

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H04199

研究課題名(和文)酸化・還元バランスの破綻による糖尿病病態形成機構の解明

研究課題名(英文) Perturbation of redox balance in pathophysiology of diabetes

研究代表者

簗 俊成 (Takamura, Toshinari)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：00324111

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：酸化ストレスの軽減を目的として種々の抗酸化薬が臨床応用されているが、十分な治療効果を上げているものはない。セレノプロテインP (SeP)は2型糖尿病の病態を形成する肝臓由来生理活性分子、ヘパトカインである。本研究では、SePが褐色脂肪組織および骨において、還元ストレスを誘発する内因性因子として、生理的活性酸素種を消去することにより、シグナル伝達抵抗性、および糖尿病病態を形成することを示した。これらの知見は、SePが糖尿病の合併症に対する新規治療標的となり得ることを示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はSePが還元ストレスを介して、臓器におけるシグナル伝達抵抗性をもたらすことを明らかにした。よって、糖尿病、肥満症、動脈硬化症をはじめとする生活習慣病に対して、新しい概念に基づく治療・診断技術開発、そして治療薬への道が拓ける。さらに学術的にも、これまで酸化ストレスによって説明されてきたインスリン抵抗性や老化のメカニズムに、「制御された生理的ROSの機能」の視点から再構築を迫ることになる。

研究成果の概要(英文)：Various antioxidant drugs have been clinically applied to reduce oxidative stress, but none have achieved sufficient therapeutic efficacy. Selenoprotein P (SeP) is a hepatokine, a bioactive molecule derived from the liver, which plays roles in the pathogenesis of type 2 diabetes. In the present study, we show that SeP is an endogenous factor that induces signal transduction via eliminating physiological reactive oxygen species. Such SeP-mediated reductive stress caused diabetic pathology in the brown adipose tissue and bone. These findings suggest that SeP is a potential novel therapeutic target against diabetic complications.

研究分野：代謝学

キーワード：2型糖尿病 ヘパトカイン 酸化ストレス 還元ストレス 活性酸素種 熱産生 褐色脂肪組織 骨粗鬆症

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。

1. 研究開始当初の背景

インスリン抵抗性や動脈硬化の病態に酸化ストレスが関わる、という概念をもとに抗酸化薬が臨床応用されているが、仮説通りの治療効果を上げていない。一方、過酸化水素水や抗酸化剤を用いた研究から、生体は活性酸素 (ROS) をシグナル分子として利用していることは古くから認識されてきたが、シグナル分子としての ROS を消去する内因性の還元ストレス誘導因子や肥満症・糖尿病の病態への関与は明らかではなかった。申請者らは、ヒト (Diabetologia 2004 & 2007) およびモデル動物 (Hepatology 2007 他) の肝臓における包括的遺伝子発現情報から selenoprotein P (SeP) (Cell Metab 2010) および LECT 2 (Diabetes 2014) を同定し、肝臓由来生理活性分子「ヘパトカイン」と総称した。SeP は肝臓から末梢臓器への微量必須元素セレン供給を担う抗酸化タンパク質として知られていたが、代謝面での役割は不明だった。これまでに、SeP は糖尿病状態で肝臓からの産生が高まり、1) AMP キナーゼ阻害を介して肝臓にインスリン抵抗性 (Cell Metab 2010)、2) 血管内皮細胞に VEGF 抵抗性と血管新生阻害 (Diabetologia 2014)、3) 膵β細胞からのインスリン分泌不全 (Nat Commun 2017)、4) 骨格筋に運動抵抗性 (Nat Med 2017) を誘導することを示した。SeP によるこれら多様なシグナル抵抗性は 2 型糖尿病患者で観察され、共通する分子機構として、シグナル伝達に必要な ROS を消去する「還元ストレス」が寄与する。すなわち、SeP は還元ストレスを介して 2 型糖尿病病態を形成することが証明された初の内因性還元ストレス誘導ヘパトカインである。

2. 研究の目的

酸化ストレスの軽減を目的として種々の抗酸化・還元薬が臨床応用されているが、十分な治療効果を上げていないものはない。本研究では、褐色脂肪組織 (BAT) および骨組織における SeP の作用機構解明を通じて、還元ストレスの臓器への寄与を明らかにするとともに、2 型糖尿病に対する従来の概念に依存しない新しい治療開発の基盤を提示する。

