

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04847

研究課題名(和文)肥満・2型糖尿病における肝臓の糖・脂質代謝調節破綻の分子機構

研究課題名(英文)Hepatic glucose and lipid homeostasis in type 2 diabetes with obesity

研究代表者

窪田 直人(Kubota, Naoto)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：50396719

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：高脂肪食負荷に伴ってIRS-2の発現が低下しても、IRS-1の発現が多い中心静脈領域では高インスリン血症も相まってインスリンシグナルはむしろ亢進し、そのために脂肪合成が促進される一方、門脈領域ではIRS-1の発現が少ないためにIRS-2の発現低下を十分に代償することができず、インスリンシグナルが障害され、糖新生が亢進する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：By investigating differential insulin signaling in the periportal (PP) zone, the site of gluconeogenesis, and perivenous (PV) zone, the site of lipogenesis, of the liver, we found that insulin signaling mediated by Irs1 and Irs2 was impaired in the PP zone, but rather enhanced in the PV zone, caused by the downregulation by hyperinsulinemia of Irs2, which is similarly expressed in both the PP and PV zones, coupled with intact expression of Irs1, which is predominantly expressed in the PV zone and is not affected by hyperinsulinemia. These data suggest that “selective insulin resistance” is induced by the differential distribution and alterations of hepatic Irs1 and Irs2 expressions in type 2 diabetes and obesity.

研究分野：糖尿病代謝

キーワード：インスリン受容体基質

1. 研究開始当初の背景

肝臓は糖・脂質代謝において中心的な役割を果たしている臓器の1つであり、インスリンは肝臓において糖新生を抑制し、脂質合成を促進する。ところが、2型糖尿病やメタボリックシンドロームの肝臓では「インスリン作用における pathogenic paradox」が指摘されている (Brown M.S. and Goldstein J.L., Cell Metab. 7:95-96,2008)。すなわち、正常な状態の肝臓では摂食後、インスリンによって糖新生は抑制され、脂肪合成が促進される。一方、肝臓特異的インスリン受容体欠損マウス (Mol.Cell.6:87-97,2000) や我々が作製したインスリン受容体基質 (IRS)-1/IRS-2 ダブル欠損マウス (Cell Metab. 8:49-64,2008) のように肝臓におけるインスリン作用が完全に欠損した状態では、糖新生抑制と脂質合成がともに障害され、高血糖と血中中性脂肪・肝臓中性脂肪含量の低下が認められる。ところが、2型糖尿病やメタボリックシンドロームの肝臓では糖新生亢進と血中中性脂肪・肝臓中性脂肪含量の増加が、すなわち、糖新生抑制に対してはインスリン作用が障害されているのに対し、脂肪合成についてはむしろインスリン作用が亢進している病態が認められ、これは「選択的インスリン抵抗性」と呼ばれている (Brown M.S. and Goldstein J.L., Cell Metab. 7:95-96,2008)。実際、高脂肪食を8週間負荷した肥満モデルマウスでは、空腹時の血糖値とインスリン値の上昇とともに肝臓中性脂肪含量の増加も認められる。この時肝臓のインスリンシグナルを観察すると、高インスリン血症を反映しインスリン受容体やその下流のAktのリン酸化は亢進しており、これは肥満に伴う肝臓中性脂肪の増加は説明することができるが、空腹時血糖値の上昇は説明できない。

2. 研究の目的

肝臓は肝小葉と呼ばれる最小基本単位から構成されるが、決して均等に代謝作用を担っているわけではなく、門脈側と中心静脈側で領域特異性があることが知られ、これは metabolic zonation と呼ばれる。すなわち、門脈側では酸化的リン酸化や糖新生が、中心静脈側では糖取り込み・解糖や脂肪酸合成が主に行われており、これは酸素分圧の違いやホルモン濃度、血流などによって調整されていると考えられている。本研究ではこの metabolic zonation の概念に基づき「選択的インスリン抵抗性」の分子メカニズム、すなわち **2型糖尿病の肝臓において、なぜ糖新生抑制に対するインスリン作用は障害され、脂肪合成に対するインスリン作用はむしろ亢進するのか、その分子メカニズムを明らかにする。**

