

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09739

研究課題名(和文) セレノプロテインPを介した脂肪酸によるインスリン抵抗性回復機序の解明

研究課題名(英文) Mechanism of insulin resistance by fatty acids via selenoprotein P

研究代表者

竹下 有美枝 (TAKESHITA, YUMIE)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：40507042

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)：パルミチン酸(PA)及びエイコサペンタエン酸(EPA)がインスリン抵抗性誘導セレノプロテインP(SeP)発現に及ぼす影響を検討。H4IIEC肝細胞において、Sepp1遺伝子発現はPAにより亢進し、EPAにより減少。SEPP1プロモーター上の応答配列はPA及びEPAに対して共通で、Sterol regulatory element(SRE)-likeな配列を有する。PAはSREBP-1c経路非依存的にSeP発現を誘導、EPAはSREBP-1c経路依存的にSeP発現を抑制。EPAはSREBP-1cの不活化を介し肝臓でのSeP発現を抑制し、全身のインスリン抵抗性を改善する可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々はこれまでに、セレノプロテインP(SeP)がインスリン抵抗性を誘導する”ヘパトカイン”であることを報告してきた。H4IIEC肝細胞において、パルミチン酸(PA)はSREBP-1c経路非依存的にSeP発現を誘導すること、エイコサペンタエン酸(EPA)はSREBP-1cの核移行を抑制し、不活化を介して肝臓でのSeP発現を抑制することを示唆した。よって、EPAによるSeP発現抑制は全身インスリン抵抗性を改善する可能性がある。今後、マウスおよび臨床サンプルを利用したさらなる研究が、EPAの全身のインスリン抵抗性改善薬としての新たな臨床的有用性を明らかにすることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Selenoprotein P (encoded by SELENOP in humans, Selenop in rat), a liver-derived secretory protein, induces resistance to insulin and VEGF in type 2 diabetes. The present findings demonstrate that EPA suppresses SELENOP expression by inactivating SREBP-1c in H4IIEC3 hepatocytes. Treatment with EPA caused concentration- and time-dependent reduction in SELENOP promoter activity. EPA activated AMPK; however, the inhibitory effect of EPA on SELENOP promoter activity was not canceled with an AMPK inhibitor compound C and dominant-negative AMPK transfection. Deletion mutant promoter assays and computational analysis of transcription factor-binding sites conserved among the species resulted in identification of a SRE-like site in the SELENOP promoter. A ChIP assay revealed that EPA decreases binding of SREBP-1c to the SELENOP promoter. Knockdown of Srebf1 resulted in a significant down-regulation of Selenop expression. SREBP-1c overexpression inhibited the suppressive effect of EPA.

研究分野：ヘパトカイン

キーワード：ヘパトカイン インスリン抵抗性 脂肪酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

日本人は軽度な肥満からインスリン抵抗性をきたしやすいが、その機序は十分に解明されていない。以下の研究から、肝臓への異所性脂肪蓄積が全身のインスリン抵抗性をはじめとする2型糖尿病の病態形成に大きく寄与すること示してきた。