3. 研究の方法

金沢大学動物実験委員会の承認を得て、野生型マウスおよび遺伝子組み換えマウスの飼育と処置、臓器の採取を行った。金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得て、ヒトの調査研究を行った。組織、細胞のタンパク質定量はウエスタンブロッティングおよびゲルシフトアッセイ、血中のタンパク質定量は ELISA 法を用いて行った。mRNA の発現量は定量 PCR を用いた。細胞内の ROS は Dihydroethidium (DHE)、ミトコンドリア内の ROS は MitoSOX、細胞内温度は Cellular Thermoprobe for Fluorescence Ratio (FDV-0005) をそれぞれ使って定量した。マウスの骨量 (大腿骨) はマイクロ CT、骨強度は 3 点曲げ試験を用いて測定した。

4. 研究成果

(1) SeP が褐色脂肪組織に及ぼす作用

ヒトにおいて SeP が熱産生を抑制しうるのかを検討した。FDG-PET 検査によって高い BAT 活性を認めた健常成人男性では FDG の最大集積値、SUV (standardized uptake value) max と血中 SeP 濃度が負に相関した (図 1)。また、selenoprotein P (Selenop) 欠損マウスにおいて、野生型に比べて基礎代謝が高く、脂肪細胞サイズが小型化することを観察したため、この機序を個体レベル・細胞レベルで検討した。マウスを低温環境下に移して直腸温を測したところ、Selenop 欠損マウスは野生型に比し体温が高く、サーモグラフィーで観察すると BAT が存在する肩甲骨周辺で体温が高かった (図 2)。この体温維持機構は抗酸化薬 NAC で前処置することで消失した。褐色脂肪細胞において、ROS がシステイン残基のスルフェニル化により UCP1 を活性化させることが知られている。そこで、SeP が UCP1 を活性化する ROS を消去することで、BAT 化 (ベージュ化) に影響を与えるか検証した。マウスから単離した前駆脂肪細胞を過酸化水素水で処置すると、Cys 253 のスル

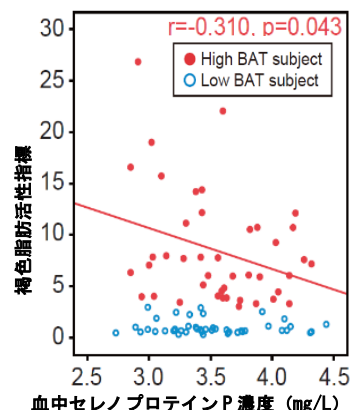


図 1. 褐色脂肪活性とセレンプロテイン P 濃度は負に相関する

フェニル化を介して UCP-1 が活性化した。SeP はこの ROS による UCP1 活性化を抑制した。寒冷刺激時に活性化する β_3 アドレナリン受容体をノルアドレナリンで刺激するとミトコンドリアから ROS が産生され、UCP1 が活性化した。Selenop 欠損マウスは野生型マウスに比し、寒冷刺激による熱産生、BAT 分化、UCP1 活性化が低下していた。寒冷刺激化刺激を行った Selenop 欠損マウスの BAT では UCP1 の活性化を示すスルフェニル化が起きていた。初代培養褐色脂肪細胞において、NA 刺激に対して SeP タンパク質の投与は ROS を抑制した。SeP が BAT 分化、および白色脂肪組織

