

令和元年6月21日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09745

研究課題名(和文)GIP分泌における脂肪酸受容体の役割についての研究

研究課題名(英文)Role of fatty acid receptor GPR120 and GPR40 in oil-induced GIP secretion

研究代表者

原田 範雄 (HARADA, NORIO)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：50530169

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：GIP分泌について脂肪酸受容体GPR120とGPR40の関与を検討した。両受容体ダブル欠損マウスでは、コーンオイル負荷後のGIP分泌は誘導されなかった。またGPR120欠損、GPR40欠損マウスは、野生型マウスに比較して50%、80%のGIP分泌の低下を認めた。そして両受容体欠損マウスは、消化管ホルモンCCK分泌が低下していた。CCKアゴニストの投与によって、GPR120欠損マウスのGIP血中濃度は回復し、GPR40欠損マウスでは回復しなかった。以上から、GPR120とGPR40がオイル摂取後のGIP分泌に重要であること、特にGPR120はCCKを介してGIP分泌に関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満は様々な生活習慣病の中で治療が困難な問題であり、2型糖尿病や心血管疾患の危険因子となる。肥満の減少は糖尿病や動脈硬化疾患の発症や進展予防に寄与できる可能性がある。GIPは腸内分泌K細胞から分泌されるインクレチンであり、膵臓細胞からのインスリン分泌を増強する。またGIPは、高脂肪食餌誘発性肥満およびインスリン抵抗性を増強する。したがって、脂肪誘発性GIP分泌のメカニズムを理解しその分泌を抑制することは、肥満症の治療戦略につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Free fatty acid receptors GPR120 and GPR40 are expressed in enteroendocrine K cells, and their activation induces the secretion of the incretin GIP. However, the role of these receptors in fat-induced GIP secretion in vivo and the associated mechanisms are unclear. In this study, we investigated oil-induced GIP secretion in GPR120-knockout (KO) and GPR40-KO mice. GPR120/GPR40 double KO mice showed no GIP secretion by oil. Oil-induced GIP secretion was reduced by 50% and 80% in GPR120-KO and GPR-KO mice, respectively, compared with wild-type mice. GPR120-KO and GPR-KO mice also exhibited substantially decreased levels of CCK that promotes bile and pancreatic lipase secretion. Notably, treatment with a CCK analog resulted in recovery of oil-induced GIP secretion in GPR120-KO mice but not in GPR40-KO mice. These results indicate that GPR120 and GPR40 are essential for oil-induced gastric inhibitory polypeptide secretion, and GPR120-induced GIP secretion is indirectly mediated by CCK.

研究分野：代謝学

キーワード：インクレチン GIP GLP-1 脂肪酸 GPR40 GPR120 肥満

1. 研究開始当初の背景

gastric inhibitory polypeptide (GIP)は、栄養素の刺激によって腸管内分泌 K 細胞から分泌されるインクレチンである。GIP は脂肪摂取時に強く分泌が誘導され、また高脂肪食摂取時の肥満形成に深く関与する。GPR40 と GPR120 は脂質を構成する長鎖脂肪酸をリガンドとする脂肪酸受容体で腸管内分泌細胞に発現し、CCK やインクレチン分泌に関与することが報告されている。我々は、K 細胞を可視化した GIP-GFP ノックインマウスを用いて GPR40 と GPR120 が K 細胞で高発現することを明らかにした (Iwasaki K, et al. Endocrinology 2015)。しかし生体内での両受容体の GIP 分泌に対する寄与度や分泌機序、K 細胞発現への影響については不明である。

2. 研究の目的

我々は、GPR120 欠損(GPR120^{-/-})、GPR40 欠損(GPR40^{-/-})および両受容体のダブル欠損マウスを用いて、GIP 分泌に対する両受容体の関与について比較検討した。

