満における和漢薬や食品成分による腸内細菌叢を介したインスリン抵抗性改善作用
3. 学会等名 第39回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤坂志帆, 渡邊善之, 戸邊一之
2. 発表標題 腸内細菌を介した肥満症、インスリン抵抗性の新たな治療戦略.
3. 学会等名 第43回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤坂志帆
2. 発表標題 腸内フローラと肥満症.
3. 学会等名 第43回日本肥満学会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊善之, 藤坂志帆, 桑野剛英, 西村歩, 角朝信, 五十嵐喜子, Muhammad Aslam Rahil, Muhammad Bilal, Allah Nawaz, 八木邦公, 渡辺志朗, 森永芳智, 戸邊一之
2. 発表標題 イソキサントフォームは腸内細菌の変化を介して宿主の小腸栄養トランスポーターを制御し抗肥満作用を発揮する.
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 朴木久恵, 藤坂志帆, 圓角麻子, 渡邊善之, 瀧川章子, 八木邦公, 中條大輔, 奥牧人, 戸邊一之
2. 発表標題 企業健診における生活習慣を含む食事記録の解析と健診データと腸内細菌叢の関係性について
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 渡邊 善之、藤坂 志帆、渡辺 志朗、桑野 剛英、西村 歩、角 朝信、Muhammad Rahil Aslam、Muhammad Bilal、Allah Nawaz、五十嵐 喜子、八木 邦公、戸邊一之
2. 発表標題 イソキサントフォームは腸内細菌叢を通じて脂質吸収を抑制し、抗肥満、耐糖能改善作用を示す
3. 学会等名 第43回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 善之、藤坂 志帆、桑野 剛英、西村 歩、角 朝信、五十嵐 喜子、Rahil Muhammad Aslam、Bilal Muhammad、Nawaz Allah、八木 邦公、渡辺 志朗、森永 芳智、戸邊 一之
2. 発表標題 イソキサントフォームは腸内細菌の変化を介して宿主の小腸栄養トランスポーターを制御し抗肥満作用を発揮する
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤坂志帆 戸邊一之
2. 発表標題 腸内細菌叢が糖代謝に与えるインパクト
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 藤坂志帆、朴木久恵、圓角麻子、山田眞之介、四方雅隆、瀧川章子、渡邊善之、角朝信、桑野剛英、西村歩、八木邦公、戸邊一之
2. 発表標題 防風通聖散投与中に腸内細菌Akkermansia muchiniphilaが増加した高度肥満症の一例
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 藤坂志帆 戸邊一之
2. 発表標題 腸内細菌叢への介入が及ぼす糖・脂質代謝への影響
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 藤坂志帆 戸邊一之
2. 発表標題 腸内細菌叢を介した脂質代謝が肥満、インスリン抵抗性に及ぼす影響
3. 学会等名 第94回日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤坂志帆
2. 発表標題 脂肪組織M1/M2マクロファージと腸内細菌叢に着目した肥満によるインスリン抵抗性の機序の解明
3. 学会等名 第42回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊善之 藤坂志帆 池田和貴 山田恭央 Allah Nawaz 角朝信 Muhammad Bilal 西村歩 桑野剛英 劉建輝 朴木久恵 八木邦公 長谷耕二 戸邊一之
2. 発表標題 栄養組成により確立した腸内細菌叢は、血中脂質プロファイルに大きな影響を与える
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 藤坂 志帆, 戸邊 一之
2. 発表標題 腸内細菌叢が糖代謝に与えるインパクト
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 渡邊 善之, 藤坂 志帆, 池田 和貴, 山田 恭央, Allah Nawaz, 角 朝信, Muhammad Bilal, 西村 歩, 桑野 剛英, 劉 建輝, 朴木 久恵, 八木 邦公, 長谷 耕二, 戸邊 一之
2. 発表標題 栄養組成により確立した腸内細菌叢は、血中脂質プロファイルに大きな影響を与える
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 藤坂 志帆
2. 発表標題 肥満 2 型糖尿病における脂肪組織M1/M2マクロファージの役割
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 藤坂 志帆, 渡邊 善之, Allah Nawaz, 角 朝信, Muhammad Bilal, 西村 歩, 桑野 剛英, 劉 健輝, 朴木 久恵, 八木邦公, 戸邊 一之
2. 発表標題 栄養組成による腸内細菌叢と糖代謝の相違
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

〔図書〕 計3件

1. 著者名 藤坂 志帆 戸邊 一之	4. 発行年 2020年
2. 出版社 株式会社メディカルレビュー社	5. 総ページ数 4
3. 書名 Pharma Medica	

1. 著者名 藤坂志帆 渡邊善之 戸邊一之	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 3
3. 書名 医学のあゆみ	

1. 著者名 藤坂志帆 戸邊一之	4. 発行年 2020年
2. 出版社 (株) 杏林舎	5. 総ページ数 4
3. 書名 糖尿病	

〔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	戸邊 一之  (Tobe Kazuyuki)  (30251242)	富山大学・学術研究部医学系・教授    (13201)	

6. 研究組織（つづき）

	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	薄井 勲  (Usui Isao)  (50377272)	獨協医科大学・医学部・教授    (32203)	

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