3. 研究の方法

**2型糖尿病の肝臓において、なぜ糖新生抑制に対するインスリン作用は障害され、脂肪合成に対するインスリン作用はむしろ亢進する**

**のか、その分子メカニズムを明らかにする**

**高脂肪食負荷時の肝臓におけるIRS-1の病態生理的役割について、肝臓特異的IRS-1欠損マウスを用いて検討する。**我々は既に門脈側あるいは中心静脈側 rich な肝組織 (肝細胞) の採取方法を確立している。実際、門脈側肝細胞で発現が多いとされるE-Cadherin1やSerine Dehydrataseは、門脈側肝細胞で発現が高く中心静脈側肝細胞では低いこと、逆に中心静脈側肝細胞で発現が多いとされるGlutamine Synthetaseは、中心静脈側肝細胞で発現が高く、門脈側肝細胞では低いことを既に確認している。高脂肪食負荷時にはIRS-2の発現が門脈側、中心静脈側で低下するが、これに加えて肝臓特異的IRS-1欠損マウスではIRS-1も両側で欠損することになる。すなわち肝臓特異的IRS-1欠損マウスでは門脈側、中心静脈側いずれにおいてもIRS-1/IRS-2の発現が極端に低い状態と考えられ、門脈側のインスリン作用障害の結果、高血糖を呈する一方、脂肪肝は脂肪合成が低下する結果、むしろこれが改善されることが予想される。実際我々は、肝臓特異的IRS-1欠損マウスでは著明な耐糖能異常を呈すること、ピルビン酸負荷試験の結果、著明な高血糖が認められることから糖新生が亢進していること、さらに個体レベルでインスリン抵抗性を呈していることを見出している。さらに肉眼的所見あるいは組織切片に対するOil-red-O染色の結果から、肝臓特異的IRS-1欠損マウスでは明らかに脂肪肝、脂肪蓄積が抑制されていることを見出している。今後、このメカニズムを解析するために、肝臓特異的IRS-1欠損マウスの肝臓を門脈側、中心静脈側に分けて解析し、それぞれの領域におけるIRS-1、IRS-2の発現を確認するとともにインスリンシグナルの状態を検討する。また糖新生や脂肪合成にかかわるPEPCKやG6Pase、SREBP1c、ACC、FAS、SCD-1、PPAR、FSP27、CD36などの発現について検討する。さらに近年脂肪肝形成には炎症や酸化ストレスなどが深く関連していることが報告されており、高血糖ではあるが脂肪肝が抑制されている状態でこれらにどのような変化があるのかを検討し、病態発症における肝臓IRS-1の役割を明らかにする。さらに門脈側に特異的に発現しているAPCや中心静脈側に特異的に発現しているGSをプロモターに用いてIRS-1をアデノウイルスを用いてその発現を回復させることにより、耐糖能や脂肪肝がコントロールと同程度まで改善するのかどうかを検討し、門脈側のIRS-1の役割と中心静脈側のIRS-1が病態形成にどのくらい寄与しているのかも含め、肝臓IRS-1の「選択的インスリン抵抗性」病態における役割の全貌を解明する。

**高脂肪食負荷時の肝臓におけるIRS-2の病態生理的役割について、肝臓特異的IRS-2欠損マウスを用いて検討する。**

高脂肪食負荷時にはIRS-2の発現が既にdownregulationされているため、IRS-2欠損の表現型はIRS-1欠損

に比べると全体的に mild と予想される。特に IRS-1 の発現の低い門脈側ではインスリンシグナル障害の結果、耐糖能異常を呈する可能性があるが、IRS-1 の発現が高い中心静脈側ではその影響はごくわずかと推定される。実際、我々は以前樹立した肝臓特異的 IRS-2 欠損マウスでは軽度ではあるが有意な耐糖能異常、ピルビン酸負荷による高血糖、インスリン抵抗性が認められる一方、脂肪肝に関しては肉眼的にも Oil-red-O 染色においてもコントロールマウスとほぼ同程度であることを見出している。今後は肝臓特異的 IRS-2 欠損マウスにおいて門脈側と中心静脈側における IRS-1 や IRS-2 の発現を確認しつつ、インスリンシグナル障害が確かに門脈側で認められ、中心静脈側では保たれていることを検討する。さらに糖新生にかかわる PEPCK や G6Pase の発現とともに、中性脂肪含量や de novo の脂肪酸合成、脂肪合成にかかわる SREBP1c、ACC、FAS、SCD-1、PPAR、FSP27、CD36 などの発現について検討し、様々な角度から肝臓特異的 IRS-2 欠損マウスの脂肪酸合成や脂肪肝の程度について検証する。さらに門脈側に特異的に発現している APC や中心静脈側に特異的に発現している GS をプロモーターとして用いて IRS-2 の発現をアデノウイルスを用いて回復させることにより、病態が改善するかどうか、するとすればどの程度改善するかを検討し、IRS-2 の発現低下がどの程度この病態に寄与しているのかも含めて、肝臓 IRS-2 の「選択的インスリン抵抗性」病態における役割の全貌を解明する。