3. 研究の方法

野生型(WT)、GPR120 および GPR40 ダブル欠損(DKO)マウスを用いて経口ブドウ糖・コーン油負荷試験(OGTT・OCTT)を行い、GIP と GLP-1 分泌を評価した。GIP-GFP ノックインマウスと交配して K 細胞を可視化し、上部小腸内の K 細胞数や K 細胞内の GIP などの遺伝子発現量を比較した。次に野生型(WT)マウス、GPR120^{-/-}マウス、GPR40^{-/-}マウスを用いて、OCTT を行い、生体内での両受容体の GIP 分泌への寄与度を検証した。また経口コーン油負荷後の門脈内 CCK 濃度、胆嚢収縮率、胆嚢内胆汁残留量を比較検討した。続いて、CCK アナログをコーン油経口負荷と同時に経静脈的に負荷し、強制胆嚢収縮下の血中 GIP 濃度を比較した。さらに GPR120^{-/-}マウス、GPR40^{-/-}マウスの K 細胞の数的および質的变化の有無を検証するため、GIP-GFP ノックインマウスと交配して K 細胞を可視化し、上下部小腸の K 細胞数や回収 K 細胞内の GIP 含有量および遺伝子発現量を 3 群間で比較検討した。

4. 研究成果

OGTT では GIP、GLP-1 とともに WT マウスと DKO マウスに有意差を認めなかった。一方、OCTT 時には DKO マウスの GIP 分泌が、WT の 90%以上減少し有意な GIP 分泌を得られなかった。また GLP-1 も有意な分泌を認めなかった。K 細胞の数や K 細胞内 GIP 遺伝子の発現は野生型マウスと同等であった。K 細胞内の GPR120 および GPR40 の発現はいずれも消失していたが、GPR119、FATP1 ~ FATP5、CD36 等他の脂質関連遺伝子の発現量に変化を認めなかった。DKO マウスで有意な GIP 分泌を得られないことから、脂肪摂取後の脂肪酸感知は GPR120 と GPR40 の 2 つの受容体が担うことが示された。また両受容体欠損により K 細胞数に変化はなく、K 細胞内遺伝子発現も同等であった。

次に GPR120 および GPR40 単独欠損下の脂肪摂取後の GIP 分泌とその関与を評価した。OCTT における GIP 分泌量は、WT マウスに比較して GPR120^{-/-}マウスで 50%、GPR40^{-/-}マウスで 80%減少した。これまでに我々は脂肪摂取時の GIP 分泌に胆汁が必須であることを報告した。また CCK が胆嚢収縮に重要なホルモンであることから、両マウスのコーン油負荷後の門脈内 CCK 濃度と胆嚢収縮能を評価した。CCK 濃度は、WT に比較して GPR120^{-/-}マウスおよび GPR40^{-/-}マウスで有意に低下した。経腹壁エコーで算出した胆嚢収縮率は GPR120^{-/-}マウスで 50%、GPR40^{-/-}マウスで 80%減少した。またコーン油負荷後の胆嚢内胆汁量は GPR120^{-/-}マウスは WT マウスの 2 倍、GPR40^{-/-}マウスは 3 倍残留していた。以上から GPR120^{-/-}マウスと GPR40^{-/-}マウスでは、脂摂取時の胆嚢収縮不全を呈し、CCK 作用の低下が明らかとなった。そこで CCK アナログによる胆嚢強制収縮下の血中 GIP 濃度について検討した。WT マウスでは CCK アナログ投与の有無で GIP 濃度に有意な差を認めなかった。GPR120^{-/-}マウスでは CCK アナログ投与により WT マウスと同等レベルまでの GIP 濃度の回復を認めたが、GPR40^{-/-}マウスでは WT マウスの約 30%までの上昇に留まった。以上から GPR120 による GIP 分泌は胆汁分泌に依存するが、GPR40 は胆汁分泌以外の機序でも GIP 分泌への関与することが示唆された。GPR120 と GPR40 は上部および下部小腸 K 細胞で発現し、各受容体欠損マウスでその発現は完全に消失していた。また各受容体欠損による他方の GPCR の発現の上昇や低下は認めなかった。GPR120^{-/-}マウスと GPR40^{-/-}マウスは、WT マウスと比較して上部、下部小腸の K 細胞数や K 細胞内 GIP 含有量および GIP mRNA 量に有意な差を認めなかった。リン脂質の代謝産物をリガンドとする GPR119 や胆汁酸受容体 TGR5 の発現は、3 群間で有意な差を認めなかった。また胆汁酸代謝に関わる FXR 発現も K 細胞内で有意な差を認めなかった。長鎖脂肪酸受容体 GPR120 と GPR40 は脂肪摂取後の GIP 分泌に寄与する主要な受容体であるが、生体内で両受容体は異なる機序で脂肪摂取時の GIP 分泌に関与することが示された。GPR120 は主に CCK 作用を介して GIP 分泌に寄与すること、一方で GPR40 は K 細胞における GIP 分泌への直接的な関与が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 22 件)

