

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02913

研究課題名(和文) 膵細胞の機能不全発症メカニズムの解明と食品成分による2型糖尿病予防への展開

研究課題名(英文) Mechanistic study on defects in pancreatic beta-cell function, and its prevention by food factors

研究代表者

原田 直樹 (Harada, Naoki)

大阪府立大学・生命環境科学研究科・准教授

研究者番号：00529141

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、膵細胞機能不全に陥るメカニズムについて解析を行った。Redd2は、膵細胞に酸化ストレスを生じさせるストレプトゾトシン(STZ)によって発現が増加すること、Redd2の発現をノックダウンするとSTZによるINS-1細胞生存能の低下が抑制されることを見出した。発現増加には、Nrf2とp53の関与が示唆された。Redd2ノックアウトマウスでは、高脂肪食摂取時に細胞機能の改善により耐糖能が改善することが判明した。Redd2は、膵細胞障害マーカーとしての利用が期待できる。さらに、本研究では、咀嚼や男性ホルモンと細胞機能の関連についても明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病は、QOLを低下させ寿命を短縮させるため、その予防は健康長寿社会の構築において重要な課題となっている。日本人を含むアジア人ではインスリン分泌低下、すなわち膵細胞機能不全に陥って血糖維持機構が破綻しやすい特徴がある。2型糖尿病を予防するために、食品科学分野に対しては、科学的エビデンスに支えられた機能性食品や食生活の提示が求められている。しかし、機能不全を予防する上で必須となるその発症メカニズムの理解はあまり進んでいない。本研究では、膵細胞の機能不全に陥る原因として酸化ストレスによるRedd2の発現が増加することが一因となることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the mechanism of pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction by analyzing Redd2 (regulated in development and DNA damage responses 2). We found that Redd2 expression was upregulated by streptozotocin, an inducer of oxidative stress in  $\beta$ -cells, and the knockdown of Redd2 expression suppressed STZ-reduced INS-1  $\beta$ -cell viability. In the Redd2 knockout mice, glucose tolerance was found to be improved by enhancing  $\beta$ -cell function when mice were fed with a high-fat diet. In addition, the present study also revealed a link between mastication or androgen and  $\beta$ -cell function.

研究分野：栄養生理・栄養生化学

キーワード：Redd2 膵細胞 酸化ストレス Nrf2 p53 ストレプトゾトシン 咀嚼 アンドロゲン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

2 型糖尿病は、QOL を低下させ寿命を短縮させるため、その予防は健康長寿社会の構築において重要な課題となっている。血糖の恒常性は膵  $\beta$  細胞からのインスリンの分泌と筋肉などの末梢組織におけるインスリン感受性のバランスによって維持されているが、日本人を含むアジア人ではインスリン分泌低下、すなわち膵  $\beta$  細胞機能不全によって血糖維持機構が破綻しやすい。つまり、インスリン分泌が足りないために 2 型糖尿病を発症するのである。これは欧米人と比較して、日本人があまり太っていないのに 2 型糖尿病を発症する原因として考えられている。そのため、2 型糖尿病予防にも日本人に適した予防方法が必要となっている。食品科学分野に対しては、科学的エビデンスに支えられた機能性食品や食生活の提示が社会から求められているが、膵  $\beta$  細胞の機能不全を予防する上で必須となるその発症メカニズムの理解は十分ではない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、膵  $\beta$  細胞量と質(グルコース応答能)の低下は膵  $\beta$  細胞機能不全の原因となるが、どのような分子メカニズムで生じるのか明らかにすることである。細胞ストレスによる膵  $\beta$  細胞機能不全の全容を明らかにするためには、ストレス応答機構を解明する必要がある。膵  $\beta$  細胞は酸化ストレスに弱いことから、酸化ストレスが膵  $\beta$  細胞における細胞ストレスの実体であり、高血糖による糖毒性や遊離脂肪酸による脂肪毒性は酸化ストレスを亢進させる。そして、糖毒性や脂肪毒性は、インスリン分泌を加速度的に減少させていき負の連鎖を引き起こす。細胞ストレスに反応して発現が増加するストレス応答遺伝子は、細胞周期停止などによりストレスに対処する。しかし、細胞の修復が不可能と判断した場合には、アポトーシスを誘導して死を選択する。このため、一部のストレス応答遺伝子はアポトーシス誘導因子となる。本研究では、膵  $\beta$  細胞の細胞ストレスによって発現が上昇する Redd2 (regulated in development and DNA damage responses 2) の発現機構とその役割について明らかにすることを主たる目的とした。細胞ストレス誘導剤としてはストレプトゾトシン (STZ) を用いた。さらに、本研究では膵  $\beta$  細胞機能に及ぼす男性ホルモンの影響や咀嚼の影響の解明についても取り組んだ。