**肝臓特異的 IRS-1/IRS-2 ダブル欠損マウスを用いて、肝臓における IRS の病態生理的役割について検討する。**「選択的インスリン抵抗性」病態、すなわち耐糖能異常と脂肪肝を合併するためには、正常な IRS-1 の発現と、IRS-2 発現欠損が重要であると考えられる。そこで次に我々は IRS-2 の発現が欠損しているだけで「選択的インスリン抵抗性」に十分なのか、それとも IRS-2 の発現欠損に加えて正常な IRS-1 の発現が必須なのかを検討するために、肝臓特異的 IRS-1/IRS-2 ダブル欠損マウス解析を行う。肝臓特異的 IRS-1/IRS-2 ダブル欠損マウスでは門脈側、中心静脈側いずれにおいてもインスリンシグナルがほぼ完全に遮断されるため、門脈側の糖新生抑制障害による高血糖と、中心静脈側の脂肪合成障害による脂肪肝軽減を示すと予想される。実際、高脂肪食負荷肝臓特異的 IRS-1/IRS-2 ダブル欠損マウスでは、糖代謝については著明な耐糖能障害、糖新生亢進、インスリン抵抗性と脂肪肝改善を確認している。すなわち、IRS-2 の発現欠損だけでは「選択的インスリン抵抗性」病態を示すにはおそらく不十分であり、それに加え正常な IRS-1 の発現が必須であると考えられる。今後この分子メカニズムを明らかにするために、門脈側と中心静脈側において糖新生系酵素である PEPCK や G6Pase の発現や肝臓の中性脂肪含量、de novo の脂肪酸合成、脂肪合成系を調節する SREBP1c、ACC、FAS、

SCD-1、PPAR、Fsp27、CD36 等の発現を測定するとともに、IRS-1 と IRS-2 の発現回復により本マウスで認められる表現型が rescue されるかどうか検討する。さらに IRS-1 と IRS-2 の間に相互代替性があるのかどうか、あるとすればどの程度あるのか、肝全体に IRS-1 や IRS-2 を過剰発現させ高血糖や脂肪肝が改善するのかどうか、あるいは門脈側に APC プロモーター下に IRS-1 を過剰に、すなわち IRS-1 + IRS-2 に相当する量を発現させても耐糖能が完全に改善するのかどうか、逆に中心静脈側に特異的に発現している GS プロモーター下に IRS-2 を十分量戻したときに、脂肪肝を呈するようになってくるのかどうかを検討し「選択的インスリン抵抗性」病態における肝臓 IRS-1、IRS-2 の果たす役割の全貌を明らかにする。

**2型糖尿病・肥満モデル動物における肝臓 IRS-1 の糖代謝・脂質代謝における病態生理的役割について検討する。**我々はすでに肝臓の IRS-1 の発現は、2型糖尿病・肥満モデル動物である ob/ob マウスにおいてもコントロールマウスとほぼ同程度に保たれていることを確認している。そこでこの時の IRS-1 に associate する PI3 キナーゼ活性、脂肪合成にかかわる SREBP1c、FAS などの発現を血中中性脂肪レベルと肝臓の中性脂肪含量と合わせて門脈側、中心静脈側に分けて検討し、確かに ob/ob マウスにおいて IRS-1 に associate する PI3 キナーゼ活性が中心静脈側で増加し、脂肪合成が亢進していることを確認する。次にコントロールマウス肝臓の IRS-1 に associate する PI3 キナーゼ活性と同じ程度になるように IRS-1 のドミナントネガティブ変異体をアデノウイルスベクターを GS プロモーター下に発現させ、これによって ob/ob マウスで認められる高中性脂肪血症や脂肪肝が改善するかどうかを検討する。またこの時の全身・肝臓のインスリン抵抗性や血中インスリン値、耐糖能、グルコースクランプやピルビン酸負荷試験とともに、肝臓における IRS-2 に associate する PI3 キナーゼ活性や、PEPCK、G6Pase の発現を門脈側、中心静脈側に分けて検討する。もし脂肪合成亢進に伴う高中性脂肪血症や脂肪肝が、肝臓インスリン抵抗性・高インスリン血症を増悪させ、IRS-2 の発現低下や糖新生抑制障害の原因となっているならば、これらが改善することが予想される。