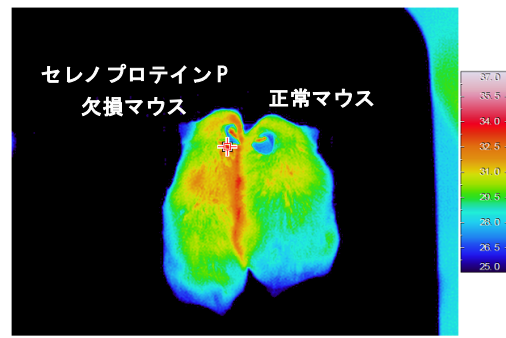


図2. セレノプロテインP 欠損マウスの高い体表面温度

(WAT) の BAT 化 (ベージュ化) に及ぼす作用を検討した。初代褐色脂肪細胞でのノルアドレナリン (NA) 応答性活性酸素種 (ROS) 産生は SeP または呼吸鎖複合体 II 阻害剤の前処置によって消失した。初代褐色脂肪細胞への NA 処置によりミトコンドリア ROS が増大すること、このミトコンドリア ROS の増大は SeP 前処置により解除されることを確認した。細胞温度プローブ分子を用いた検討では、NA 処置は初代褐色脂肪細胞温度を上昇させた。SeP 前処置によりこの温度上昇は消失した。

(2) SeP が骨組織に及ぼす作用

Selenop 欠損マウスでは、野生型マウスと比較して、4 ヶ月間高脂肪高シヨ糖食を与えた際に起こる骨量および骨強度の減少が軽減され、骨折モデルにおける治癒も改善していた。この際の骨形態計測結果から、Selenop 欠損マウスでは骨芽細胞の活性化が観察された。加えて、成熟骨芽細胞の数も増えていた。一方、破骨細胞の活性化はみられず、細胞数にも変化はなかった。また、卵巣を摘出し、エストロゲン抑制による破骨細胞の活性化を起こした閉経後骨粗鬆症モデルマウスにおける骨量の減少は Selenop 欠損マウスと野生型との間で差はなかった。高脂肪高シヨ糖食を与えた全身および肝臓特異的 Selenop 欠損マウスの骨芽細胞活性化マーカーは、骨量減少の軽減に伴って野生型マウスより減少幅が小さかった。一方、破骨細胞活性化マーカーに差は無かった。肝臓での IGF1 遺伝子の発現量は野生型と Selenop 欠損マウスとの間で差が無かったが、血中の IGF1 濃度は Selenop 欠損マウスで有意に減少していた。単離した初代培養の骨芽細胞を用いてシグナル伝達経路を調べた結果、SeP タンパク質を添加した骨芽細胞では IGF1 シグナルが抑制され、骨芽細胞分化および石灰化も抑制された。骨芽細胞に IGF1 を添加した際に発生する ROS は SeP タンパク質添加によって抑制された。初代培養破骨細胞では SeP タンパク質添加によって細胞分化及び骨吸収活性に影響はみられなかった。高脂肪高シヨ糖食を与えた Selenop 欠損マウスに IGF1 受容体阻害薬を投与すると、骨量の減少の軽減がみられなくなった。さらに、約 2 年週齢の老化 Selenop 欠損マウスでも標準食において耐糖能の改善がみられ、骨量も野生型老化マウスよりも多かった。