### 3. 研究の方法

#### (1) Redd2 の発現調節機構について

1-1. ラット  $\beta$  細胞株である INS-1 細胞を STZ 存在下で培養した。RNA 抽出して cDNA を作製後、定量 PCR により遺伝子の発現を検討した。マウス Redd2 のプロモーター領域 (-2328~-1) をクローニングしてレポーターベクターを構築して INS-1 細胞に導入し、ルシフェラーゼレポーターアッセイを用いて検討した。p53 や Nrf2 の結合サイトの同定には、各シスエレメントの変異体を作製してアッセイに用いた。

1-2. p53 と Nrf2 のプロモーターへの結合については、クロマチン免疫沈降 (ChIP) 法により評価を行った。

1-3. INS-1 細胞での細胞分画とウエスタンブロットティングおよびリン酸化 p53 抗体と抗 Nrf2 抗体を用いた免疫蛍光染色により両転写因子の発現と局在を検討した。マウスに STZ (40 mg/kg) を 4 日間投与後、膵臓切片を作製して、抗インスリン抗体と抗リン酸化 p53 抗体または抗 Nrf2 抗体を用いた免疫蛍光染色により評価した。

#### (2) $\beta$ 細胞株を用いた Redd2 の機能評価について

INS-1 細胞を用いて、Redd2 に対する siRNA をトランスフェクション後、AlamarBlue を用いて細胞生存能を評価した。アポトーシスに関しては DNA ラダーにより評価した。

(3) 全身および  $\beta$  細胞特異的 Redd2 ノックアウト (全身 Redd2-KO、 $\beta$ Redd2-KO) マウスを用いた検討

3-1. Redd2-KO による耐糖能への影響について腹腔内糖負荷試験とインスリン負荷試験により評価した。

3-2. 膵臓切片を作製して、抗インスリン抗体または抗グルカゴン抗体を用いて  $\beta$  細胞量と  $\alpha$  細胞量を求めた。さらに、細胞増殖については抗 Ki67 抗体を用いて、アポトーシスについては TUNEL 法により評価した。

#### (4) 膵 $\beta$ 細胞機能に及ぼす咀嚼の影響について

C57BL/6J 雄性マウスに、水道水または異性化糖 (HFCS : 2.3%フルクトース + 1.9%グルコース) を飲水摂取させるグループを設け、さらにオートクレーブした固形食 (Hard 食) と、これをすり潰して作製した粉末食 (Soft 食) を与える群に分けて 4 週齢から 21 週齢まで飼育した。