1. 核磁気共鳴スペクトロスコピー、生体電気インピーダンス法、および安定同位体標識グルコースを組み合わせた高インスリン血症下正常血糖クランプ検査を用いて、インスリン標的臓器である肝臓・骨格筋・脂肪組織それぞれの脂肪量と臓器特異的インスリン抵抗性を、ヒトで精密かつ安全に定量する系を確立した(PLoS One 2014)。その結果、従来の概念と異なりヒトでは骨格筋細胞内の脂肪量は、骨格筋、肝臓、脂肪組織、いずれの臓器のインスリン抵抗性とも関連しなかった。また、体脂肪量は脂肪組織のインスリン抵抗性と関連しなかった。一方、肝細胞内の脂肪蓄積は、BMI と独立して、肝糖産生および骨格筋のインスリン抵抗性と関連した(PLoS One 2014)。これらの結果は、肝臓の脂肪化が、肝臓だけではなく全身のインスリン抵抗性増大に中心的な役割を果たすこと、そのメカニズムに肝臓と骨格筋を結ぶネットワークが存在することを示唆する。
2. 肥満症を有する2型糖尿病患者の肝臓では、肝臓の線維化と動脈効果を促進する Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の発現が亢進すること、TNF- $\alpha$  とレニン-アンギオテンシン系が協調的に肝細胞に作用し PAI-1 発現を高めることを示した(Metabolism 2006, Eur J Pharmacol 2008)。
3. ヒト肝臓に蓄積する脂肪酸のプロファイリングから、インスリン抵抗性および脂肪肝炎の病理と関連する Toxic Fatty Acids を同定した(Liver Int 2015)。
4. ヒトで、コレステロールが Toxic lipids として肝臓に炎症とインスリン抵抗性をもたらすことを、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬エゼチミブの介入試験から臨床病理学的に検証した(Diabetologia 2014)。
5. ヒト肝臓の包括的発現遺伝子解析から、肝臓から産生され、一部に AMPK の活性抑制を介して肝臓と骨格筋のインスリン作用を障害する SeP を再発見し、病態を形成するヘパトカイン概念を創出した(Cell Metabolism 2010)。
6. 血中の SeP 濃度がアディポネクチンレベルと負に相関すること(PLoS One 2012)、SeP が VEGF 抵抗性を介して血管新生を阻害すること(Diabetologia 2014)、還元ストレスによる AMPK 抑制を介して運動抵抗性を示すことなどから、SeP は2型糖尿病の新たな治療標的のひとつと考えられるようになってきた。

SeP を標的とした治療を実現するにはその遺伝子 *SEPP1* 発現制御機構を明らかにする必要がある。そこで、種々の脂肪酸による *SEPP1* 発現制御機構を明らかにすることで2型糖尿病の治療開発につなげる研究を着想した。

## 2. 研究の目的

### 1. 脂肪酸による *SEPP1* 発現制御機序の解明(培養実験)

これまでに *SEPP1* 発現はインスリン、グルコース及び脂肪酸により制御されることを見出し、SeP 発現制御の重要性を示してきた(Cell Metabolism 2010)。本研究では脂肪酸として、飽和脂肪酸パルミチン酸(PA)及び多価不飽和脂肪酸エイコサペンタエン酸 (EPA)を用いる。欠損変異体を有する *SEPP1* プロモーター領域をルシフェラーズ遺伝子に組み込み、レポーターアッセイを行い、転写因子結合領域を特定する。これまでに PA および EPA が及ぼすプロモーター活性の結果を予備的に確認しており、さらに詳細な変異体を作製し、転写因子の結合部位を決定する。遺伝子発現

に重要な制御領域は種間で保存されていると考えられ、12 種間で保存されているプロモーター領域内の転写因子を遺伝子データベースから抽出し、より詳細に転写因子結合領域を特定する。さらに変異体を作製し、転写因子と結合部位の特定をすすめる。

## 2. ヒトへの脂肪酸投与が血中 SeP レベルおよびインスリン抵抗性に及ぼす作用 (臨床研究)

脂肪肝を有する患者のうち、2 型糖尿病および耐糖能異常を有する患者と有しない患者を用いて、血液中の脂肪酸と、SeP 濃度、インスリン抵抗性との関連を明らかにする。EPA 投与が行われている患者における、肝臓の脂肪化、血液中の脂肪酸と、SeP 濃度、インスリン抵抗性との関連を明らかにする。EPA 内服で血中 SeP 濃度が低下した症例において、インスリン抵抗性が改善したかどうかを安定同位体標識グルコース(6,6-<sup>2</sup>H<sub>2</sub> グルコース)併用高インスリン正常血糖クランプ検査法で評価する。EPA が及ぼすインスリン抵抗性の改善効果を、事前に SeP 濃度を測定することによって予測できないかを検討する。

