

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K01855

研究課題名(和文) 過栄養性脂肪肝発症における膵臓 脳 肝臓の臓器間ネットワークと腸内細菌叢の関与

研究課題名(英文) Involvement of the pancreas-brain-liver inter-organ network and intestinal microbiota in hyper-nutritional fatty liver disease

研究代表者

加隈 哲也 (Kakuma, Tetsuya)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：80343359

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)：膵 細胞特異的TNF 過剰発現マウス(TNF Tgマウス)は、明らかなラ氏島炎を呈するにも関わらず、糖尿病抵抗性であり、また過栄養負荷に対して、肥満抵抗性、肝臓重量の低下を伴う脂肪肝抵抗性を示したので、そのメカニズムの解析を行なった。血中のTNF の上昇は認められないので、パラクラインによる膵臓局所でのホルモン機能障害が、中枢を介してこの表現型を形成する可能性を想定したが、それは否定的であった。従って、血液を介した液性情報として、また膵臓外分泌を介した腸内環境の変化を介して、この特徴的表現型を形成したものと推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵臓 脳 肝臓の臓器間ネットワークの存在や、それによる過栄養性脂肪肝発症の新規メカニズムの解明には至らなかったが、膵臓局所での微細なホルモン動態の変化が、血液を介した液性情報として、また外分泌機能を介した腸内環境の変化を介して、糖尿病抵抗性、肥満抵抗性、脂肪肝抵抗性に与ることが判明した。中でも、VerrucomicrobiaやActinobacteriaといった腸内細菌の肥満抑制、代謝改善に関わる影響が大きい可能性を示している。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic α -cell specific TNF transgenic mice (TNF Tg mice) are resistant to diabetes despite apparent Insulinitis. In addition, since it showed resistance to obesity and fatty liver (accompanied by a decrease in liver weight) against overnutrition, the mechanism was analyzed. Since no elevation of TNF in the blood was observed, we assumed the possibility that hormonal dysfunction in the pancreas due to TNF paracrine might cause this phenotype via the central nervous system, but it was negative. Therefore, it is speculated that this characteristic phenotype was formed through humoral information through blood and changes in the intestinal environment through pancreatic exocrine secretion.

研究分野：内分泌代謝・肥満症

キーワード：膵 細胞特異的TNF 過剰発現マウス 糖尿病抵抗性・肥満抵抗性・脂肪肝抵抗性 恒常的バゾプレッシン(AVP)増加 機能的グルカゴン低下 組織特異的グルカゴン作用 腸内細菌叢 肝臓メタボローム解析 求心性迷走神経遮断

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、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵細胞特異的 TNF 過剰発現マウス(TNF Tg マウス)は明らかな insulinitis を呈するにも関わらず、糖尿病発症に抵抗性を示すことから、自己免疫性 1 型糖尿病の発症メカニズムを解析する目的で実験を始めた(基盤研究 C 課題番号 26350897、平成 26-28 年、膵細胞特異的 TNF 過剰発現マウスを用いた 1 型糖尿病発症メカニズムの解明 代表 加隈哲也)。ところがその 3 年間の研究で明らかになったことは、極めて意外なことであった。TNF Tg マウスは IPGTT でも IPITT でも血糖曲線は低く、インスリン感受性は良好であった。同マウスではインスリン陽性細胞は形態的には障害されていたが、インスリンは有意に高値。一方で、グルカゴン陽性細胞やソマトスタチン陽性細胞は明らかに減少していたが、サンドイッチ法で確認した血中グルカゴン値は低下していなかった。野生型の C57BL6J マウスは肥満糖尿病になりやすい性質があるが、TNF Tg マウスは生後 1 年経っても血糖が 200mg/dl を超えることはなく、体重も有意に低く、TNF Tg マウスは加齢による肥満、糖尿病に対して抵抗性を示した。また高脂肪食、高シヨ糖食負荷に対しても明らかに抵抗性を示し、しかも、肝臓に脂肪蓄積を認めるものの、脂肪肝の程度は野生型マウスより明らかに弱く、驚くべきことに肝臓重量は普通食摂取マウスより有意に低下していた。つまり炎症性サイトカインの代表とも言える TNF が、膵細胞局所で血中に反映しないレベルの発現をしたモデル(TNF Tg マウス)では、糖尿病抵抗性のみならず、肥満抵抗性、脂肪肝抵抗性を示したわけである。また摂食調節に関わる中枢性神経ペプチドには変化はなかったが、AVP のみ恒常的に上昇しており、飲水量の違いのみならず、本マウスの表現型を説明する鍵となる可能性が示唆された。

