

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19321

研究課題名(和文) 重金属・微量元素の多様な変動と疾患を理解する分子病態学「疾患メタロミクス」の創成

研究課題名(英文) Creation of "disease metallomics" to understand the relationship between fluctuations of heavy metals/trace elements and diseases

研究代表者

齋藤 芳郎 (Saito, Yoshiro)

東北大学・薬学研究科・教授

研究者番号：70357060

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、ICP-MSを用いた網羅的な重金属・微量元素解析“メタロミクス”を駆使し、重金属・微量元素の多様な変化と生活習慣病や炎症性疾患との関連性を理解する新たな学術大系「疾患メタロミクス」を確立することである。疾患患者やモデル動物のメタロミクス解析から、有意差を示す微量元素が複数見いだされた。また、測定した全元素を統合し、UMAP法によりクラスタリングする新たな解析方法も確立した。重金属・微量元素の多様な変化の理解に基づく分子病態学「疾患メタロミクス」の確立に向けた大きな進展となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ICP-MSの高感度化および高精度化が進み、網羅的な微量元素解析“メタロミクス”が開発されてきた。本研究では、メタロミクスを疾患患者検体に適応し、網羅的解析から単一元素の変化を抽出するとともに、得られた測定値を統合し、全体の変化として比較する手法を開発した。本研究より、生体機能の変化を元素全体の変化から捉える新たな手法が開発された。本研究を軸に、疾患を微量元素の変動から理解する新たな学術大系「疾患メタロミクス」を確立する。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to investigate the relationship between changes in heavy metals and several diseases by using comprehensive heavy metal and trace element analysis "metallomics." From the metallomics analysis of biological samples from diseased patients and model animals, several trace metals show significant differences. We established a new analysis method that integrates all the measured elements and clusters them by the UMAP method. We found the clustering of trace element profiles in brain cancers, such as glioblastoma. We further apply this novel analytical method to several diseases and animal models to develop a molecular pathology based on the understanding of various changes in heavy metals and trace elements.

研究分野：生化学 細胞生物学

キーワード：メタロミクス セレン 生活習慣病 がん 亜鉛 メチル水銀

1. 研究開始当初の背景

近年、重金属・微量元素と疾患との関連性は、解析技術の進歩も相まって、新たな発見が相次いでいる。応募者の研究からも、必須微量元素セレン (Se) を含む血漿タンパク質セレノプロテイン P (SeP) が、2 型糖尿病患者で増加し、増加した SeP が糖代謝を悪化する“悪玉”として作用することが明らかとなった。他方、環境汚染物質である水銀 (Hg) が SeP と強固に相互作用し、SeP の生理機能を抑制することも分かっていた。しかしながら、重金属・微量元素と疾患との関連性は断片的であり、網羅的な微量金属解析メタロミクスは十分解析されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ICP-MS を用いた網羅的な重金属・微量元素解析“メタロミクス”を駆使し、重金属・微量元素の多様な変化と生活習慣病や炎症性疾患との関連性を理解する新たな学術大系「疾患メタロミクス」を確立することである。本研究の概要を図 1 に示した。本研究では、SeP が増加する 2 型糖尿病やがん、あるいは SeP が低下する Se 欠乏マウスモデルについてメタロミクス解析を行い、重金属・微量元素の変化と病態との関連性を明らかにする。特に、元素の変動が疾患の発症・進展に及ぼす影響を分子レベルで明らかにする。以上、本研究の実施により、微量元素と疾患に着目した学術大系を大きく変革し、重金属・微量元素の多様な変化の理解に基づく分子病態学「疾患メタロミクス」の確立に挑戦する。

3. 研究の方法

応募者は、これまで確立した実験系を活用し、「疾患メタロミクス」の確立に向け、以下の課題を検討した。SeP が増加 (糖尿病、グリオブラストーマなどのがん、肺高血圧症)、あるいは低下 (セレン欠乏、炎症状態) する疾患モデルの血液および各臓器のメタロミクス解析を行い、変動する重金属・微量元素を同定する。メタロミクス解析は、現有マイルストーン ETHOS EASY マイクロ波試料前処理装置を用いて、サンプルの加熱および酸処理を行う。前処理後、現有アジレント 8900 ICP-MS を用いてメタロミクス解析を行う (図 2 参照)。プログラムとしては、26 元素の同時定量が可能であるが、サンプル前処理や導入の過程で混入する Si や Al は測定が困難であった。また、Cd などの有害金属は、その含量によっては検出限界以下の場合も見受けられた。調製した生体試料について、各元素量を測定した。有意差検定を行い、有意に変動する元素を同定した。さらに、疾患患者血液から得られる複数の微量元素量を Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) 法を用いて統合して解析を行った。UMAP 法は多数因子の変動を二次元にプロットする計算手法として用いられる。本研究では、まず SeP が低下するモデルとして SeP KO マウスについてメタロミクス解析を行い、重金属・微量元素の変化を解析した。さらに、SeP が妊婦で低下することや、重篤な脳腫瘍グリオブラストーマで増加することを見いだしたため、その病態との関連性を解析した。