#### 4. 研究成果

インスリンシグナルについて zonation を検討したところ、普通食下では空腹時インスリン濃度は門脈領域で高く、逆に IRS-1 発現は中心静脈領域で高かった。IRS-2 の発現には両領域で差は認められなかった。ところが高脂肪食を負荷するとインスリン濃度は著明に上昇し、普通食下で認められた門脈領域と中心静脈領域の濃度勾配が失われていた。また IRS-1 の発現には変化はなく中心静脈領域で依然として高かったものの、IRS-2 の発現は普通食下に比べて約 1/4 に低下していた。さらに門脈領域と中心静脈領域にわけてイ

ンスリンシグナルを検討したところ、中心静脈領域では、Akt のリン酸化レベルが上昇する一方で、門脈領域では逆に Akt のリン酸化レベルは減弱していた。この結果から、高脂肪食負荷に伴って IRS-2 の発現が低下しても、IRS-1 の発現が多い中心静脈領域では高インスリン血症も相まってインスリンシグナルはむしろ亢進し、そのために脂肪合成が促進される一方、門脈領域では IRS-1 の発現が少ないために IRS-2 の発現低下を十分に代償することができず、インスリンシグナルが障害され、糖新生が亢進する可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

1 Kubota T\*, Kubota N<sup>□</sup>, Kadowaki T<sup>□</sup>.

Imbalanced Insulin Actions in Obesity and Type 2 Diabetes: Key Mouse Models of Insulin Signaling Pathway. (\*co-first authors, <sup>□</sup>co-corresponding authors).

*Cell Metabolism* 25:797-810, 2017

2 Masamoto Y, Arai S, Sato T, Kubota N, Takamoto I, Kadowaki T, Kurokawa M.

Adiponectin Enhances Quiescence Exit Of Murine Hematopoietic Stem Cells And Hematopoietic Recovery Through mTORC1 Potentiation.

*Stem Cells* 35:1835-1848, 2017.

3 Suyama S, Lei W, Kubota N, Kadowaki T, Yada T. Adiponectin at physiological level glucose-independently enhances inhibitory postsynaptic current onto NPY neurons in the hypothalamic arcuate nucleus.

*Neuropeptides* 65:1-9, 2017.

4 Sasaki M, Sasako T, Kubota N\*, Sakurai Y, Takamoto I, Kubota T, Inagi R, Seki G, Goto M, Ueki K, Nangaku M, Jomori T, Kadowaki T\*. Dual Regulation of Gluconeogenesis by Insulin and Glucose in the Proximal Tubules of the Kidney. (\*co-corresponding authors).

*Diabetes* 66:2339-2350, 2017

5 Marangoni RG, Masui Y, Fang F, Korman B, Lord G, Lee J, Lakota K, Wei J, Scherer PE, Otvos L, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Asano Y, Sato S, Tourtellotte WG, Varga J. Adiponectin is an endogenous anti-fibrotic mediator and therapeutic target.

*Sci Rep.* 7:4397, 2017.

6 Sakurai Y, Kubota N\*, Takamoto I, Obata A, Iwamoto M, Hayashi T, Aihara M, Kubota T, Nishihara H, Kadowaki T\*. Role of insulin receptor substrates in the progression of hepatocellular carcinoma. (\*co-corresponding authors).

*Sci Rep.* 7:5387, 2017

7 Asano T, Kubota N\*, Koizumi N, Itani K,

Mitake T, Yuhashi K, Liao H, Mitsuishi M, Takeishi S, Takahashi T, Ohnishi S, Sasaki S, Sakuma I, Kadowaki T\*. Novel and Simple Ultrasonographic Methods for Estimating the Abdominal Visceral Fat Area. (\*co-corresponding authors).