2. 研究の目的

TNF Tg マウスの解析過程で得られた知見から、膵ランゲルハンス島局所での変化が、求心性迷走神経を介して AVP の制御を行い、過栄養性脂肪肝の発症を制御している可能性を想定した。現在、個体レベルのエネルギー代謝調節において臓器間のネットワーク機構が注目されており、中でも肝臓は糖代謝、エネルギー代謝において重要なシグナルを発信していることが報告されている(Uno K et al. Nat Commun 2015, Izumida Y et al. Nat Commun 2013)。我々もインクレチンによるインスリンならびにグルカゴン分泌調節に、肝臓からの求心性迷走神経を介した経路の重要性を報告してきた(Fujiwara K et al. J Neurochem 2012, Gotoh K et al. J Neuroendocrinol 2013)。一方で、膵臓から求心性迷走神経を介した中枢への情報入力に関しての報告は少なく、それが脂肪肝発症を制御しているという報告は見当たらない。今回、膵細胞特異的 TNF 過剰発現マウスの解析を通じて、臓器間神経ネットワークを介した過栄養性脂肪肝の発症メカニズムを検証したいと考えた。仮に、膵臓から中枢への神経遮断モデルで上記の表現型が相殺されれば、膵ランゲルハンス島から視床下部への情報入力、さらに肝臓へ至る臓器間ネットワークの存在が証明される。一方で、全く変化がなかった場合には、血液を介した液性情報や外分泌機能を介した腸内環境からの影響などが考えられる。

H26-28 年度科研成果を元に、これまでの成果の発展を目指して研究を実施した。

3. 研究の方法

(1) 恒常的 AVP 増加の背景因子の検証も含めた血清学的検討

当大学のアニマルセンターで出生した 11-12 週齢雄の TNF Tg マウスならびに野生型 C57BL6J マウス(それぞれ 8 匹)から、麻酔下に下大静脈より血液を回収した。インスリン、グルカゴン(サンドイッチ法)、GLP1、レプチンは ELISA で測定、BUN、Cr、Na、K、AST、TC、TG の測定はオリエンタル酵母に依頼した。

(2) 過栄養負荷をした際の脂肪組織の変化ならびに腸内細菌叢の検討

9-11 週齢雄の TNF Tg マウスならびに野生型マウス(それぞれ 7-8 匹)に、普通食、60%高脂肪食、30%高シヨ糖食を 8 週間投与した。麻酔下に、副睾丸周囲脂肪、腸管膜脂肪、後腹膜脂肪、皮下脂肪を丁寧に剥離回収し、脂肪重量を定量した。また固形糞を回収し、16S rRNA 遺伝子を用いた腸内細菌叢の群集解析を北海道システム・サイエンス株式会社に依頼した。

(3) 過栄養負荷をした際の肝臓メタボローム解析

11-12 週齢雄の TNF Tg マウスならびに野生型マウス(それぞれ 8 匹)に、普通食、60%高脂肪食、30%高シヨ糖食を 8 週間投与した以前の実験(H26-28 年度科研成果報告)の肝臓サンプルより、メタボローム解析を実施した。肝臓組織をホモジナイズ後、Bligh & Dyer 法で処理し、水溶性画分を誘導体化した。島津製作所トリプル四重極型ガスクロマトグラフ質量分析計 GCMS-TQ8040 による MRM(Multiple Reaction Monitoring)法で 475 個の代謝化合物データベースに対して代謝物の分離同定を行い、代謝物の情報を得た。SIMCA13 (Umetrics 社)で多変量解析を実施。Score Scatter Plot、S-Plot、MetaboAnalyst により Pathway 解析と Enrichment 解析を実施した。