4. 研究成果

(1) SeP KO マウスのメタロミクス解析

SeP KO マウス血漿について、重金属・微量元素レベルを ICP-MS を用いて網羅的に解析した (図 3 参照)。その結果、SeP KO マウスの血液および各臓器において、セレンや水銀だけで

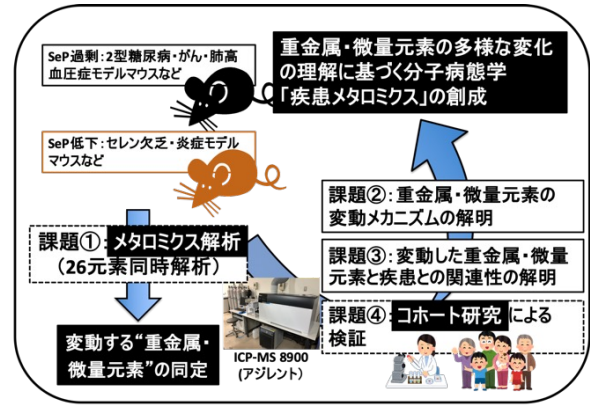


図1本研究の概要

本研究では、疾患モデルマウスについてメタロミクス解析を行い、重金属・微量元素の変化を明らかにする(課題①)。課題②～④の実施により、疾患の発症・進展におけるメタロミクスの関連性を解明し、新たな学術大系「疾患メタロミクス」の確立に挑戦する。

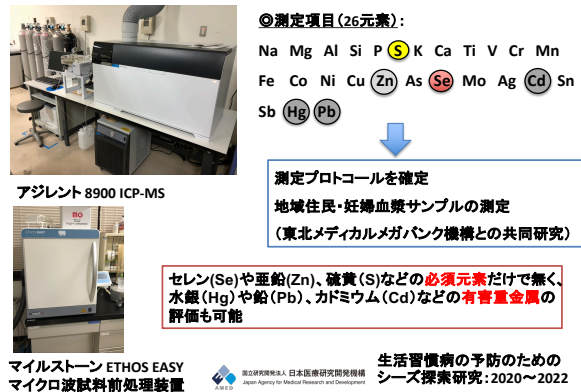


図2 網羅的金属元素分析メタロミクスの確立
一ヒト血漿100μlの微量金属分析

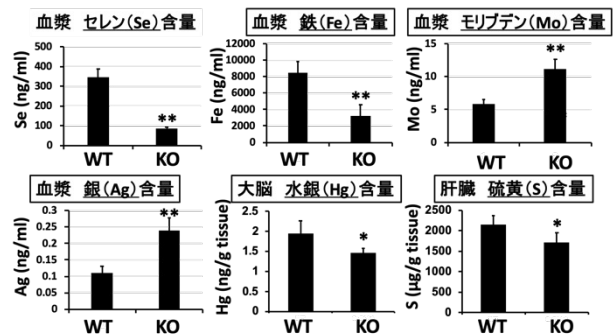


図3 SeP KO マウスのメタロミクス解析から得られた新たな知見

SeP KOマウスの各資料について、ICP-MSを用いたメタロミクス解析により26元素を同時解析した。今回得られた新たな知見(枠で囲んだ見出し)について示した。** P < 0.01, * P < 0.05, Student's t-test (n = 5)

無く、鉄 (Fe) やモリブデン (Mo)、銀 (Ag)、硫黄 (S) レベルが顕著に変動する事を見いだした。この結果は、SeP がセレンや水銀の体内動態だけでなく、多様な重金属・微量元素レベルに影響を及ぼすことが示唆された。現在実施している東北メディカルメガバンク機構 (ToMMo) の地域住民コホート研究では、ToMMo で収集された膨大な生体情報 (遺伝子多型、代謝物量、疾患情報、オミックス情報など“生命系ビッグデータ”) に、血漿 SeP 濃度およびメタロミクス DATA を加えた多重相関解析を進めている。SeP レベルと相関したバイオマーカーとしてヘモグロビン A1c が同定されており、これまでの SeP と生活習慣との関連性が確認された (図 4 参照)。さらに、SeP と相関する重金属として、鉄やヘマトクリット値、ヘモグロビン含量が見いだされ、SeP KO マウスで見られた鉄の変化が健常人でも観察された。この結果から、SeP が鉄代謝と密接に関わる可能性が考えられた。さらに、SeP レベルとヒ素や水銀との相関性が観察された。これまでの研究から、水銀と SeP の強固な結合が見いだされており、体内に吸収された水銀が SeP 量に応じて血中濃度が増加している可能性も考えられる。他方、本研究から SeP とヒ素量の相関性も観察された。この結果に基づき、SeP とヒ素との結合を解析した結果、強固な相互作用が観察されており、SeP とヒ素についても水銀同様に血中で SeP とヒ素が結合して循環している可能性が考えられる。以上、SeP と鉄および水銀、ヒ素代謝との関連性が見いだされた。

Item	FL-SeP* (rho)
HbA1c	0.18*

Item	FL-SeP** (rho)
As	0.2
Se..ppb.	0.41
Hematocrit value	0.29
hemoglobin content	0.28
Fe..ppb.	0.28
Hg..ppt.	0.27