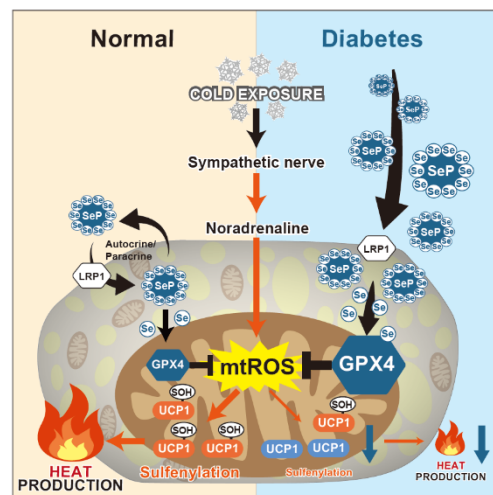


図3. セレノプロテインPによる褐色脂肪組織の熱産生障害

以上の研究により、BAT および骨組織における SeP の作用を明らかにした。SeP は、BAT ではカテコラミン-ROS による UCP-1 の活性化を阻害することでカテコラミン抵抗性を (図 3、Cell Rep 2022)、骨芽細胞では、ROS による IGF1 受容体活性化を阻害することで IGF1 抵抗性を、それぞれ介して、熱産生障害と骨粗鬆症を惹起し、共通する分子機構に還元ストレスが関わっていることを解明した。これらの結果は、SeP が肥満・糖尿病合併症治療の新規標的となる可能性を示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計37件（うち査読付論文 37件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Oo Swe Mar, Oo Hein Ko, Takayama Hiroaki, Ishii Kiyo-aki, Takeshita Yumie, Goto Hisanori, Nakano Yujiro, Kohno Susumu, Takahashi Chiaki, Nakamura Hiroyuki, Saito Yoshiro, Matsushita Mami, Okamatsu-Ogura Yuko, Saito Masayuki, Takamura Toshinari	4. 巻 38
2. 論文標題 Selenoprotein P-mediated reductive stress impairs cold-induced thermogenesis in brown fat	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110566 ~ 110566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110566	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitabayashi Nanako, Nakao Shohei, Mita Yuichiro, Arisawa Kotoko, Hoshi Takayuki, Toyama Takashi, Ishii Kiyo-aki, Takamura Toshinari, Noguchi Noriko, Saito Yoshiro	4. 巻 183
2. 論文標題 Role of selenoprotein P expression in the function of pancreatic cells: Prevention of ferroptosis-like cell death and stress-induced nascent granule degradation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 89 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamoshita Kyoko, Tsugane Hirohiko, Ishii Kiyo-aki, Takayama Hiroaki, Yao Xingyu, Abuduwaili Halimulati, Tanida Ryota, Taniguchi Yasumasa, Oo Hein Ko, Gafiyatullina Guzel, Kaneko Shuichi, Matsugo Seiichi, Takamura Toshinari	4. 巻 10.1152/ajpendo.00163.2021
2. 論文標題 Lauric acid impairs insulin-induced Akt phosphorylation by upregulating SELENOP expression via HNF4 α induction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00163.2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hajime, Ansh Anenya J, Lester Ethan R, Kinoshita Yuka, Hidaka Naoko, Hoshino Yoshitomo, Koga Minae, Taniguchi Yuki, Uchida Taisuke, Yamaguchi Hideki, Niida Yo, Nakazato Masamitsu, Nangaku Masaomi, Makita Noriko, Takamura Toshinari, Saito Taku, Braddock Demetrios T, Ito Nobuaki	4. 巻 10.1002/jbmr.4550
2. 論文標題 Identification of ENPP1 Haploinsufficiency in Patients With Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis and Early Onset Osteoporosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4550	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamoshita Kyoko, Tajima-Shirasaki Natsumi, Ishii Kiyoko, Shirasaki Takayoshi, Takayama Hiroaki, Abuduwaili Halimulati, Abuduyimiti Tuediguli, Oo Hein Ko, Yao Xingyu, Li Qifang, Galicia-Medina Cynthia M., Kaneko Shuichi, Takamura Toshinari	4. 巻 10.1507/endocrj.EJ21-0392
2. 論文標題 Forkhead box protein O1 (FoxO1) knockdown accelerates the eicosapentaenoic acid (EPA)-mediated downregulation independently of sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) in H4IIEC3 hepatocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0392	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 Yumie, Teramura Chisato, Kamoshita Kyoko, Takayama Hiroaki, Nakagawa Hiromi, Enyama Yasufumi, Ishii Kiyoko, Tanaka Takeo, Goto Hisanori, Nakano Yujiro, Osada Sachie, Tanaka Yoshiaki, Tokuyama Kumpei, Takamura Toshinari	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of eicosapentaenoic acid on serum levels of selenoprotein P and organ specific insulin sensitivity in humans with dyslipidemia and type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 532 ~ 542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13699	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanida Ryota, Tsubouchi Hironobu, Yanagi Shigehisa, Saito Yusuke, Toshinai Koji, Miyazaki Taiga, Takamura Toshinari, Nakazato Masamitsu	4. 巻 589
2. 論文標題 GHS-R1a deficiency mitigates lipopolysaccharide-induced lung injury in mice via the downregulation of macrophage activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 260 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.12.044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshita Yumie, Takamura Toshinari, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Insulin-glucagon like peptide 1 receptor agonist relay and glucagon like peptide 1 receptor agonist first regimens in individuals with type2 diabetes: A randomized, open label trial study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 965〜974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13749	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Enyama Yasufumi, Takeshita Yumie, Tanaka Takeo, Sako Saori, Kanamori Takehiro, Takamura Toshinari	4. 巻 68
2. 論文標題 Distinct effects of carbohydrate ingestion timing on glucose fluctuation and energy metabolism in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1225 ~ 1236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endorj.EJ20-0623	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asano Shoko, Sako Saori, Funasaki Yuka, Takeshita Yumie, Niida Yo, Takamura Toshinari	4. 巻 68