## 3. 研究の方法

### 1. 脂肪酸による SEPP1 発現制御機序の解明 (培養実験)

SEPP1 プロモーター領域をレポーターベクターに組み、数種の欠損変異体を作製済みであり、転写因子結合領域の特定が可能な状態である。

1. ラット肝癌由来 H4IIEC 細胞を使用して、PA 及び EPA がどのような転写因子もしくは転写コアクティベーターを介して SEPP1 遺伝子発現を制御するか、構築したレポーターアッセイシステムを用いて探索する。
2. 同定した候補転写因子をプラスミドベクターで過剰発現させ、SEPP1 発現誘導を確認する。
3. siRNA で候補転写因子をノックダウンし、SEPP1 発現が減弱するかの確認を行う。
4. クロマチン免疫沈降法を用いて、PA 及び EPA が候補転写因子と SEPP1 プロモーターとの結合に与える影響を検証する。

### 5. 細胞内局在や核内・細胞質移行に関わる場合

候補転写因子と GFP(緑色蛍光タンパク質)との融合プラスミドを作製する。

リアルタイムでイメージングできる実験系を構築する。

転写因子の細胞内局在や核内・細胞質移行を確認する。

## 2. ヒトへの脂肪酸投与が血中 SeP レベルおよびインスリン抵抗性に及ぼす作用 (臨床研究)

すでに十分な感度・特異度のあるヒト血中 SeP 濃度測定について特許を取得している。脂肪肝を有する患者のうち、2 型糖尿病および耐糖能異常を有する患者 50 名と有しない患者 50 名を用いて、血液中の脂肪酸、SeP 濃度、インスリン抵抗性との関連を明らかにする。

1. EPA 投与が行われている患者における、肝臓の脂肪化、血液中の脂肪酸、SeP 濃度、インスリン抵抗性との関連を明らかにする。
2. EPA の投与が行われている症例において、臓器特異的インスリン抵抗性の測定法として確立した安定同位体標識グルコース(6,6-<sup>2</sup>H<sub>2</sub> グルコース)併用高インスリン正常血糖クランプ検査法にて臓器ごとのインスリン感受性を評価する。
3. EPA の有効性を血中 SeP 濃度や臓器別インスリン感受性の変化からその関連性を明らかにすることで、EPA 薬剤有効性の予知因子を抽出する。

## 4. 研究成果

### 1. 脂肪酸による SEPP1 発現制御機序の解明 (培養実験)

1. H4IIEC 肝細胞(H4 細胞) に EPA を処置し、Sepp1 遺伝子発現を Real-time PCR 法にて検

討した。EPA 処置により用量依存及び時間依存的に Sepp1 遺伝子発現が及び SeP タンパク発現が減少した。Primary hepatocyte においても Sepp1 遺伝子発現が同様に減少した。同じ多価不飽和脂肪酸(PUFA)であるドコサヘキサエン酸 (DHA)やアラキドン酸、飽和脂肪酸のアラキジン酸では大きな変化はなかった。