(4) 求心性迷走神経遮断モデルに過栄養負荷をした際の検討

12-17 週齢雄の TNF Tg マウスならびに野生型マウス、それぞれ 20 匹用意し、11 匹に迷走神経膵臓枝切断術を、9 匹に sham 手術を実施した。3 週間後まで生存し、かつ術前レベルの体重ま

で回復したマウスは、TNF Tg の迷走神経脾臓枝切断群で 11 匹 10 匹、sham 群で 9 匹 9 匹。野生型マウスの迷走神経脾臓枝切断群で 11 匹 8 匹、sham 群で 9 匹 7 匹であった。両群のマウスに 60%高脂肪食を 8 週間投与し、摂食量、飲水量を測定、無麻酔下・尾静脈採血で血糖を測定し、続いて麻酔下で下大静脈から血液を回収した。さらに肝臓重量、副睪丸脂肪重量を測定し、肝臓の Oil-red O 染色は株式会社バイオ病理研究所に、ALT、TC、TG の測定はオリエンタル酵母に依頼した。インスリン、グルカゴン（サンドイッチ法）、GLP1 は ELISA で測定した。

4. 研究成果

(1) 恒常的 AVP 増加の背景因子の検証も含めた血清学的検討

H26-28 年度科研成果報告より、TNF Tg マウスは摂食量には有意な違いはなかったが、体重がやや低めで、(体重補正しても)飲水量は野生型の 80%程度と有意に低かった。また中枢性摂食関連ペプチド(MCH、CRH、POMC、CART、NPY、AgRP)の発現は、TNF Tg マウスならびに野生型マウスともに摂食状態により reasonable な反応を示し、両群に有意な違いは観察されなかった。一方で、TNF Tg マウスにおいて、SON と PVN で AVP の発現が 1.6 倍ほど上昇しており、食事による変動は観察されなかった。つまり TNF Tg マウスは飲水量が少なく、AVP が恒常的に亢進したモデルである。この AVP の発現変化が TNF の視床下部での異所性発現によらないことを免疫染色ならびに in situ hybridization で確認した上で、血清学的検討を行った。TNF Tg マウスでは Na の低下はなく、BUN は同等、Cr は正常範囲内ではあるが有意に低下していた。一方で、K は有意に上昇していた。また TNF Tg マウスでは、インスリン、グルカゴン、GLP1、レプチンはいずれも有意に高く、さらに TC や TG も有意に上昇していた。

まとめ：

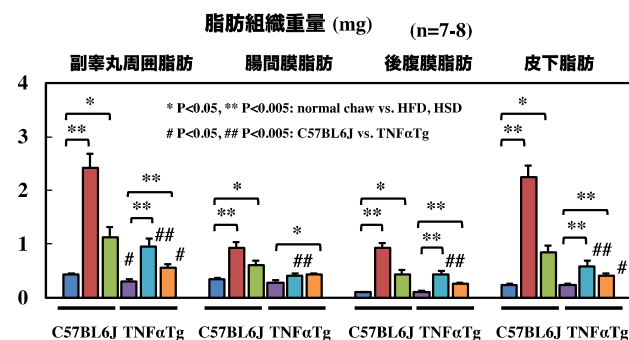
TNF Tg マウスでは、中枢で AVP が恒常的に上昇していたが、少なくとも SIADH (ADH 不適合分泌症候群)の所見は観察されなかった。一方で、AVP の上昇により、水の再吸収が亢進し、レニン・アルドステロン系は抑制されるため、K の有意な増加は、RAA 系抑制の影響を反映しているものと考えられた。以上の結果は、AVP の恒常的発現増加の結果を示しており、TNF Tg マウスの飲水量低下の原因になっていると推察された。またやせ型にもかかわらず、定常状態で血中レプチンが 2 倍以上 (7.79ng/ml vs 2.69ng/ml, $P<0.0005$) も上昇していること、また GLP1 も同じく 2 倍以上 (18.9pg/ml vs 7.7pg/ml, $P<0.01$) 上昇しており、本マウスが糖尿病抵抗性、肥満抵抗性を示す原因の一つなのかもしれない。さらに TC や TG の有意な上昇が見られており、肝臓での代謝動態との関連が示唆された。