2. 論文標題 A mosaic mutation of phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome in X-linked hypophosphatemic rickets with mild bone phenotypes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1135 ~ 1141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endorj.EJ20-0809	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai Yoshio, Nasti Alessandro, Takeshita Yumie, Okumura Miki, Kitajima Shinji, Honda Masao, Wada Takashi, Nakamura Seiji, Takamura Toshinari, Tamura Takuro, Matsubara Kenichi, Kaneko Shuichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Eight-year longitudinal study of whole blood gene expression profiles in individuals undergoing long-term medical follow-up	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96078-0	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 Kawaguchi Kazunori, Sakai Yoshio, Terashima Takeshi, Shimode Tetsuhiro, Seki Akihiro, Orita Noriaki, Takeshita Yumie, Shimakami Tetsuro, Takatori Hajime, Arai Kuniaki, Kitamura Kazuya, Yamashita Taro, Yamashita Tatsuya, Takamura Masayuki, Mizukoshi Eishiro, Takamura Toshinari, Honda Masao, Wada Takashi, Kaneko Shuichi	4. 巻 100
2. 論文標題 Decline in serum albumin concentration is a predictor of serious events in nonalcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e26835 ~ e26835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000026835	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Willis Scott A, Sargeant Jack A, Yates Thomas, Takamura Toshinari, Takayama Hiroaki, Gupta Vinay, Brittain Emily, Crawford Joe, Parry Si?n A, Thackray Alice E, Varela-Mato Veronica, Stensel David J, Woods Rachel M, Hulston Carl J, Aithal Guruprasad P, King James A	4. 巻 150
2. 論文標題 Acute Hyperenergetic, High-Fat Feeding Increases Circulating FGF21, LECT2, and Fetuin-A in Healthy Men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Nutrition	6. 最初と最後の頁 1076 ~ 1085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jn/nxz333	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takamura Toshinari	4. 巻 33
2. 論文標題 Hepatokine Selenoprotein P-Mediated Reductive Stress Causes Resistance to Intracellular Signal Transduction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antioxidants & Redox Signaling	6. 最初と最後の頁 517 ~ 524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ars.2020.8087	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 Tanaka Atsushi, Shimabukuro Michio, Machii Noritaka, Teragawa Hiroki, Okada Yosuke, Shima Kosuke R., Takamura Toshinari, Taguchi Isao, Hisauchi Itaru, Toyoda Shigeru, Matsuzawa Yasushi, Tomiyama Hirofumi, Yamaoka Tojo Minako, Ueda Shinichiro, Higashi Yukihito, Node Koichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Secondary analyses to assess the profound effects of empagliflozin on endothelial function in patients with type2 diabetes and established cardiovascular diseases: The placebo controlled double blind randomized effect of empagliflozin on endothelial function in cardiovascular high risk diabetes mellitus: Multi center placebo controlled double blind randomized trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1551 ~ 1563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13289	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi Akihiro, Takayama Hiroaki, Tsugane Hirohiko, Shiba Kazuhiro, Chikamoto Keita, Yamamoto Tatsuya, Matsugo Seiichi, Ishii Kiyo-aki, Misu Hirofumi, Takamura Toshinari	4. 巻 10
2. 論文標題 Plasma half-life and tissue distribution of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70192-x	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 Hara Akinori, Tsujiguchi Hiromasa, Suzuki Keita, Tao Yuichi, Nakamura Haruki, Kasahara Tomoko, Nguyen Thao Thi Thu, Miyagi Sakae, Shimizu Yukari, Kannon Takayuki, Tajima Atsushi, Wada Takashi, Takamura Toshinari, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Relationship between handgrip strength and albuminuria in community-dwelling elderly Japanese subjects: the Shika Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomarkers	6. 最初と最後の頁 587 ~ 593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1354750X.2020.1819418	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshita Yumie, Tanaka Takeo, Wakakuri Hitomi, Kita Yuki, Kanamori Takehiro, Takamura Toshinari	4. 巻 in press
2. 論文標題 Metabolic and sympathovagal effects of bolus insulin glulisine versus basal insulin glargine therapy in people with type2 diabetes: A randomized controlled study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13471	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takata Noboru, Ishii Kiyo-aki, Takayama Hiroaki, Nagashimada Mayumi, Kamoshita Kyoko, Tanaka Takeo, Kikuchi Akihiro, Takeshita Yumie, Matsumoto Yukako, Ota Tsuguhito, Yamamoto Yasuhiko, Yamagoe Satoshi, Seki Akihiro, Sakai Yoshio, Kaneko Shuichi, Takamura Toshinari	4. 巻 11
2. 論文標題 LECT2 as a hepatokine links liver steatosis to inflammation via activating tissue macrophages in NASH	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80689-0	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 Yuki, Asakura Hiroki, Tsujiguchi Hiromasa, Kannon Takayuki, Takayama Hiroaki, Takeshita Yumie, Ishii Kiyo-aki, Kanamori Takehiro, Hara Akinori, Yamashita Tatsuya, Tajima Atsushi, Kaneko Shuichi, Nakamura Hiroyuki, Takamura Toshinari	4. 巻 8
2. 論文標題 Alcohol Intake Is Associated With Elevated Serum Levels of Selenium and Selenoprotein P in Humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 633703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2021.633703	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 Kazuhisa, Honda Masao, Shirasaki Takayoshi, Shimakami Tetsuro, Omura Hitoshi, Misu Hirofumi, Kita Yuki, Takeshita Yumie, Ishii Kiyo-aki, Takamura Toshinari, Urabe Takeshi, Shimizu Ryogo, Okada Hikari, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Kaneko Shuichi	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.e7