*Int. J. Endocrinol.* 8796069, 2017

[学会発表](計39件)

#### 第90回日本内分泌学会学術総会(2017年4月 京都)

1. 窪田哲也, 窪田直人, 井上真理子, 林高則, 相原允一, 高本偉碩, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「糖代謝調節におけるマクロファージの Irs2 の役割の解明」
2. 桜井賛孝, 窪田直人, 高本偉碩, 門脇孝:「肝癌におけるインスリン受容体基質(Irs)の役割」

#### 第60回日本糖尿病学会年次学術集会(2017年5月 名古屋)

3. 相原允一, 窪田直人, 窪田哲也, 井上真理子, 林高則, 桜井賛孝, 岩本真彦, 高本偉碩, 門脇孝:「骨格筋における IRS-2 の役割の解明」
4. 井上真理子, 窪田哲也, 窪田直人, 高本偉碩, 林高則, 相原允一, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「動脈硬化における血管内皮細胞の Irs2 の役割」
5. 窪田哲也, 窪田直人, 井上真理子, 林高則, 相原允一, 高本偉碩, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「マクロファージにおける Irs2 はインスリンシグナルと IL4 (ア) シグナルを介してインスリン感受性を調節する」
6. 窪田直人, 窪田哲也, 門脇孝:「糖尿病性大血管障害の基礎から臨床新たな治療戦略(シンポジウム)「インスリン抵抗性と動脈硬化」
7. 窪田直人, 窪田哲也, 門脇孝:「肝臓のエネルギー代謝:センシングと病態(シンポジウム)「インスリン抵抗性の新視点 肝臓の metabolic zonation」
8. 澤田実佳, 高見真, 中村衣里, 伊地知秀明, 山内敏正, 門脇孝, 関根里恵, 窪田直人:「肥満を伴う高齢者糖尿病に対するサルコペニアを考慮した入院中の栄養管理」
9. 下嶋祐子, 高梨麻子, 宮島香織, 大橋優美子, 澤田実佳, 北久保佳織, 富樫仁美, 関根里恵, 窪田直人, 鈴木亮, 山内敏正, 門脇孝:「DTRQOL の結果からみる透析予防外来での指導効果の検討その1」
10. 高梨麻子, 大橋優美子, 下嶋祐子, 宮島香織, 澤田実佳, 北久保佳織, 富樫仁美, 関根里恵, 窪田直人, 鈴木亮, 山内敏正, 門脇孝:「DTR QOL の結果からみる透析予防外来での指導効果の検討その2」
11. 高本偉碩, 窪田直人, 中屋恵三, 桜井賛孝, 植木浩二郎, 門脇孝:「モデル動物を用いた KCNQ1 遺伝子変異と耐糖能に関

する検討」

12. 寺井愛, 鈴木亮, 渡辺隆介, 周聖浦, 熊谷勝義, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝: 「膵 細胞における活性型 XBP1 の過剰発現によりインスリン分泌が低下する」
13. 林高則, 窪田直人, 窪田哲也, 井上真理子, 相原允一, 高本偉碩, 門脇孝: 「中枢におけるインスリン受容体基質 (IRS)-1 の役割の解明」
14. 宮島香織, 高梨麻子, 下嶋佑子, 大橋優美子, 澤田実佳, 北久保佳織, 富樫仁実, 関根里恵, 窪田直人, 鈴木亮, 山内敏正, 門脇孝: 「個別の対応により無理のないセルフケアに移行できた透析予防外来症例」

#### 第90回日本超音波医学会(2017年5月 栃木)

15. 藤原 洋子, 射谷 和徳, 三竹 毅, 篠原通浩, 大木 洋美, 中川 徹, 小泉 憲裕, 窪田直人, 佐久間 一郎, 門脇孝: 「縦横計測法を用いた内臓脂肪計測」

#### 第35回日本肥満症治療学会学術集会(2017年6月 岩手)

16. 澤田実佳, 山田咲, 高見真, 飯島栄里子, 笹子敬洋, 愛甲丞, 門脇孝, 関根里恵, 窪田直人: 「栄養指導経験を有するバルーン留置術施行高度肥満患者への効果的な栄養指導の検討~週1回のメール指導を実践して~」

#### 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2017年7月 大阪) 7.12-14

17. 窪田哲也, 窪田直人, 井上真理子, 林高則, 相原允一, 高本偉碩, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝: 「血管内皮細胞のIRS-2が動脈硬化に及ぼす役割」