2. EPA のセレノプロテイン P 転写活性に対する応答領域を決定するためにいくつかのセレノプロテイン P プロモ - タ - の欠損変異体を作成した。これらを用いて転写完成を検討したところ転写開始点-200 から-100bp を欠損したベクタ - では EPA の抑制作用が消失した。先の結果で絞られた領域において、2 型糖尿病、脂肪酸合成と関連する転写因子の結合配列を検索したところ、転写因子 Sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c)が結合しうる配列が存在しており種間で保存されていた。
3. SREBP-1 は、脂肪酸合成を促進する転写因子であり、細胞質に存在する前駆体 SREBP1c は刺激が加わると切断され、N 端側が核に移行し活性化することが知られています。そこで SREBP-1c がセレノプロテイン P 遺伝子発現を制御するか検討した。H4 細胞に EPA を 24 時間処置したところ、Sepp1 と同様に Srebp-1、Fatty acid synthase (Fasn) 遺伝子発現が用量依存的に減少した。細胞質と各分画に分けたウェスタンプロットでは、EPA は細胞質に存在する前駆体の SREBP-1c を増加させ、核内の活性型の SREBP1c を減少させた。
4. EPA のセレノプロテイン P 発現抑制効果に SREBP - 1c 結合配列用部位が必要かを明らかにするためにその部位を欠損させたプロモ - タ - ベクタ - を作成した、SREBP-1c ノックダウンでセレノプロテイン P 遺伝子発現が減少したように、欠損したベクタ - では、ベーサルなセレノプロテイン P 活性が減少した。この結果は SREBP-1c がセレノプロテイン P の基礎転写活性を抑制することを意味していた。
5. EPA が SREBP-1c と Sepp1 プロモ - タ - への結合に及ぼす影響を ChIP assay にて確認したところ、EPA により SREBP-1c とセレノプロテイン P プロモーターDNA との結合が減弱していた。この結果は EPA が SREBP-1c の切断だけでなく、セレノプロテイン P プロモ - タ - の結合も抑制することを示していた。
6. 多価不飽和脂肪酸が AMPK を活性化すること、活性化された AMPK は SREBP-1c を直接リン酸化し不活性化することが報告されている。そこで EPA によるセレノプロテイン P 遺伝子発現抑制に AMPK 経路を介するか検討したところ、AMPK ドミナントネガティブを処置した細胞でも、EPA による Sepp1 遺伝子発現抑制が認められたことから、この抑制は AMPK pathway 非依存的であることを示した。
7. EPA によるセレノプロテイン P 抑制効果は、EPA 処置後 12 時間後より認めている一方で、Srebp-1、Fasn 遺伝子発現は EPA 処置後 3 時間と早期から認めており、経時的な差があることが明らかになった。この結果から、経時的な差が起こる原因について FoxO1 に注目した。我々は以前、Foxo1 をノックダウンすることでセレノプロテイン P 発現遺伝子量が減少することを報告(H.takayama et al, J Biol Chem 2014)しており、FoxO1 が Sepp1 発現を正に制御することを示していた。そこで、EPA が FoxO1 遺伝子発現量に影響を与えるか検討した。EPA は Foxo1 遺伝子発現を誘導した。この結果から、EPA は Foxo1 を介して Sepp1 遺伝子発現を増加させるのではないかと推測し、Foxo1 の siRNA を用いて評価した。Foxo1 遺伝子をノックダウンすると EPA によるセレノプロテイン P 発現遺伝子抑制が早期の段階から顕著に認めていた。

## 2. ヒトへの脂肪酸投与が血中 SeP レベルおよびインスリン抵抗性に及ぼす作用(臨床研究)

適格基準を 20 歳以上の 2 型糖尿病患者かつ高中性脂肪血症患者を EPA 群(E 群: EPA1800 mg

投与)あるいは観察群(C群)の2群にランダムに振り分け、3か月間観察を行った。主要評価項目を血中 SELENOP 濃度の変化、副次評価項目をグルコ-スクランプによるインスリン抵抗性の変化・血糖変化・脂質変化・身体組成変化・安全性と有害事象評価等とした。パイロットスタディとして各群10例ずつ計20名エントリーした。