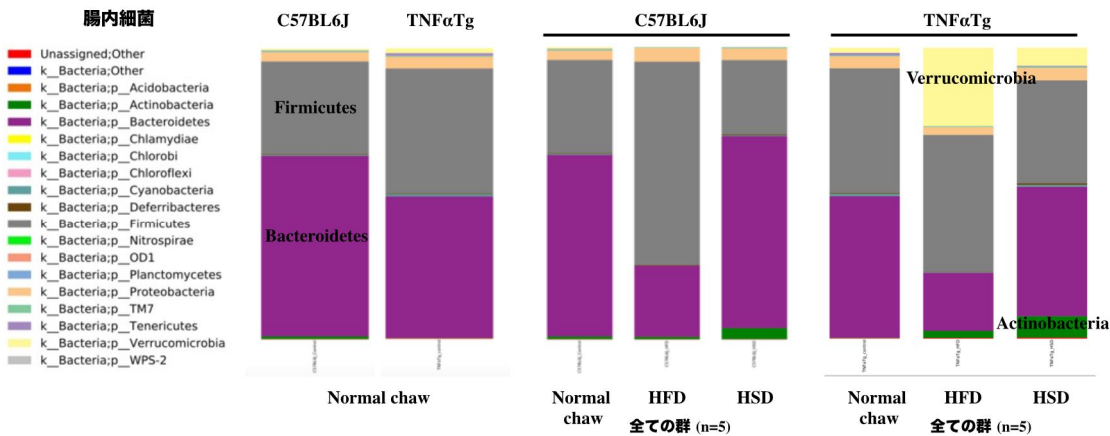
(2) 過栄養負荷をした際の脂肪組織の変化ならびに腸内細菌叢の検討

脂肪組織部位別の検討：H26-28 年度科研成果報告より、野生型マウスの体重は、過栄養負荷により有意に増加したが、TNF Tg マウスでは体重増加はほとんど観察されなかった。副睪丸周囲脂肪量は、野生型マウスでは高脂肪食負荷で普通食時の約 7.7 倍、高シヨ糖食負荷で普通食時の約 3 倍であり、体重増加に相応した。一方で TNF Tg マウスでは、過栄養負荷による体重増加はわずかであったが、副睪丸周囲脂肪量は高脂肪食負荷で普通食時の約 2.4 倍、有意に高かった。そこで、脂肪組織への影響を詳細に検討するため、再度同モデルを作成し、脂肪組織部位別の検討を行った。過栄養負荷時には、TNF Tg マウスの脂肪重量はそれぞれの部位(副睪丸周囲脂肪、腸管膜脂肪、後腹膜脂肪、皮下脂肪)で有意に増加していたが、野生型マウスより少なく、増加率は明らかに低かった。中でも、腸管膜脂肪では、高脂肪食負荷時の有意な増加が観察されなかった。

腸内細菌叢の検討：TNF Tg マウスでは Bacteroidetes が少なく、Firmicutes が多かった。また Verrucomicrobia の割合がやや多く見られた。高脂肪食負荷では両マウスともに Bacteroidetes が減るが、野生型マウスでは Firmicutes が増えていた。一方で、TNF Tg マウスでは Firmicutes にはほとんど変化なく、Verrucomicrobia が顕著に増えていた。高シヨ糖食負荷では両マウスともに Bacteroidetes と Firmicutes にはあまり変化を認めなかったが、Actinobacteria の増加が目立った。なお TNF Tg マウスでは、Actinobacteria とともに Verrucomicrobia の増加が特徴的であった。

まとめ：





TNF Tg マウスでも、過栄養負荷時には脂肪組織重量は明らかに増加していたが、野生型マウスと比較して、その増加率は約 50%程度にとどまっていた。中でも、腸管膜周囲脂肪では、高脂肪食負荷時の脂肪重量には有意差が認められなかった。TNF Tg マウスでは過栄養負荷による脂肪量増加に対して間違いなく抵抗性を示している。しかも腸管膜周囲脂肪でその抵抗性が強いことから、近接した腸管からの因子が肥満抵抗性に強く関与している可能性が考えられる。