1. Murata Y, Harada N, Yamane S, Iwasaki K, Ikeguchi E, Kanemaru Y, Harada T, Sankoda A, Shimazu-Kuwahara S, Joo E, Poudyal H, Inagaki N. Medium-chain triglyceride diet stimulates less GIP secretion and suppresses body weight and fat mass gain compared with long-chain triglyceride diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 査読有 [Epub ahead of print] doi: 10.1152/ajpendo.00200.2018.
2. Sankoda A, Harada N, Kato T, Iwasaki K, Yamane S, Ikeguchi E, Murata Y, Hirasawa A, Inagaki N. Free fatty acid receptor GPR120 and GPR40 are essential for oil-induced GIP secretion. *J Diabetes Investig*. 査読有 [Epub ahead of print] doi: 10.1111/jdi.13059
3. Shimazu-Kuwahara S*, Kanemaru Y*, Harada N, Ikeguchi E, Ueda Y, Yamane S, Murata Y, Yasoda A, Kieffer TJ, Inagaki N. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide deficiency reduced fat accumulation and insulin resistance but deteriorated bone loss in ovariectomized mice. *The authors contributed equally to this work. *J Diabetes Investig*. 査読有 doi: 10.1111/jdi.12978 [Epub ahead of print]
4. Yamane S, Harada N. GIP signaling in adipose tissue. *J Diabetes Investig*. 10(1):3-5, 2019. 査読有 [Epub ahead of print] doi: 10.1111/jdi.12942.
5. Hasegawa T, Komagata M, Hamasaki A, Harada N, Seino Y, Inagaki N. Solid-phase extraction treatment is required for measurement of active GLP-1 by ELISA kit affected by heterophilic antibodies. *J Diabetes Investig*. 10(2):302-308, 2019. 査読有 doi: 10.1111/jdi.12896.
6. Ikeguchi E, Harada N, Kanemaru Y, Sankoda A, Yamane S, Iwasaki K, Imajo M, Murata Y, Suzuki K, Joo E, Inagaki N. Transcriptional factor pancreatic duodenal homeobox-1 (Pdx1) is involved in age-related GIP hypersecretion in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1(315):G272-G282, 2018. 査読有 doi: 10.1152/ajpgi.00054.2018.
7. Maekawa R, Ogata H, Murase M, Harada N, Suzuki K, Joo E, Sankoda A, Iida A, Izumoto T, Tsunekawa S, Hamada Y, Oiso Y, Inagaki N, Arima H, Hayashi Y, Seino Y. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is required for moderate high fat diet, but not high carbohydrate diet-induced weight gain. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1(314):E572-E583, 2018. 査読有 doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.07.010.
8. Suzuki K*, Iwasaki K*, Murata Y*, Harada N, Yamane S, Shibue K, Joo E, Sankoda A, Fujiwara Y, Hayashi Y, Inagaki N. Distribution and hormonal characterization of primary murine L-cells throughout the gastrointestinal tract. *The authors contributed equally to this work. *J Diabetes Investig*. 9(1):25-32, 2018. 査読有 doi: 10.1111/jdi.12681.
9. Jambaljav B, Tanaka D, Nagashima K, Harashima SI, Harada N, Harada T, Fujiwara Y, Wang Y, Liu Y, Tabara Y, Matsuda F, Koizumi A, Inagaki N. Whole-exome sequencing in a Japanese family with highly aggregated diabetes identifies a candidate susceptibility mutation in ADAMTSL3. *Diabetes Res Clin Pract*. 135:143-149, 2018. 査読有 doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.012.
10. Mano F, Ikeda K, Joo E, Yamane S, Harada N, Inagaki N. Effects of three major amino acids found in Japanese broth on glucose metabolism and gastric emptying. *Nutrition*. 46:153-158.e1, 2018. 査読有 doi: 10.3390/nu10091323.
11. Mano F, Ikeda K, Joo E, Fujita Y, Yamane S, Harada N, Inagaki N. The Effect of white rice and white bread as staple foods on gut microbiota and host metabolism. *Nutrients*. 18:10(9), 2018. 査読有 doi: 10.1016/j.nut.2017.08.007. Epub 2017. doi: 10.1016/j.nut.2017.08.007.
12. Joo E, Harada N, Yamane S, Fukushima T, Taura D, Iwasaki K, Sankoda A, Shibue K, Harada T, Suzuki K, Hamasaki A, Inagaki N. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide receptor signaling in adipose tissue reduces insulin resistance and hepatic steatosis in high fat diet-fed mice. *Diabetes*. 66(4):868-879, 2017. 査読有 doi: 10.2337/db16-0758.
13. Sankoda A, Harada N, Iwasaki K, Yamane S, Murata Y, Shibue K, Thewjitcharoen Y, Suzuki K, Harada T, Kanemaru Y, Shimazu-Kuwahara S, Hirasawa A, Inagaki N. Long chain free fatty acid receptor GPR120 mediates oil-induced GIP secretion through CCK in male mice. *Endocrinology*. 58(5):1172-1180, 2017. 査読有 doi: 10.1210/en.2017-00090.
14. Shimazu-Kuwahara S, Harada N, Yamane S, Joo E, Sankoda A, Kieffer TJ, Inagaki N. Attenuated secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) does not alleviate hyperphagic obesity and insulin resistance in ob/ob mice. *Mol Metab*. 19:6(3):288-294, 2017. 査読有 doi: 10.1016/j.molmet.2017.01.006.
15. Harada N and Inagaki N. The role of GIP receptor in β -cell survival. *Diabetology International*. 査読有 8(11), 2017. doi: 10.1007/s13340-017-0317-z.
16. Ida S, Morino K, Sekine O, Ohashi N, Kume S, Chano T, Iwasaki K, Harada N, Inagaki N, Ugi S, Maegawa H. Diverse metabolic effects of O-GlcNAcylation in the pancreas but limited effects in insulin sensitive organs in mice. *Diabetologia*. 60(9):1761-1769, 2017. 査読有 doi: 10.1007/s00125-017-4327-y.
17. Maegawa R, Seino Y, Ogata H, Murase M, Tsunekawa S, Joo E, Harada N, Inagaki N, Hamada Y, Oiso Y, Aima H, Hayashi Y. Chronic high sucrose diet increases fibroblast growth factor 21 production and energy expenditure in mice. *J Nutr Biochem*. 49:71-79, 2017. 査読有 doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.07.010.
18. Kondo Y, Harada N, Hamasaki A, Kaneko S, Yasuda K, Ogawa E, Harashima S, Yoneda H, Fujita Y, Kitano N, Nakamura Y, Matsuo F, Shinji M, Hinotsu S, Nakayama T, Inagaki N. Sitagliptin monotherapy has better effect on insulinogenic index than glimepiride monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 52-week, multicenter, parallel-group randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 27:8:15, 2016. 査読有 doi: 10.1186/s13098-016-0131-y.
19. Matsumoto T, Harada N, Azuma M, Chihara Y, Murase K, Tachikawa R, Minami T, Hamada S, Tanizawa K, Inouchi M, Mishima Y, Chin K. Plasma incretin levels and dipeptidyl peptidase-4 activity in patients with obstructive sleep apnea. *Ann Am Thorac Soc*. 13(8):1378-87, 2016. 査読有 doi: 10.1513/AnnalsATS.201510-697OC.
20. Joo E*, Fukushima T*, Harada N, Reed JC, Matsuzawa SI, Inagaki N. Ubc13 haploinsufficiency protects against age-related insulin resistance and high-fat diet-induced obesity. *The authors contributed equally to this work.