1. 両群の患者背景は、年齢  $59 \pm 14$  歳、体重  $75.8 \pm 19.5$  kg、FPG  $127 \pm 22$  mg/dL、HbA1c  $7.2 \pm 1.4\%$  であり、年齢・空腹時血糖・HbA1c・脂質状態(総コレステロール・中性脂肪)・血中 SELENOP 濃度は両群間で同等であった。
2. 3か月間前後で金コロイド凝集法による血中 SELENOP 濃度を測定した。3ヶ月後 EPA 投与前後で血中 SELENOP レベルに有意な変化なし。血中 SELENOP 濃度は両群とも前後で変化(E  $4.30 \pm 0.76$  4.22  $\pm 0.71$ , C  $4.46 \pm 0.53$  4.45  $\pm 0.89$   $\mu\text{g/ml}$ )しなかった。EPA 群のみで、SELENOP 変化量と血中 EPA 濃度変化量は正相関した( $p=0.040$ ,  $r=0.511$ )。
3. 空腹時血糖は、両群ともに変化しなかった。HbA1c は C 群で上昇傾向( $6.6 \pm 0.8$  7.0  $\pm 1.1$ ,  $P = 0.088$ )にあるも、E 群では変化しなかった。C 群にて体重 ( $79.1 \pm 23.7$  80.7  $\pm 25.7$ ,  $P = 0.093$ )・BMI ( $27.7 \pm 6.5$  28.4  $\pm 7.2$ ,  $P=0.079$ )が上昇傾向にあるも、E 群では変化しなかった。
4. 安定同位体元素により標識されたブドウ糖( $[6,6\text{-}^2\text{H}_2]\text{glucose}$ )を  $0.05\text{-}0.3\text{mg/kg/min}$  投与し、人工膵臓 STG-55 を用いて高インスリン血症 (Insulin Injection Rate =  $1.25\text{ mU/kg/min}$ ) とする。そのときに血糖値  $100\text{mg/dl}$  を維持するために要するブドウ糖注入率(Glucose Injection Rate  $\text{mg/kg/min}$ )をインスリン抵抗性の指標とした。グルコ-スクランプ前後の全ブドウ糖中の安定同位体標識ブドウ糖の割合から、肝臓でのインスリン抵抗性の指標である HGP(Hepatic Glucose Production), 骨格筋でのインスリン抵抗性の指標である Rd(Rate of Disappearance)をそれぞれ算出した。EPA 投与後の血中 EPA 変化量は肝インスリン感受性指標である HGP 抑制率変化量と正相関し( $P=0.013$ ),末梢インスリン感受性指標 Rd と負に相関する傾向を示した( $P=0.092$ )。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Takeshita Y, Kanamori T, Tanaka T, Kaikoi Y, Kita Y, Takata N, Iida N, Arai K, Yamashita T, Harada K, Gabata T, Nakamura H, Kaneko S, Takamura T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Study Protocol for Pleiotropic Effects and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Versus Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Ther.	6. 最初と最後の頁 549-560
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13300-020-00762-9	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 Murai K, Honda M, Shirasaki T, Shimakami T, Omura H, Misu H, Kita Y, Takeshita Y, Ishii KA, Takamura T, Urabe T, Shimizu R, Okada H, Yamashita T, Sakai Y, Kaneko S.	4. 巻 25
2. 論文標題 Induction of Selenoprotein P mRNA during Hepatitis C Virus Infection Inhibits RIG-I-Mediated Antiviral Immunity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Host Microbe	6. 最初と最後の頁 588-601
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.chom.2019.02.015.	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 Takeshita Y, Kita Y, Kato KI, Kanamori T, Misu H, Kaneko, Takamura T.	4. 巻 Aug
2. 論文標題 Effects of metformin and alogliptin on body composition in people with type 2 diabetes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.12920	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 Kanamori T, Takeshita Y, Isobe Y, Kato KI, Misu H, Kaneko, Takamura T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Mealtime dosing of a rapid-acting insulin analog reduces glucose variability and suppresses daytime cardiac sympathetic activity: a randomized controlled study in hospitalized patients with type 2 diabetes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Res Care	6. 最初と最後の頁 e000588
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjdr-2018-000588	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 Oo SM, Misu H, Saito Y, Tanaka M, Kato S, Kita Y, Takayama H, Takeshita Y, Kanamori T, Nagano T, Nakagen M, Urabe T, Matsuyama N, Kaneko S, Takamura T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 16727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35067-2.	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 -