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 Willis Scott A, Sargeant Jack A, Yates Thomas, Takamura Toshinari, Takayama Hiroaki, Gupta Vinay, Brittain Emily, Crawford Joe, Parry Si?n A, Thackray Alice E, Varela-Mato Veronica, Stensel David J, Woods Rachel M, Hulston Carl J, Aithal Guruprasad P, King James A	4. 巻 未定
2. 論文標題 Acute Hyperenergetic, High-Fat Feeding Increases Circulating FGF21, LECT2, and Fetuin-A in Healthy Men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Nutrition	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jn/nxz333	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mohri Kensuke, Misu Hirofumi, Takayama Hiroaki, Ishii Kiyo-aki, Kikuchi Akihiro, Lan Fei, Enyama Yasufumi, Takeshita Yumie, Saito Yoshiro, Kaneko Shuichi, Takamura Toshinari	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 Biological and Pharmaceutical Bulletin	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 Sargeant Jack A., Aithal Guruprasad P., Takamura Toshinari, Misu Hirofumi, Takayama Hiroaki, Douglas Jessica A., Turner Mark C., Stensel David J., Nimmo Myra A., Webb David R., Yates Thomas, King James A.	4. 巻 43
2. 論文標題 The influence of adiposity and acute exercise on circulating hepatokines in normal-weight and overweight/obese men	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism	6. 最初と最後の頁 482 ~ 490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/apnm-2017-0639	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Chadani Hiroshi, Usui Soichiro, Inoue Oto, Kusayama Takashi, Takashima Shin-ichiro, Kato Takeshi, Murai Hisayoshi, Furusho Hiroshi, Nomura Ayano, Misu Hirofumi, Takamura Toshinari, Kaneko Shuichi, Takamura Masayuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Endogenous Selenoprotein P, a Liver-Derived Secretory Protein, Mediates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 878 ~ 878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19030878	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 Saito Yoshiro, Misu Hirofumi, Takayama Hiroaki, Takashima Shin-ichiro, Usui Soichiro, Takamura Masayuki, Kaneko Shuichi, Takamura Toshinari, Noguchi Noriko	4. 巻 41
2. 論文標題 Comparison of Human Selenoprotein P Determinants in Serum between Our Original Methods and Commercially Available Kits	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 828 ~ 832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00046	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 Igawa Hirobumi, Kikuchi Akihiro, Misu Hirofumi, Ishii Kiyo-aki, Kaneko Shuichi, Takamura Toshinari	4. 巻 10
2. 論文標題 p62-mediated autophagy affects nutrition-dependent insulin receptor substrate 1 dynamics in 3T3-L1 preadipocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 32 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12866	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 Swe Mar, Misu Hirofumi, Saito Yoshiro, Tanaka Mutsumi, Kato Seiji, Kita Yuki, Takayama Hiroaki, Takeshita Yumie, Kanamori Takehiro, Nagano Toru, Nakagen Masatoshi, Urabe Takeshi, Matsuyama Naoto, Kaneko Shuichi, Takamura Toshinari	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 Scientific Reports	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 Mohri Kensuke, Misu Hirofumi, Takayama Hiroaki, Ishii Kiyo-aki, Kikuchi Akihiro, Lan Fei, Enyama Yasufumi, Takeshita Yumie, Saito Yoshiro, Kaneko Shuichi, Takamura Toshinari	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 Biological and Pharmaceutical Bulletin	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 Misu H, Takayama H, Saito Y, Mita Y, Kikuchi A, Ishii K, 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 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 508 ~ 516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nm.4295	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 Natsumi, Ishii Kiyo-aki, Takayama Hiroaki, Shirasaki Takayoshi, Iwama Hisakazu, Chikamoto Keita, Saito Yoshiro, Iwasaki Yasumasa, Teraguchi Atsushi, Lan Fei, Kikuchi Akihiro, Takeshita Yumie, Murao Koji, Matsugo Seiichi, Kaneko Shuichi, Misu Hirofumi, Takamura Toshinari	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 Journal of Biological Chemistry	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	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 Toshinari, Kita Yuki, Nakagen Masatoshi, Sakurai Masaru, Isobe Yuki, Takeshita Yumie, Kawai Kohzo, Urabe Takeshi, Kaneko Shuichi	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 ~ 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	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 Mita Yuichiro, Nakayama Kaho, Inari Shogo, Nishito Yukina, Yoshioka Yuya, Sakai Naoko, Sotani Kanade, Nagamura Takahiro, Kuzuhara Yuki, Inagaki Kumi, Iwasaki Miki, Misu Hirofumi, Ikegawa Masaya, Takamura Toshinari, Noguchi Noriko, Saito Yoshiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Selenoprotein P-neutralizing antibodies improve insulin secretion and glucose sensitivity in type 2 diabetes mouse models	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-01863-z	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 Sargeant Jack A., Aithal Guruprasad P., Takamura Toshinari, Misu Hirofumi, Takayama Hiroaki, Douglas Jessica A., Turner Mark C., Stensel David J., Nimmo Myra A., Webb David R., Yates Thomas, King James A.	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 The influence of adiposity and acute exercise on circulating hepatokines in normal-weight and overweight/obese men	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/apnm-2017-0639	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 該当する