### 4. 研究成果

## (1) Redd2 の発現調節機構について

1-1. 膵 β 細胞特異的に酸化ストレスを誘導する STZ 存在下で、INS-1 細胞における Redd2 mRNA 発現について定量 PCR 法により検討した。その結果、Redd2 は膵 β 細胞において低いレベルで発現し、その発現は STZ 存在下 6 時間後に数十倍にまで増加した。一方で、Redd2 のホモログである Redd1 の mRNA レベルは約 3 倍、細胞死調節因子の C/EBP homologous protein と Thioredoxin-interacting protein の mRNA レベルは約 2 倍の増加に留まった。STZ 刺激による REDD2 タンパク質発現について western blot 法により評価した。その結果、REDD2 タンパク質は STZ 刺激後 6 時間をピークに発現が増加し、その後減少することが判明した。肥満 2 型糖尿病患者の病態である高血糖/高脂血症のモデルとして、高グルコース/パルミチン酸存在下での Redd2 mRNA 発現を定量 PCR 法により検討した。その結果、Redd2 の発現は 6 時間後に約 2 倍に増加した。一方で、Redd1 の発現は増加しなかった。Redd2 プロモーター (-2328~-1) 解析による転写因子結合サイトから予想された Redd2 の発現を調節する転写因子を高発現させた結果、p53 と Nrf2 が Redd2 プロモーターの発現を上昇させることを見出した。さらに、結合部位の変異を導入したプロモーターを作製して検討することで、機能的 p53 および Nrf2 の結合サイトを見出した。

1-2. 上記のプラスミドベースのプロモーター解析で見出した機能的 p53 および Nrf2 の結合サイトに実際に p53 および Nrf2 が結合するか否か、INS-1 細胞を用いて ChIP assay により検討した。その結果、STZ 刺激後に Redd2 プロモーターに Nrf2 および p53 の結合が認められた。

1-3. INS-1 細胞および動物個体の β 細胞における STZ 刺激による Nrf2 および p53 の活性化レベルを検討した。Western blot 法および蛍光免疫染色法により INS-1 細胞、動物個体の β 細胞の両方において STZ 刺激による核内 Nrf2 およびリン酸化 p53 の発現増加、つまり両転写因子の活性化が強く示唆された。INS-1 細胞では、p53 ノックダウンによって STZ 誘導性 Redd2 発現増加が減弱した。

## (2) β 細胞株を用いた Redd2 の機能評価について

INS-1 細胞において、Redd2 のノックダウンは、STZ による細胞生存率の低下を抑制した。細胞生存率の低下の抑制に細胞死が関与するのか検討するために、アポトーシス特異的に検出される DNA ladder の評価を行った。その結果、Redd2 のノックダウンにより STZ 存在下での DNA の断片化は抑制された。これらの結果から、REDD2 は膵 β 細胞の細胞死を誘導することが示唆された。

## (3) 全身および β 細胞特異的 Redd2 ノックアウト (全身 Redd2-KO、βRedd2-KO) マウスを用いた検討

3-1. 動物個体での REDD2 の機能を検討するために全身性 Redd2-KO マウスを作製し、標準食および高脂肪食を摂取させた。腹腔内糖負荷試験を行った結果、高脂肪食摂取時にのみ Redd2-KO 群で耐糖能が改善することを見出した。耐糖能改善の要因にはインスリン感受性の向上または β 細胞機能の向上が考えられる。腹腔内インスリン負荷試験を行った結果、標準食および高脂肪食摂取群において差はなく、食餌によらずインスリン感受性に全身性 Redd2-KO の影響はなかった。β 細胞機能の評価を行うためグルコース投与前後において採血を行い、血中インスリン濃度を測定した。その結果、標準食摂取群では 2 群ともにグルコース応答性インスリン分泌の有意な増加が見られた一方で、高脂肪食摂取群では野生型でグルコース応答性インスリン分泌が消失した。Redd2-KO 群ではグルコース応答能が維持されたことから、高脂肪食摂取時の全身性 Redd2-KO において β 細胞機能の改善が示唆された。

Redd2<sup>flx/flx</sup> マウスを作製後、Cre-loxP システムを用いて、マウスインスリン 1 プロモーター/Cre (Ins-Cre) と Redd2<sup>flx/flx</sup> をもつ βRedd2-KO マウスを作出した。このマウスでは視床下部などでは KO が見られず、β 細胞特異的に Redd2 が KO されていることを確認した。βRedd2-KO マウスでも、通常食摂取時には耐糖能異常が生じていなかったが、高脂肪食摂取時の耐糖能が βRedd2 ノックアウトにより改善することが判明した。さらに、STZ を 4 日間連続投与することで β 細胞死を誘導して β 細胞機能が低下することで糖尿病を発症させる実験系において、雌雄いずれにおいても βRedd2-KO は糖負荷試験時の血糖値の上昇が抑制されることが明らかになった。