1. 著者名 Nishino K, Sakurai M, Takeshita Y, Takamura T.	4. 巻 64
2. 論文標題 Consuming Carbohydrates after Meat or Vegetables Lowers Postprandial Excursions of Glucose and Insulin in Nondiabetic Subjects.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).	6. 最初と最後の頁 316-320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.64.316.	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 Mohri K, Misu H, Takayama H, Ishii KA, Kikuchi A, Lan F, Enyama Y, Takeshita Y, Saito Y, Kaneko S, Takamura T.	4. 巻 42
2. 論文標題 Circulating Concentrations of Insulin Resistance-Associated Hepatokines, Selenoprotein P and Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin 2, during an Oral Glucose Tolerance Test in Humans.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 373-378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00549	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 Takeshita Y, Teramura C, Takamura T.	4. 巻 65
2. 論文標題 Vanishing of ruptured adrenal mass with takotsubo cardiomyopathy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocr&nbsp;J	6. 最初と最後の頁 1155-1159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.1507/endocrj.EJ18-0119.	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 Shima KR, Ota T, Kato KI, Takeshita Y, Misu H, Kaneko S, Takamura T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Res Care	6. 最初と最後の頁 e000469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2017-000469	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 Sako S, Niida Y, Shima KR, Takeshita Y, Ishii KA, Takamura T.	4. 巻 6
2. 論文標題 A novel PHEX mutation associated with vitamin D-resistant rickets.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Genome	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-019-0040-3	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 Misu H, Takayama H, Saito Y, Mita Y, Kikuchi A, Ishii KA, Chikamoto K, Kanamori T, Tajima N, Lan F, Takeshita Y, Honda M, Tanaka M, Kato S, Matsuyama N, Yoshioka Y, Iwayama K, Tokuyama K, Akazawa N, Maeda S, Takekoshi K, Matsugo S, Noguchi N, Kaneko S, Takamura T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Med.	6. 最初と最後の頁 508-551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nm.4295. Epub 2017 Feb 27.	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 Tajima-Shirasaki N, Ishii KA, Takayama H, Shirasaki T, Iwama H, Chikamoto K, Saito Y, Iwasaki Y, Teraguchi A, Lan F, Kikuchi A, Takeshita Y, Murao K, Matsugo S, Kaneko S, Misu H, Takamura T.	4. 巻 292
2. 論文標題 Eicosapentaenoic acid down-regulates expression of the selenoprotein P gene by inhibiting SREBP-1c protein independently of the AMP-activated protein kinase pathway in H4IIEC3 hepatocytes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 10791-10800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.747006. Epub 2017 May 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 -