1. 著者名 Chadani Hiroshi, Usui Soichiro, Inoue Oto, Kusayama Takashi, Takashima Shin-ichiro, Kato Takeshi, Murai Hisayoshi, Furusho Hiroshi, Nomura Ayano, Misu Hirofumi, Takamura Toshinari, Kaneko Shuichi, Takamura Masayuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Endogenous Selenoprotein P, a Liver-Derived Secretory Protein, Mediates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 878~878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19030878	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 Sugiyama Masakazu, Kikuchi Akihiro, Misu Hirofumi, Igawa Hirobumi, Ashihara Motooki, Kushima Youichi, Honda Kiyofumi, Suzuki Yoshiyuki, Kawabe Yoshiki, Kaneko Shuichi, Takamura Toshinari	4. 巻 13
2. 論文標題 Inhibin E (INHBE) is a possible insulin resistance-associated hepatokine identified by comprehensive gene expression analysis in human liver biopsy samples	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0194798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0194798	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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 迫 佐央理, 竹下 有美枝, 安藤 仁, 金子 周一, 篁 俊成
2. 発表標題 連続肝生検研究からみたNAFLD病理進展におよぼす糖尿病の意義
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 Oo Hein Ko, 高山 浩昭, Oo Swe Mar, 石井 清朗, 篁 俊成
2. 発表標題 セレノタンパク質Pを介した還元ストレスは褐色脂肪における寒冷誘発性のUCP1活性化と熱産生を障害する
3. 学会等名 第64回 日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 篁俊成
2. 発表標題 Novel role of selenoprotein P in immunity
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 篁俊成
2. 発表標題 NAFLD/NASH研究の最前線～連続肝生検から見てきたdiabetic steatohepatitis～
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 篁 俊成
2. 発表標題 摂取カロリー設定と3大栄養素バランスに関する論考 Issues on dietary calorie and macronutrient balance
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 御簾 博文, 篁 俊成
2. 発表標題 Diabetes-associated systemic pathology induced by hepatokines
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 2019年