3-2. 全身性 Redd2-KO を用いて、解剖時に摘出した膵臓組織を用いて膵臓中 α 細胞量および β 細胞量、β 細胞の細胞増殖能 (Ki67 陽性細胞) およびアポトーシスレベル (TUNEL 陽性細胞) の割合について解析を行った。その結果、高脂肪食摂取において Redd2-KO 群による膵臓中 β 細胞量の有意な増加およびアポトーシスレベルの減少傾向が見られた。α 細胞量および β 細胞の細胞増殖能に 2 群間の差はなかった。

以上の結果から、膵臓 β 細胞において REDD2 は酸化ストレス刺激による p53 の活性化を介して発現が増加することが明らかになった。Nrf2 に関しては REDD2 の発現に一部関与する可能性が示された。In vivo において、高脂肪食摂取時の Redd2-KO はアポトーシスの減少を介する膵臓

中  $\beta$  細胞量の増加およびグルコース応答性インスリン分泌能の増加によって耐糖能を改善することが示唆された。

#### (4) 膵 $\beta$ 細胞機能に及ぼす咀嚼の影響について

咀嚼の影響を検討するために、硬度固形食とこれを潰した粉末食をマウスに与えたところ、水道水グループでは、体重、摂食量、摂水量、耐糖能やインスリン感受性に Hard 食群と Soft 食群の両群間で違いはなかった。一方、HFCS グループでも体重と総摂取カロリーは食餌性状の影響を受けなかったが、HFCS からのカロリー摂取（摂水量）は Hard 食群で多く、食餌からのカロリー摂取（摂食量）は Soft 食群で高かった。Hard 食群の HFCS に対する嗜好性は  $\mu$  オピオイド受容体拮抗薬のナルトレキソンの投与によって消失した。HFCS グループでは摂水量に違いがあったものの、尿中のタンパク質とクレアチニン濃度から評価した腎臓機能については食餌性状の影響はなかった。Hard 食群では HFCS 摂取増加にも関わらず糖負荷試験時の血糖値が低値で推移した。この時、Hard 食群でインスリン分泌と膵臓インスリン量の増加が認められたが、インスリン感受性と膵  $\beta$  細胞量には変化がなかった。以上の結果から、HFCS 飲水摂取時に Hard 食を摂取した際には、耐糖能が上昇することが示唆された。これには、膵  $\beta$  細胞量の変化を伴わないインスリン産生の増加と、グルコースに応答したインスリン分泌量の増加が関与すると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Harada Naoki, Okuyama Mai, Teraoka Yoshiaki, Arahori Yumi, Shimori Yoh, Horiuchi Hiroko, Luis Paula B., Joseph Akil I., Kitakaze Tomoya, Matsumura Shigenobu, Hira Tohru, Yamamoto Norio, Iuni Takashi, Goshima Naoki, Schneider Claus, Inui Hiroshi, Yamaji Ryoichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Identification of G protein-coupled receptor 55 (GPR55) as a target of curcumin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Science of Food	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41538-021-00119-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 該当する