1. 著者名 Takamura T, Kita Y, Nakagen M, Sakurai M, Isobe Y, Takeshita Y, Kawai K, Urabe T, Kaneko S.	4. 巻 3
2. 論文標題 Weight-adjusted lean body mass and calf circumference are protective against obesity-associated insulin resistance and metabolic abnormalities.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heliyon.	6. 最初と最後の頁 e00347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2017.e00347. eCollection 2017 Jul.	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 Chikamoto K, Misu H, Takayama H, Kikuchi A, Ishii KA, Lan F, Takata N, Tajima-Shirasaki N, Takeshita Y, Tsugane H, Kaneko S, Matsugo S, Takamura T.	4. 巻 478
2. 論文標題 Rapid response of the steatosis-sensing hepatokine LECT2 during diet-induced weight cycling in mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 1310-1316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Takashima S, Usui S, Kurokawa K, Kitano T, Kato T, Murai H, Furusho H, Oda H, Maruyama M, Nagata Y, Usuda K, Kubota K, Takeshita Y, Sakai Y, Honda M, Kaneko S, Takamura M.	4. 巻 3
2. 論文標題 Altered gene expression in T-cell receptor signalling in peripheral blood leucocytes in acute coronary syndrome predicts secondary coronary events.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Open Heart.	6. 最初と最後の頁 e000400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Isobe Y, Sakurai M, Kita Y, Takeshita Y, Misu H, Kaneko S, Takamura T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Fat-free mass and calf circumference as body composition indices to determine non-exercise activity thermogenesis in patients with diabetes.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 352-358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Matsushima Y, Takeshita Y, Kita Y, Otoda T, Kato K, Toyama-Wakakuri H, Akahori H, Shimizu A, Hamaguchi E, Nishimura Y, Kanamori T, Kaneko S, Takamura T.	4. 巻 4
2. 論文標題 Pleiotropic effects of sitagliptin versus voglibose in patients with type 2 diabetes inadequately controlled via diet and/or a single oral antihyperglycemic agent: a multicenter, randomized trial.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Res Care.	6. 最初と最後の頁 e000190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Y takeshita, Y Kita, T takamura
2. 発表標題 Pleiotropic effects of metformin or alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes
3. 学会等名 IDF Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹下有美枝, 喜多 裕樹, 田中 健雄, 金森 岳広, 御簾博文, 篁 俊成
2. 発表標題 「GLP-1 First」療法vs. 「Insulin-GLP-1 Relay」療法のランダム化並行群間比較試験
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹下 有美枝, 喜多 裕樹, 田中 健雄, 金森 岳広, 御簾 博文, 篁 俊成
2. 発表標題 トホグリフロジン12ヶ月の連続肝生検アウトカム
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 竹下有美枝、喜多祐樹、田中健雄、井川寛章、中川浩実、島孝佑、金森岳広、御簾博文、篁 俊成
2. 発表標題 2型糖尿病患者を対象とした「GLP-1 First」療法および「Insulin GLP-1 Relay」療法のランダム化並行群間比較試験(中間解析)
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yumie TAKESHITA, Yuki KITA, Toshinari TAKAMURA
2. 発表標題 Effects of metformin and alogliptin on body composition in Japanese people with type 2 diabetes
3. 学会等名 The 3rd World Congress on Clinical Trials in Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺村千里、竹下有美枝、高山浩昭、海古井由佳、田中健雄、金森岳広、篁俊成
2. 発表標題 EPA製剤が2型糖尿病患者の血中セレノプロテインP濃度と臓器特異的インスリン感受性に及ぼす効果
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹下有美枝、喜多裕樹、中田竜介、田中健雄、金森岳広、御簾博文、篁 俊成
2. 発表標題 SGLT2阻害薬1年間の連続肝生検アウトカム
3. 学会等名 第33回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shima K R, Takeshita Y, Misu H, Ota T, Takamura T
2. 発表標題 The effect of ursodeoxycholic acid added to dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on GLP-1 secretion and glucose tolerance in subjects with type 2 diabetes.
3. 学会等名 American Diabetes Association 's 77th Scientific Sessions ,ADA (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 竹下有美枝 篁俊成	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 190
3. 書名 ひと味違うSGLT2阻害薬の使い方	

1. 著者名 竹下有美枝 篁俊成	4. 発行年 2019年
2. 出版社 最新の治療2019-2021 南江堂	5. 総ページ数 337
3. 書名 二次性糖尿病 2. 肝疾患を合併した糖尿病	

1. 著者名 竹下有美枝 篁俊成	4. 発行年 2017年
2. 出版社 ホルモンと臨床 医学の世界社	5. 総ページ数 87
3. 書名 肥満に伴う臓器障害 肥満に伴う臓器障害の成因と病態 肥満と肝障害	

1. 著者名 WHO staff members	4. 発行年 2017年
2. 出版社 WHO	5. 総ページ数 87
3. 書名 Global hepatitis report, 2017	

1. 著者名 竹下有美枝 篁俊成	4. 発行年 2016年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 264
3. 書名 糖尿病治療薬 クリニカルクエスチョン120	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----