Sci Rep. 31:6:35983, 2016. 査読有 doi: 10.1038/srep35983.

21. Nishi K, Sato Y, Ohno M, Hiraoka Y, Saijo S, Sakamoto J, Chen PM, Morita Y, Matsuda S, Iwasaki K, Sugizaki K, Harada N, Mukumoto Y, Kiyonari H, Furuyama K, Kawaguchi Y, Uemoto S, Kita T, Inagaki N, Kimura T, Nishi E. Nardilysin is Required for maintaining Pancreatic β -Cell Function. Diabetes. 65(10):3015-27, 2016. 査読有 doi: 10.2337/db16-0178.
22. Yamane S, Harada N, Inagaki N. The mechanisms of fat-induced GIP secretion from K cells. J Diabetes Invest. 7 Suppl 1:20-6, 2016. 査読有 doi: 10.1111/jdi.12467.

〔学会発表〕(計 37 件)

国際学会

1. Harada N. Obesity and type 2 diabetes in Japan. (Symposiast) International Symposium on Advanced Patients Care, October 26, 2018, Taichung, Taiwan.
2. Ikeguchi E, Harada N, Kanemaru Y, Sankoda A, Iwasaki K, Imajo M, Murata Y, Suzuki K, Joo E, Inagaki N. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) hypersecretion is involved in age-related fat accumulation under normal diet condition in mice. 12th IDF-WPR Congress & 10th AASD Scientific Meeting, November 22-25, 2018, Kuala Lumpur, Malaysia.
3. Murata Y, Harada N, Yamane S, Iwasaki K, Kanemaru Y, Harada T, Sankoda A, Ikeguchi S, Jpp E, Poudyal H, Inagaki N. Medium-chain triglyceride oil does not induce GIP secretion and induce less body weight and fat mass gain compared with long-chain triglyceride oil. 54th EASD Annual Meeting, 1-5 October 2018, Berlin, Germany.
4. Ikeguchi E, Harada N, Kanemaru Y, Sankoda A, Yamane S, Iwasaki K, Imajo M, Murata Y, Suzuki K, Joo E, Inagaki N. Transcriptional factor pancreatic duodenal homeobox-1(Pdx1) is involved in age-related glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) hypersecretion in mice. 54th EASD Annual Meeting, 1-5 October 2018, Berlin, Germany.
5. Harada N, Yamane S, Inagaki N. Mechanisms of gastric inhibitory polypeptide (GIP) secretion from K cells in response to nutrients. (Symposiast). Asia Islet Biology and Incretin Symposium (AIBIS), August 2-4, 2018, Soul, South Korea.
6. Ikeguchi E, Harada N, Kanemaru Y, Sankoda A, Yamane S, Iwasaki K, Imajo M, Murata Y, Suzuki K, Joo E, Inagaki N. Transcriptional factor pancreatic duodenal homeobox-1(Pdx1) is involved in age-related glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) hypersecretion in mice. Asia Islet Biology and Incretin Symposium (AIBIS), August 2-4, 2018, Soul, South Korea.
7. Murata Y, Harada N, Yamane S, Iwasaki K, Kanemaru Y, Harada T, Sankoda A, Ikeguchi S, Jpp E, Poudyal H, Inagaki N. Medium-chain triglyceride oil does not induce GIP secretion and induce less body weight and fat mass gain compared with long-chain triglyceride oil. Asia Islet Biology and Incretin Symposium (AIBIS), August 2-4, 2018, Soul, South Korea.
8. Kanemaru Y, Harada N, Kuwahara-Shimazu S, Ueda Y, Yamane S, Murata Y, Yasoda A, Kieffer TJ, Inagaki N. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) deficiency improves obesity but worsens bone loss in ovariectomised mice. 53rd EASD Annual Meeting, September 11-15, 2017, Lisbon, Portugal.
9. Harada N, Yamane S, Inagaki N. Role of gastric inhibitory polypeptide (GIP) in high fat diet-induced obesity and insulin resistance. (Symposiast). Asia Islet Biology and Incretin Symposium (AIBIS), March 3-4, 2017, Soul, South Korea.
10. Sankoda A, Harada N, Iwasaki K, Yamane S, Murata Y, Shibue K, Thewjitcharoen Y, Suzuki K, Harada T, Kanemaru Y, Shimazu-Kuwahara S, Hirasawa A, Inagaki N. Long chain free fatty acid receptor GPR120 mediates oil-induced GIP secretion through CCK in mice. Asia Islet Biology and Incretin Symposium (AIBIS), March 3-4, 2017, Soul, South Korea.