1. 著者名 Harada Naoki, Arahori Yumi, Okuyama Mai, Luis Paula B., Joseph Akil I., Kitakaze Tomoya, Goshima Naoki, Schneider Claus, Inui Hiroshi, Yamaji Ryoichi	4. 巻 595
2. 論文標題 Curcumin activates G protein-coupled receptor 97 (GPR97) in a manner different from glucocorticoid	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 41~46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.01.075	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 荒堀有美、原田 直樹、山地 亮一	4. 巻 95
2. 論文標題 クルクミンの生理作用解析ツールとしての代謝産物および構造類似体	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ビタミン	6. 最初と最後の頁 286-289
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 原田直樹	4. 巻 4
2. 論文標題 膵 細胞の発達へ及ぼすアンドロゲンの作用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 73-75
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 無
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 Naoki Harada, Masayuki Nomura, Yasuhiro Yoda, Shigenobu Matsumura, Hiroshi Inui, Ryoichi Yamaji.	4. 巻 15
2. 論文標題 Food texture affects glucose tolerance by altering pancreatic $\beta$ -cell function in mice consuming high-fructose corn syrup	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0233797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0233797	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 Naoki Harada, Yukari Minami, Kazuki Hanada, Ryo Hanaoka, Yasuyuki Kobayashi, Takeshi Izawa, Takashi Sato, Shigeaki Kato, Hiroshi Inui, Ryoichi Yamaji.	4. 巻 12
2. 論文標題 Relationship between gut environment, feces to- food ratio, and androgen deficiency-induced metabolic disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gut Microbes	6. 最初と最後の頁 1817719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19490976.2020.1817719	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 原田直樹	4. 巻 35
2. 論文標題 脾 細胞への男性ホルモンの作用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bio Clinica	6. 最初と最後の頁 79-81
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 無
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 Harada Naoki, Hanada Kazuki, Minami Yukari, Kitakaze Tomoya, Ogata Yoshiyuki, Tokumoto Hayato, Sato Takashi, Kato Shigeaki, Inui Hiroshi, Yamaji Ryoichi	4. 巻 318
2. 論文標題 Role of gut microbiota in sex- and diet-dependent metabolic disorders that lead to early mortality of androgen receptor-deficient male mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E525 ~ E537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00461.2019	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 原田直樹	4. 巻 46
2. 論文標題 脾 細胞量調節の性差と食の影響	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 37～38
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 無
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 原田直樹	4. 巻 4
2. 論文標題 インスリン分泌を介した男性ホルモンの血糖調節作用と高脂肪食摂取のインパクト	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 66～68
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 無
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 Harada Naoki, Yotsumoto Yusuke, Katsuki Takahiro, Yoda Yasuhiro, Masuda Tatsuya, Nomura Masayuki, Shiraki Nobuaki, Inui Hiroshi, Yamaji Ryoichi	4. 巻 317
2. 論文標題 Fetal androgen signaling defects affect pancreatic $\beta$ -cell mass and function, leading to glucose intolerance in high-fat diet-fed male rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E731～E741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00173.2019	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Naoki Harada, Mai Okuyama, Yoshiaki Teraoka, Yumi Arahori, Tomoya Kitakaze, Takashi Inui, Naoki Goshima, Claus Schneider, Hiroshi Inui, Ryoichi Yamaji.
2. 発表標題 Identification of G protein-coupled receptors GPR55 and GPR97 as molecular targets of curcumin and involvement of GPR55 in the antidiabetic function of curcumin