元来、ヒト・マウスの肥満や糖尿病では、Firmicutes 門が多く、Bacteroidetes 門が少ないことが報告されており、今回の高脂肪食負荷時のデータと合致している。つまり過栄養による後天的な腸内細菌叢の変化を示している。TNF Tg マウスでは、Firmicutes の割合が高かったが、過栄養負荷時にはその割合はほとんど変化なく、Verrucomicrobia や Actinobacteria の大きな増加が特徴的であった。最近の日本人のデータで、Firmicutes 門が多いほど、内臓脂肪面積が少ないこと (Ozato N et al NPJ Biofilms Microbiomes 2019) が報告されている。また Roux-en Y garft 術を受けたマウスでは Verrocomicrobia が速やかに増加しており、その変化が体重減少やカロリー制限と独立して起こっていること (Liou AP et al. Sci Transl Med 2013) さらに Verrocomicrobia 門の Akkemansia 属はムチン分解菌で保有量が肥満と逆相関していること (Everard A et al. Proc Natl Acad Sci USA 2013) などが報告されており、TNF Tg マウスで見られた腸内細菌叢の特徴、ならびに過栄養負荷時の変化自体が、肥満抵抗性の原因の一つと考えられる。まさに腸内細菌叢の変化と腸管に近接した腸管膜脂肪での変化との密接な関係がうかがえる結果であった。

(3) 過栄養負荷をした際の肝臓メタボローム解析

11-12 週齢雄の TNF Tg マウスならびに野生型マウス、それぞれ 8 匹ずつ 3 群に分けて、普通食、60%高脂肪食、30%高シヨ糖食を 8 週間投与したところ、TNF Tg マウスでは体重増加、血糖上昇をほとんど認めず、また過栄養負荷に対して肝臓の脂肪蓄積は認めるものの、脂肪肝の程度は野生型マウスより明らかに弱く、肝臓重量が有意に低下していること (糖尿病抵抗性、肥満抵抗性、脂肪肝抵抗性) を H26-28 年度科研成果で報告した。このモデルの肝臓サンプルより、メタボローム解析を実施した。S-Plot において、 $P(\text{corr})[1] > 0.7$ を有意として抽出した変動代謝産物を比較すると、野生型マウスでは普通食で増加した代謝産物が多数認められていた。つまりこれらの代謝産物は、高脂肪食・高シヨ糖食の給餌により大きく減少した代謝産物と解釈される。一方で、TNF Tg マウスでは変化した代謝産物は明らかに少なかった。次に、MetaboAnalyst による Pathway 解析と Enrichment 解析をしたところ、野生型マウスでは de novo の脂肪合成が有意に活性化していたが、TNF Tg マウスではそれが観察されなかった。一方で、TNF Tg マウスではペントースリン酸経路が活性化していた。中でも Warburg 効果が高く、これは酸化的リン酸化による ATP 合成を抑えて、解糖系によりエネルギーを得る代謝リプログラミングが起きていることを示している。また高脂肪食負荷ではケトン体代謝が活性化していた。同時に、TNF Tg マウスでは、概してアミノ酸代謝が亢進しており、特に高シヨ糖負荷においては、それが顕著であった。

まとめ：

これまでの研究で、TNF Tg マウスは過栄養負荷に対して糖尿病抵抗性、肥満抵抗性、肝臓重量の低下を伴う脂肪肝抵抗性を示した。今回、(3) のモデルの肝臓を使用しメタボローム解析を実施した。TNF Tg マウスは野生型マウスと比較して、過栄養負荷に対する肝臓内代謝変動が明らかに少なく、脂肪肝抵抗性を表出したものと解釈される。MetaboAnalyst による Pathway 解析と Enrichment 解析の結果から、TNF Tg マウスでは de novo の脂肪合成が観察されず、元来、肝臓内の脂肪合成は低下したマウスと判断できる。一方で、TNF Tg マウスでは Warburg 効果が高く、高脂肪食負荷ではケトン体代謝が活性化しており、嫌気性代謝が亢進していた。またアミノ酸代謝が亢進しており、特に高シヨ糖負荷ではそれが顕著に見られた。この結果は、肝臓においてはグルカゴン作用が有意であることを示している。パラクラインした TNF がラ氏島由来のホルモンの機能的障害を引き起こし、そのバランスがこのマウスの表現型を規定していると考えているが、そのエビデンスとして非常に興味深いものであった。以上、肝臓メタボローム解