国内学会

1. 村田 由貴, 原田 範雄, 岸野 重信, 山根 俊介, 岩崎 可南子, 加藤 朋子, 池口 絵理, 金丸 良徳, 波床 朋信, 小川 順, 平澤 明, 稲垣 暢也. 中鎖脂肪酸トリグリセリドのインクレチン GIP 分泌への影響についての検討. 第 33 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 3 月 15-16 日, 2019, 福岡.
2. 原田 範雄, 稲垣 暢也. (シンポジウム) インクレチンを介した臓器ネットワークについて. 第 22 回日本病態栄養学会年次学術集会, 1 月 11-13 日, 2019, 横浜.
3. 原田 範雄, 山根 俊介, 稲垣 暢也. インクレチン GIP の栄養素に対する分泌機序について(シンポジウム). 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 24-26 日, 2018, 東京.
4. 池口 絵理, 原田 範雄, 金丸 良徳, 三小田 亜希子, 山根 俊介, 岩崎 可南子, 今城 正道, 村田 由貴, 鈴木 和代, 城尾 恵里奈, 稲垣 暢也. 転写因子 Pdx1 は小腸内の GIP 遺伝子を正に制御して加齢に伴う GIP 分泌亢進に関与する. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 24-26 日, 2018, 東京.
5. 三小田 亜希子, 原田 範雄, 山根 俊介, 池口 絵理, 平澤 明, 稲垣 暢也. 長鎖脂肪酸受容体 GPR120 と GPR40 は脂肪摂取後 GIP 分泌に必須である. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 24-26 日, 2018, 東京.
6. 村田 由貴, 原田 範雄, 岸野 重信, 金丸 良徳, 山根 俊介, 原田 貴成, 三小田 亜希子, 池口 絵理, 小川 順, 稲垣 暢也. 中鎖脂肪酸トリグリセリドの経口摂取後の腸管吸収過程に関する検討. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 24-26 日, 2018, 東京.
7. 鈴木 和代, 原田 範雄, 山根 俊介, 渋谷 公尊, 原田 貴成, 城尾 恵里奈, 藤原 雄太, 村田 由貴, 三小田 亜希子, 金丸 良徳, 浜崎 暁洋, 稲垣 暢也. 短期間高脂肪食負荷後における腸管内分泌 K 細胞からの Gastric inhibitory polypeptide (GIP) 産生亢進機序についての検討. 京都大学大学院医学研究科, 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 24-26 日, 2018, 東京.