3. 学会等名 22nd International Congress of Nutrition (ICN2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本修哉、浦川夏帆、田宮央登、北風智也、松村成暢、真下知士、原田直樹、山地亮一
2. 発表標題 膵 細胞における酸化ストレスによるRedd2 の発現調節と個体レベルでの役割
3. 学会等名 第76回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浦川夏帆、田宮央登、原田直樹、松村成暢、真下知士、北風智也、乾博、山地亮一
2. 発表標題 膵臓 細胞における酸化ストレスによるRedd2の発現調節機構とその役割の解明
3. 学会等名 2022年度 日本農芸化学学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田直樹、奥山真衣、寺岡佳晃、荒堀有美、新森耀、北風智也、乾隆、乾博、山地亮一
2. 発表標題 GPR55活性化物質としてのクルクミンの同定とインクレチン分泌における役割
3. 学会等名 2022年度 日本農芸化学学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久保慶太朗、原田直樹、北風智也、乾博、山地亮一
2. 発表標題 体温調節における男性ホルモンの作用とその分子機構の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部第516回講演会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 原田直樹
2. 発表標題 アンドロゲンの作用低下と高脂肪食による代謝疾患と生命予後への影響
3. 学会等名 第78回 日本栄養・食糧学会 中部支部大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田直樹、野村雅之、與田安紘、北風智也、松村成暢、乾博、山地亮一
2. 発表標題 異性化糖摂取マウスの脾 細胞機能に及ぼす食餌性状の影響
3. 学会等名 第75回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田直樹
2. 発表標題 生活習慣病の性差と機能性食品開発のターゲット
3. 学会等名 021年度第1回 近畿バイオインダストリー振興会議：生活習慣病予防のための機能性食品開発に関する研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田直樹、花田一貴、南友香梨、乾博、山地亮一
2. 発表標題 腸内細菌叢を介したアンドロゲンのエネルギー代謝調節作用
3. 学会等名 2021年度 日本農芸化学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 出南真奈、原田直樹、乾博、山地亮一
2. 発表標題 唾液ムチン10の糖鎖修飾と糖転移酵素発現に及ぼすアンドロゲンの作用
3. 学会等名 2021年度 日本農芸化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浦川夏帆、田宮央登、原田直樹、松村成暢、真下知土、乾博、山地亮一
2. 発表標題 膵 細胞におけるRedd2の酸化ストレスによる発現調節とその役割
3. 学会等名 第74回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田直樹、花田一貴、南友香梨、乾博、山地亮一
2. 発表標題 アンドロゲン受容体ノックアウト雄性マウスの高脂肪食摂取に起因したエネルギー代謝異常への腸内細菌叢の関与
3. 学会等名 第74回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村佳那、原田直樹、乾博、山地亮一
2. 発表標題 膵 細胞における小胞体ストレス誘導性アポトーシスに対するインスリンの作用について
3. 学会等名 第59回 日本栄養・食糧学会 近畿支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒堀有美、原田直樹、五島直樹、乾博、山地亮一
2. 発表標題 クルクミンによるGPR97活性化機構の解明
3. 学会等名 第59回 日本栄養・食糧学会 近畿支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田直樹、四元優佑、甲木孝弘、與田安紘、乾博、山地亮一
2. 発表標題 膵臓 細胞機能調節作用を介した胎児期男性ホルモンのD0HaDへの関与
3. 学会等名 2020年度 日本農芸化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田直樹、四元優佑、乾博、山地亮一
2. 発表標題 胎児期雄性ラットにおける男性ホルモンの作用抑制が耐糖能に及ぼす影響について
3. 学会等名 第73回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南友香梨、花田一貴、原田直樹、乾博、山地亮一
2. 発表標題 アンドロゲン受容体ノックアウトマウスの代謝疾患発症に対する抗生物質の影響
3. 学会等名 第509回 日本農芸化学会関西支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村佳那、原田直樹、乾博、山地亮一
2. 発表標題 膵 脂肪の小胞体ストレス誘導性アポトーシスに対するインスリンの抑制効果とその機構
3. 学会等名 日本農芸化学会 関西・中部支部2019年度合同神戸大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Harada, Hiroko Horiuchi, Hiroshi Inui, Ryoichi Yamaji
2. 発表標題 Effects of S-equol on pancreatic $\beta$ -cell function as incretin mimetics
3. 学会等名 2019 International Conference on Food Factors (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yumi Arahori, Mai Okuyama, Naoki Harada, Yoshiaki Teraoka, Hiroko Horiuchi, Norio Yamamoto, Naoki Goshima, Takashi Inui, Hiroshi Inui, Ryoichi Yamaji
2. 発表標題 Identification of two G protein-coupled receptors as targets of curcumin
3. 学会等名 2019 International Conference on Food Factors (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>食品代謝栄養学-大阪府立大学  <a href="http://www.biosci.osakafu-u.ac.jp/NC/">http://www.biosci.osakafu-u.ac.jp/NC/</a>          食品代謝栄養学-大阪公立大学  <a href="https://www.omu.ac.jp/agri/nc/">https://www.omu.ac.jp/agri/nc/</a></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
研究 分 担 者	井澤 武史  (Izawa Takeshi)  (20580369)	大阪府立大学・生命環境科学研究科・准教授   (24403)	
研究 分 担 者	白木 伸明  (Shiraki Nobuaki)  (70448520)	東京工業大学・生命理工学院・准教授   (12608)	

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			
米国	Vanderbilt University			