析の結果は、TNF Tg マウスが過栄養負荷に対して肝臓重量の低下を伴う脂肪肝抵抗性を示した
ことと合致していた。

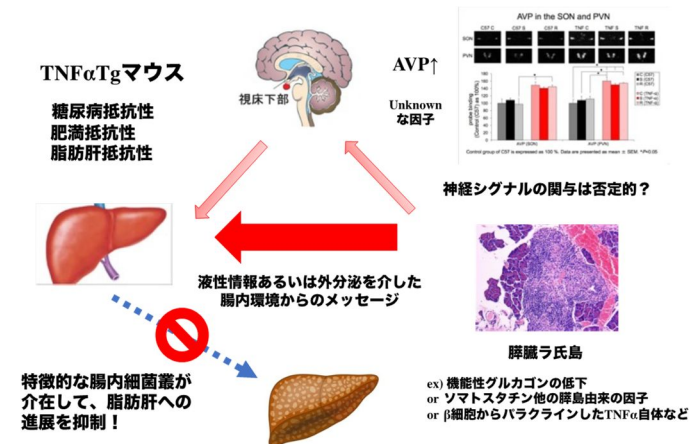
| 肝臓メタボロームの解析に使用したバッチ、上記(3)に相当 | | | | 脂肪重量、腸内細菌叢の解析に使用したバッチ、上記(2)に相当 | | | |
|------------------------------|-------|-------|--------------|--------------------------------|-------|-------|--------------|
| 平均値のみ | | | | 平均値のみ | | | |
| TNFαTg | 負荷前体重 | 負荷後体重 | 負荷後副腎丸周囲脂肪重量 | TNFαTg | 負荷前体重 | 負荷後体重 | 負荷後副腎丸周囲脂肪重量 |
| 普通食 | 25.1 | 26.4 | 0.4 | 普通食 | 22.36 | 25.75 | 0.3 |
| 高脂肪食 | 25.08 | 27.2 | 0.95 | 高脂肪食 | 22.41 | 27.89 | 0.96 |
| 高シヨ糖食 | 24.98 | 26.35 | 0.554 | 高シヨ糖食 | 23 | 28.33 | 0.58 |
| 平均値のみ | | | | 平均値のみ | | | |
| C57BL6J | 負荷前体重 | 負荷後体重 | 負荷後副腎丸周囲脂肪重量 | C57BL6J | 負荷前体重 | 負荷後体重 | 負荷後副腎丸周囲脂肪重量 |
| 普通食 | 25.54 | 27.85 | 0.36 | 普通食 | 24.44 | 28.64 | 0.43 |
| 高脂肪食 | 24.66 | 39.93 | 2.78 | 高脂肪食 | 24.71 | 38.76 | 2.42 |
| 高シヨ糖食 | 24.89 | 32.73 | 1.1 | 高シヨ糖食 | 24.56 | 33.36 | 1.12 |

一方、脂肪組織別重量の解析や腸内細菌叢の検討を行うべく、過栄養負荷モデルを再度作成したのが、上記(2)のモデルになる。

本来、全てを同じ検体で研究したいところであるが、2種類のマウス(TNF Tg マウス vs 野生型マウス)のそれぞれ3群(普通食、高脂肪食、高シヨ糖食)の48匹から脂肪組織を部位別に剥離定量するには大変な時間がかかる。しかし脂肪組織重量を限りなく正確に定量したかったので、術者は1名で行うことにした。そのため、過栄養負荷の実験には2つのバッチが存在するが、この2つのバッチは極めて同等であると判断している。

(4) 求心性迷走神経遮断モデルに過栄養負荷をした際の検討

迷走神経膵臓枝切断術は、東北大 糖尿病代謝内科学分野 片桐秀樹教授、井泉知仁助教に指導していただいた。術後のマウスの生存率の上昇とともに、神経切断の手技の安定のため、少なくとも10回以上、同手技を繰り返し、術後の胃拡張で神経切断の確認をした。その後、高脂肪食負荷を実施した。最終的に実験に用いたマウスは、TNF Tg の迷走神経膵臓枝切断群で11匹、10匹、sham群で9匹、9匹。野生型マウスの迷走神経膵臓枝切断群で11匹、8匹、sham群で9匹、7匹であったが、体重、摂食量、飲水量、随時血糖値、肝臓重量、副腎丸脂肪重量、肝臓のOil red O染色、ALT、TC、TG、インスリン、グルカゴン、GLP1のいずれも、両群ともに迷走神経膵臓枝切断術による表現型の有意な変化は認められなかった。