#### 第18回日本内分泌学会 関東甲信越支部学術学会(2017年9月 高崎)

18. 荒川 直子, 諏訪内 浩紹, 高本 偉碩, 窪田直人, 山内 敏正, 門脇孝: 「2型糖尿病に腎盂癌を合併した1例」
19. 會田 梓, 諏訪内 浩紹, 窪田直人, 山内 敏正, 植木 浩二郎, 門脇孝: 「2型糖尿病に間質性肺炎急性増悪を合併した1例」
20. 吉田 紗衣子(東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科), 高本 偉碩, 間中勝則, 鈴木 亮, 窪田直人, 山内 敏正, 門脇孝: 「フルドロコルチゾンにより電解質異常が改善したミトコンドリア糖尿病の一例」

#### 第26回日本脂質栄養学会(2017年9月 東京)

21. 裏木 喜久江, 窪田 哲也, 大野 治美, 村上 晴香, 宮地 元彦, 窪田直人: 「健康人302名における血漿中脂肪酸及び胆汁酸濃度の性別や年齢別解析」

#### 第38回日本肥満学会(2017年10月 大阪)

22. 相原允一, 窪田直人, 窪田哲也, 井上真理子, 林高則, 桜井賛孝, 岩本真彦, 高本偉碩, 門脇孝: 「骨格筋におけるIRS-2

の役割の解明」

23. 窪田哲也, 窪田直人, 井上真理子, 林高則, 相原允一, 高本偉碩, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝: 「マクロファージIrs2の欠損は肥満におけるインスリン抵抗性を象悪させる」
24. 桜井賛孝, 窪田直人, 高本偉碩, 門脇孝: 「Role of insulin receptor substrates in the progression of hepatocellular carcinoma」
25. 笹子敬洋, 榎奥健一郎, 窪田直人, 小池和彦, 門脇孝, 植木浩二郎: 「小胞体ストレスに対する応答不全が糖尿病合併脂肪性肝炎の進展において果たす役割」
26. 湯橋一仁, 浅野岳晴, 窪田直人, 門脇孝: 「内臓脂肪面積を評価するための新しい簡便な超音波検査法」

#### 第32回日本糖尿病合併症学会・第23回日本糖尿病眼学会総会(2017年10月 東京)

27. 小泉千恵, 青山倫久, 川口智也, 鈴木亮, 澤田実佳, 関根里恵, 窪田直人, 山内敏正, 門脇孝: 「集学的治療により切断の範囲を大幅に縮小し得た糖尿病性足壊疽の1例」
28. 森田あい, 鈴木亮, 高本偉碩, 窪田直人, 山内敏正, 門脇孝: 「2型糖尿病に合併したサルコペニアの臨床的特徴」

#### 第2回糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ研究会(2017年11月 東京)

29. 松下由実, 原久男, 福田尚司, 木村昭夫, 稲垣剛志, 窪田直人, 窪田哲也, 横山徹爾, 三好知明, 明石秀親: 「JAXA等の衛星技術を用いて生活習慣病予防・治療のための保健医療サービス提供の試み」

#### 第36回日本認知症学会学術集会(2017年12月 石川)

30. 佐野 俊春, 若林 朋子, 松井 健太郎, 真野 絢子, 窪田直人, 門脇孝, 岩坪威: 「IRS-2の欠損が脳内アミロイド 動態に与える影響の検討」

#### 第21回日本病態栄養学会学術集会(2018年1月 京都)

31. 澤田美佳, 高見真, 中村衣里, 前明日美, 本田友絵, 伊地知秀明, 畠山高年, 大橋優美子, 高本偉碩, 鈴木亮, 永松健, 山内敏正, 門脇孝, 関根里恵, 窪田直人: 「妊娠糖尿病と糖尿病合併妊娠における教育入院体制の構築とその経過~管理栄養士の立場から~」
32. 澤田美佳, 関根里恵, 窪田直人: (シンポジウム) 「糖尿病薬物治療と栄養管理」 「薬物治療中の高齢糖尿病患者における栄養管理を考える」
33. 山田咲, 上畑陽子, 伊地知秀明, 関根里恵, 窪田直人: 「急速に栄養状態が低下した 高齢膵癌患者に対し 術前栄養介入を行った一例」

#### 第52回日本成人病(生活習慣病)学会(2018

年1月 東京)

34. 関根 里恵, 窪田直人:「職域とライフステージを考慮した生活習慣病対策 エネルギー産生栄養素バランスを考慮した食事療法」

第 55 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会 (2018年1月 新潟)