8. **原田 範雄**, 川口 千佳, 三宅 悦子, 浜辺 恵美, 金井 有吾, 笹 征史. 高齢者 2 型糖尿病患者の治療薬と血糖コントロールに関する検討. 第 91 回日本内分泌学会学術総会, 4 月 26-28 日, 2018, 宮崎.
9. 稲垣 暢也, 山根 俊介, **原田 範雄**. インクレチンを介する臓器連関 (シンポジウム). 第 91 回日本内分泌学会学術総会, 4 月 26-28 日, 2018, 宮崎.
10. 池口 絵理, **原田 範雄**, 金丸 良徳, 三小田 亜希子, 山根 俊介, 岩崎 可南子, 今城 正道, 村田 由貴, 鈴木 和代, 城尾 恵里奈, 稲垣 暢也. 転写因子 Pancreatic duodenal homeobox-1(Pdx1)は加齢に伴う GIP 分泌亢進に關与する. 第 31 回日本糖尿病・肥満動物学会学術集会, 2 月 23-24 日, 2018, 名古屋.
11. 金丸 良徳, **原田 範雄**, 桑原 智子, 植田 洋平, 山根 俊介, 村田 由貴, 八十田 明宏, 稲垣 暢也. 卵巣摘出マウスにおける GIP 分泌欠損は体重増加を抑制するが骨量を減少させる. 第 32 回日本糖尿病合併症学会年次学術集会, 10 月 27 日-29 日, 2017, 東京.
12. 三小田 亜希子, **原田 範雄**, 岩崎 可南子, 山根 俊介, 村田 由貴, 金丸 良徳, 鈴木 和代, 渋谷 公尊, 原田 貴成, 城尾 恵里奈, 平澤 明, 稲垣 暢也. 長鎖脂肪酸受容体 GPR120 と GPR40 は異なる機序で脂肪摂取時の GIP 分泌に關与する. 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 18-20 日, 2017, 名古屋.
13. 桑原 智子, **原田 範雄**, 金丸 良徳, 山根 俊介, 村田 由貴, 三小田 亜希子, 岩崎 可南子, 城尾 恵里奈, 渋谷 公尊, 原田 貴成, 池口 絵理, 藤原 雄太, 稲垣 暢也. 過食肥満下におけるインクレチン GIP の生体内への影響について. 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 18-20 日, 2017, 名古屋.
14. **原田 範雄**, 城尾 恵里奈, 山根 俊介, 福島 徹, 田浦 大輔, 岩崎 可南子, 渋谷 公尊, 三小田 亜希子, 村田 由貴, 原田 貴成, 鈴木 和代, 浜崎 暁洋, 稲垣 暢也. 脂肪組織における GIP シグナルは、高脂肪食摂取下のインスリン抵抗性と脂肪肝の形成に關与する. 第 20 回日本病態栄養学会年次学術集会, 1 月 13-15 日, 2017, 京都.
15. 村田 由貴, **原田 範雄**, 岩崎 可南子, 山根 俊介, 金丸 良徳, 三小田 亜希子, 渋谷 公尊, 原田 貴成, 桑原 智子, 城尾 恵里奈, 鈴木 和代, 稲垣 暢也. GIP は中鎖脂肪酸トリグリセリド摂取による体重と体脂肪量増加の抑制に關与する. 第 20 回日本病態栄養学会年次学術集会, 1 月 13-15 日, 2017, 京都.
16. 城尾 恵里奈, **原田 範雄**, 池田 香織, 山根 俊介, 稲垣 暢也. 腸管シグナルと生体調節機構 脂質摂取時のインクレチン GIP 分泌と肥満・インスリン抵抗性との関係について. 第 20 回日本病態栄養学会年次学術集会, 1 月 13-15 日, 2017, 京都.
17. 稲垣 暢也, 山根 俊介, **原田 範雄**. (シンポジウム) 食と肥満: 腸管の役割. 第 19 回 日本内分泌学会近畿支部学術集会, 10 月 15 日, 2016, 和歌山.
18. 谷川 幸洋, **原田 範雄**, 川勝 優子, 上原 宏佳, 大倉 瑞代, 龍野 和恵, 長嶋 一昭, 稲垣 暢也. 糖尿病患者における Toe brachial index (TBI)低下に影響する因子についての検討. 第 31 回 日本糖尿病合併症学会, 10 月 7-8 日, 2016, 仙台.