から迷走神経遮断をしないと生存率が大きく低下した。このように、一連の求心性迷走神経遮断モデルを作成する中で、TNF Tg が麻酔に対しても耐性であることがわかった。同高脂肪食負荷モデルを合計4回作成したが、迷走神経膵臓枝切断術による表現型の有意な変化は認められなかった。以上より、本マウスの特徴的な表現型に、膵ランゲルハンス島から視床下部への情報入力、また肝臓へ至る神経経路を介したシグナルが関与している可能性は否定的と判断した。

今回使用したTNF Tgマウスは、TNF トランスジーンが1-2コピーのもので、血中TNFは検出レベル以下であり、血流を介した多臓器への直接障害をもたらすものではない。本マウスのラ氏島の病理からは、パラクラインしたTNFによると考えられる顕著なinsulinitisを呈し、またホルモン産生細胞はいずれも明らかに障害されていた(グルカゴン陽性細胞/インスリン陽性細胞の比で検討すると、TNF Tgマウスでは野生型マウスの1/4まで減少していた)。一方で、インスリン・グルカゴンともに血中濃度は野生型より高かったが、糖代謝の動向からは、相対的にグルカゴン機能低下モデルと考えられた。しかし肝臓メタボローム解析からは、グルカゴン作用の方が優位に観察された。以上の結果から、血中に存在するグルカゴンはいずれにしても変異した活性の弱いグルカゴンではないかと考えられる。一方で、糖代謝あるいはアミノ酸代謝に関わる部位特異的に活性が異なる変異グルカゴンの可能性もある。本マウスの特徴的な表現型は、この機能的に変異したグルカゴンとVerrucomicrobiaやActinobacteriaといった腸内細菌が規定しているのではないだろうか。もちろんラ氏島由来のunknownな因子の作用は否定できない。今回、膵臓 脳 肝臓の臓器間ネットワークの存在や、それによる本マウスの特徴の証明はできなかったが、膵臓局所での微細なホルモン動態の変化が、血液を介した液性情報として、また外分泌機能を介した腸内環境の変化を介して、糖尿病抵抗性、肥満抵抗性、脂肪肝抵抗性を示したものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 後藤孔郎、吉田雄一、尾関良則、穴井学、岡本光弘、正木孝幸、加隈哲也、柴田洋孝 |
| 2. 発表標題 脳-脾相関からみた肥満による全身性慢性炎症の発症メカニズム |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 加隈哲也、藤原貴為、酒井久美子、千葉政一、後藤孔郎、正木孝幸、柴田洋孝、吉村充弘、上田陽一 |
| 2. 発表標題 糖尿病抵抗性、肥満抵抗性、脂肪肝抵抗性マウスの腸内細菌叢と肝臓メタボローム解析 |
| 3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 加隈哲也、藤原貴為、安藤久恵、千葉政一、後藤孔郎、正木孝幸、柴田洋孝、吉村充弘、上田陽一 |
| 2. 発表標題 脾 細胞特異的TNF 過剰発現マウスは糖尿病抵抗性、肥満抵抗性、脂肪肝抵抗性を呈する |
| 3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 加隈哲也、藤原貴為、安藤久恵、千葉政一、後藤孔郎、正木孝幸、柴田洋孝、吉村充弘、上田陽一 |
| 2. 発表標題 脾 細胞特異的TNF 過剰発現マウスは糖尿病抵抗性、肥満抵抗性、脂肪肝抵抗性を呈する |
| 3. 学会等名 第38回日本肥満学会 |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計0件

〔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 | 正木 孝幸 (Masaki Takayuki) (00423715) | 大分大学・医学部・准教授 (17501) | |
| 研究 分担者 | 後藤 孔郎 (Gotoh Koro) (10457624) | 大分大学・医学部・講師 (17501) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|