1. 発表者名 高山 浩昭、御簾 博文、斎藤 芳郎、篁 俊成
2. 発表標題 抗酸化ヘパトカイン " セレノプロテインP " が惹起する全身の糖尿病関連病態
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019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 鴨下 恭子, 石井 清明, 田島 奈津美, 白崎 尚芳, 高山 浩昭, 竹下 有美枝, 金子 周一, 篁 俊成
2. 発表標題 インスリン抵抗性や運動抵抗性を惹起するセレノプロテインPに対するEPAの制御機構
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 Hiroaki Takayama, Swe Mar Oo, Hirofumi Misu, Kiyo-aki Ishii, Toshinari Takamura
2. 発表標題 Anti-oxidative hepatokine selenoprotein P impairs brown fat thermogenesis by suppressing mitochondrial ROS
3. 学会等名 Keystone Symposia Obesity and Adipose Tissue Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Takamura, K. Kaku, A. Yoshida, H. Kusakabe, H. Suganami
2. 発表標題 Gamma-glutamyltransferase levels reflect glycaemic status in type 2 diabetic people treated with an SGLT2 inhibitor
3. 学会等名 the 54th EASD Annual Meeting 2018 in Berlin, Germany (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菅 俊成
2. 発表標題 肝臓-骨格筋連関が形成する糖尿病の新病態
3. 学会等名 第5回肝臓と糖尿病・代謝研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菅 俊成
2. 発表標題 Lessons from type 2 diabetic liver
3. 学会等名 第84回日本生化学会東北支部会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菅 俊成
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患のReal-World Data：肝病理進展に寄与する病態
3. 学会等名 第53回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅 俊成
2. 発表標題 肥満症治療におけるヘパトカインの意義
3. 学会等名 第35回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 篁 俊成
2. 発表標題 肝臓から考える肥満2型糖尿病治療
3. 学会等名 第38回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 篁 俊成
2. 発表標題 脂肪肝とインスリン抵抗性
3. 学会等名 第52回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 篁 俊成
2. 発表標題 肝臓-骨格筋連関が形成する糖尿病の病態
3. 学会等名 日本薬学会第138年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 篁 俊成（矢崎 義雄、小室 一成 編）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 全5巻のうち、IV巻は473ページ
3. 書名 内科学 第12版	

1. 著者名 篁俊成	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2151
3. 書名 今日の治療指針「ビタミン欠乏症・過剰症・依存症」	

1. 著者名 Shuichi Kaneko, Toshinari Takamura, Hirofumi Misu	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Wiley	5. 総ページ数 202
3. 書名 Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>金沢大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学分野 https://metabology.w3.kanazawa-u.ac.jp/ 金沢大学 内分泌・代謝内科学 https://www.facebook.com/TakamuraLab/ 金沢大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学分野 https://metabology.w3.kanazawa-u.ac.jp/ 運動の効果に個人差がある原因の一つを解明 https://www.kanazawa-u.ac.jp/rd/44241 膵臓のインスリン産生とインスリン抵抗性の両方を改善する物質を世界で初めて発見 https://www.doshisha.ac.jp/news/2017/1122/news-detail-5377.html</p>

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

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
---------	---------