19. **原田 範雄**, 山根 俊介, 稲垣 暢也. (シンポジウム) Effect of high fat diet ingestion on GIP secretion. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 19-21 日, 2016, 京都.
20. 城尾 恵里奈, **原田 範雄**, 山根 俊介, 福島 徹, 田浦 大輔, 岩崎 可南子, 渋谷 公尊, 三小田 亜希子, 村田 由貴, 鈴木 和代, 浜崎 暁洋, 稲垣 暢也. 脂肪組織における GIP シグナルは、高脂肪食摂取下のインスリン抵抗性や脂肪肝の形成に關与する. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 19-21 日, 2016, 京都.
21. 村田 由貴, **原田 範雄**, 岩崎 可南子, 山根 俊介, 金丸 良徳, 三小田 亜希子, 渋谷 公尊, 原田 貴成, 城尾 恵里奈, 桑原 智子, 鈴木 和代, 稲垣 暢也. 中鎖脂肪酸トリグリセリドの GIP 分泌を介した体重や糖代謝への影響についての検討. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 19-21 日, 2016, 京都.
22. 三小田 亜希子, **原田 範雄**, 山根 俊介, 岩崎 可南子, 渋谷 公尊, 城尾 恵里奈, 金丸 良徳, 村田 由貴, 桑原 智子, 鈴木 和代, 稲垣 暢也. 腸管オルガノイドに発現する GIP 分泌 K 細胞の同定と評価. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 19-21 日, 2016, 京都.
23. 桑原 智子, **原田 範雄**, 金丸 良徳, 村田 由貴, 山根 俊介, 鈴木 和代, 岩崎 可南子, 三小田 亜希子, 渋谷 公尊, 原田 貴成, 藤原 雄太, 稲垣 暢也. エストロゲン欠損下の GIP 分泌抑制が体重、耐糖能、骨量に及ぼす影響について. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 19-21 日, 2016, 京都.
24. 近藤 八重子, **原田 範雄**, 浜崎 暁洋, 樋之津 史郎, 中山 健夫, 稲垣 暢也. MAIKO STUDY グループ. シタグリプチンおよびグリメピリドの 52 週間単剤治療後の insulinogenic index の比較検討. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 19-21 日, 2016, 京都.
25. 谷川 幸洋, **原田 範雄**, 川勝 優子, 上原 宏佳, 大倉 瑞代, 龍野 和恵, 長嶋 一昭, 稲垣 暢也. 糖尿病患者における Toe brachial index (TBI)低下に影響する因子についての検討. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 19-21 日, 2016, 京都.
26. 浅井 加奈枝, **原田 範雄**, 井田 めぐみ, 和田 啓子, 辻 秀美, 幣 憲一郎, 田中 清, 長嶋 一昭, 稲垣 暢也. 当院の糖尿病患者における運動療法の実践度についての検討. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 19-21 日, 2016, 京都.
27. 井田 めぐみ, **原田 範雄**, 浅井 加奈枝, 和田 啓子, 辻 秀美, 幣 憲一郎, 田中 清, 長嶋 一昭, 稲垣 暢也. 当院外来および入院における糖尿病患者の運動習慣に関する調査. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 5 月 19-21 日, 2016, 京都.
28. 近藤 八重子, **原田 範雄**, 長嶋 一昭, 中山 健夫, 稲垣 暢也. 診療データベースを用いた日本人 2 型糖尿病患者に対する経口血糖降下薬処方動向の調査. 第 113 回日本内科学会総会・講演会, 4 月 15-17 日, 2016, 東京.