35. 澤田 実佳, 高見 真, 中村 衣里, 前 明日美, 小泉 千恵, 青山 倫久, 鈴木 亮, 山内 敏正, 関根 里恵, 窪田直人, 門脇 孝:「複数の合併症を有する糖尿病足壊疽における栄養管理の1例」
36. 高見真, 澤田実佳, 中村衣里, 前明日美, 三浦雅臣, 高瀬暁, 鈴木亮, 山内敏正, 関根里恵, 門脇孝, 窪田直人:「体重維持に難渋した乳癌を合併した高齢糖尿病の栄養管理」
37. 中村衣里, 澤田実佳, 高見真, 前明日美, 加藤貴史, 青山倫久, 鈴木亮, 山内敏正, 関根里恵, 門脇孝, 窪田直人:「中食に対する栄養指導が奏功した肥満2型糖尿病患者の一例」

第 639 回関東地方会 (2018年2月 東京)

38. 高本 偉碩, 桑野 嘉法, 鈴木 亮, 窪田直人, 山内 敏正, 門脇 孝:「膵 IPMN・腎盂癌・DKDを合併した肥満2型糖尿病の1例」
39. 廣田 雄輔(東京大学 糖尿病・代謝内(ア)科), 鈴木 亮, 窪田直人, 山内 敏(イ)正, 門脇 孝:「肥満症患者の教育入(ウ)院における体組成変化の解析と肥満(エ)の程度による差異の検討」

[図書](計 14件)

窪田哲也, 窪田直人, 門脇孝:【心血管疾患発症予防からみた糖尿病治療】チアゾリジン誘導体のアディポネクチン依存性・非依存性による糖尿病・動脈硬化抑制メカニズム(解説/特集)。医学のあゆみ 261(4)306-311, 2017.04

窪田直人: 心血管疾患発症予防からみた糖尿病治療。医学のあゆみ 261(4)279, 2017.04

窪田直人: 新・相談コーナー せんせい教えてください! 食塩は減らした方がいいのですか?(2型糖尿病, 71歳、男性)(Q&A)。さかえ: 月刊糖尿病ライフ 57(4)48-49, 2017.04

窪田直人, 窪田哲也, 門脇孝: 肝臓における「選択的インスリン抵抗性」の分子機構。糖尿病学 2017, 20-27, 2017.05

澤田実佳, 関根里恵, 窪田直人: 糖尿病診療 update 最新の高齢者における栄養管理。DM Ensemble 6(1)46-50, 2017.05

笹子敬洋, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝: サルコペニアとインスリン/IGF-1 シグナル。日本体質医学会雑誌 79(2)81-87, 2017.06.

窪田哲也, 窪田直人, 井上真理子, 高本偉碩, 植木浩二郎, 門脇孝: 肥満に伴う高インスリン血症がマクロファージの適応障害を誘導しインスリン抵抗性を惹起する。適応医学 20(2)2-7, 2017.07

窪田直人:【ニュートリゲノミクスから斬る肝胆膵疾患】栄養代謝学と遺伝学における相互作用の理解にむけて。肝胆膵 75(1)7-9, 2017.07

福井道明, 窪田直人, 山田悟, 矢部大介: 糖尿病患者の食事療法と適切な糖質摂取。Diabetes Update6(3)132-142, 2017.07

窪田直人, 窪田哲也, 門脇孝:「選択的インスリン抵抗性」のメカニズム。Diabetes Journal 45(3) 121-122, 2017.09

田畑泰江, 伊地知秀明, 大谷藍, 関根里恵, 深柄和彦, 窪田直人: 今求められている NST と薬剤師の役割 病院薬剤師に求められること。薬事新報 3017 9-12, 2017.10

窪田直人, 窪田哲也, 門脇孝:【糖尿病と肝臓】 NASH/NAFLD のメカニズム インスリン作用からみたメカニズム。Diabetes Frontier 28(69) 660-666, 2017.12

窪田直人, 門脇孝:【エビデンスを2型糖尿病臨床にどう生かせばいい?-Evidence Based MedicineをReal Worldへ】糖尿病薬物療法チアゾリジン薬。内科 121(1) 65-69, 2018.01

稲垣暢也, 窪田直人, 三好秀明, 北川一夫: SGLT2 阻害薬の有効性と安全性 UPDATE。Diabetes Update 7(1) 4-14, 2018.03

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

窪田直人 (Kubota Naoto)

東京大学医学部附属病院・准教授

研究者番号: 50396719

(2) 研究分担者

なし ( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

門脇 孝 (Kadowaki Takashi)

東京大学医学部附属病院・教授

研究者番号: 30185889

(4) 研究協力者

なし ( )