〔図書〕(計 12 件)

1. **原田 範雄**, 稲垣 暢也. 栄養素に対する腸管内分泌細胞からのインクレチン分泌. 糖尿病. 日本糖尿病学会, 第 61 巻 第 3 号 104-106, 2018.
2. **原田 範雄**, 稲垣 暢也. 【消化器疾患と代謝異常を考える】 《消化管疾患と代謝異常》 消化管ホルモンと栄養代謝. Modern Physician, 新興医学出版社, 38 巻 2 号 162-166, 2018.
3. **原田 範雄**, 稲垣 暢也. 【激増する糖尿病の診療最前線】 糖尿病治療薬 DPP-4 阻害薬. 臨牀と研究,

大道学館, 95 巻 1 号 34-38, 2018.

4. **原田 範雄**, 稲垣 暢也. 【腸管内分泌細胞研究の進化と展望】脂肪摂取時のインクレチン分泌について. Islet equality. メディカルビュー社, Vol.6 No.1 15-18, 2017.
5. **原田 範雄**【今おさえておきたい糖尿病ケアの新常識】新常識 薬剤 週 1 回の投与でよい糖尿病治療薬(インクレチン関連薬)が出ている, Expert Nurse 32 巻 15 号 P42-45, 2016.
6. **原田 範雄**, 稲垣 暢也.【インクレチン-最近の話題】栄養素の摂取に対するインクレチン分泌について, BIO Clinica 31 巻 7 号 682-686, 2016
7. **原田 範雄**.【糖尿病治療の現在と未来】経口糖尿病薬の使い方 Update DPP-4 阻害薬, 診断と治療 104 巻 Suppl. 95-99, 2016.
8. **原田 範雄**, 稲垣 暢也.【Once weekly 時代】経口剤 週 1 回製剤のもたらすメリット トレラグリプチン. 糖尿病の最新治療 7 巻 2 号 64-70, 2016.
9. **原田 範雄**, 稲垣 暢也. 【新時代の臨床糖尿病学(上)-より良い血糖管理をめざして-】糖・エネルギー代謝制御因子 消化管ホルモン GIP の分泌調節機構と全身的作用. 日本臨床 74 巻増刊 1 新時代の臨床糖尿病学(上), 144-150, 2016.
10. **原田 範雄**, 稲垣 暢也.【インクレチン薬による糖尿病治療の革新-基礎と臨床の架け橋-】臨床 長期作用型インクレチン関連薬について. 最新医学 71 巻 1 号 89-96, 2016.
11. 三小田 亜希子, **原田 範雄**, 稲垣 暢也.【糖尿病 基礎分野での進歩】糖尿病治療標的としての G タンパク質共役脂肪酸受容体. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2016 巻 35-42, 2016.
12. **原田 範雄**, 稲垣 暢也.【インクレチン薬による糖尿病治療の革新-基礎と臨床の架け橋-】臨床 長期作用型インクレチン関連薬について. 最新医学 71 巻 1 号, 89-96, 2016.

〔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: <http://metab-kyoto-u.jp/>

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や成果の公表等については、国の要請などに基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。