※ Spearman's partial correlation coefficient, $p < 0.05$
Covariates = age, sex, BMI

図4 ヒト血漿SePと重金属の相関性

(2) 妊婦血漿のセレノプロテインPレベルおよび妊娠マウスのメタロミクス解析

ToMMo の三世代コホート研究では妊婦血漿の SeP およびメタロミクス解析を進めている。当該機構より提供された妊婦血漿サンプルの SeP 含量を測定した結果、SeP レベルが健常人に比べて、著しく低いことを見いだした (右図参照)。そこで、妊娠マウス血漿の SeP レベルを Western blot により解析した結果、おなじく妊娠マウスでも SeP レベルが低下することが明らかとなった。同マウス血漿のメタロミクス解析では、妊娠マウスで Se の著しい低下が認められ、妊娠に伴う Se レベルの低下が観察された。血中 Se 濃度の低い英国では、妊婦のセレン欠乏と妊娠関連疾患との関連性が取り沙汰されており、妊婦に対する積極的なセレンサプリメントも検討されている。食事由来のセレン含量が高いマウスにおいて、セレンが著しく低下することの生物学的意義は不明だが、妊娠マウスの肝臓における SeP mRNA レベルは増加傾向にあったことから、胎児の発育にセレンが消費されている可能性が考えられる。さらに、妊娠マウスのメタロミクス解析から有意差を示す元素が多数見いだされた。妊婦マウスでは、亜鉛も有意に低下していることが明らかとなった (図 5 参照)。妊娠にともない微量元素レベルも大きく変動していることが明らかとなった。新型コロナウイルス感染症の重篤化リスクとして、SeP と亜鉛、加齢が挙げられており、妊婦は重篤化リスクが高いことも報告されている。上記、微量元素の変動は、妊娠に伴う感染症リスクと関連する可能性があり、今後さらなる検証が必要と考えられる。

Three-generation cohort results: decreased SeP levels with pregnancy

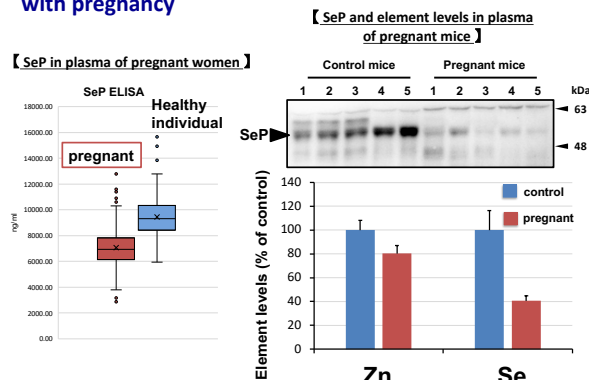


図5 妊婦および妊娠マウスの解析結果

(3) 糖尿病モデルマウス血漿のメタロミクス解析
これまで複数の糖尿病モデルマウスにおける SeP の増加が認められている。糖尿病モデルマウス KKAY では、血糖値の増加と共に SeP レベルも増加することが分かっている。同マウスを飼育し、血糖値と SeP レベルをモニターした結果、9 週目以降で血糖値および SeP レベルの増加が認められた。血糖値が 400 mg/dl まで増加した KKAY マウスについて、コントロールである KK マウスと比較を行った。その結果、複数の元素で有意な増加が観察されている。SeP の増加と合わせて、セレンの増加が観察された (図 6 参照)。また、セレンの増加と合わせて水銀の増加も観察されている。この結果から、

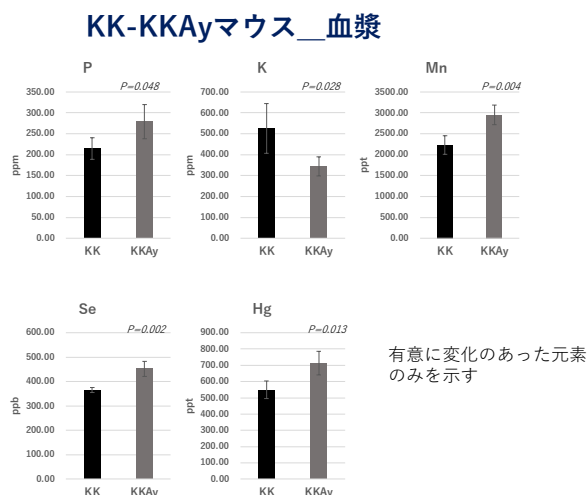


図6 糖尿病モデルマウスの解析結果

SeP の増加が結合する重金属の増加をきたす可能性が考えられ、先述のヒトでの SeP と水銀との相関性あり大変興味深い。その他、KKAy では、リンとマンガンの増加とカリウムの低下が観察された。変化が認められた元素について、病態との関連性についてさらに検証する必要がある。

(4) グリオブラストーマ患者におけるセレンプロテインPおよび微量元素プロファイルの変化

我々の解析から、グレードが最も高く、悪性度が高い脳腫瘍であるグリオブラストーマにおいて SeP の増加が認められている。グリオブラストーマでは、診断後の生存期間は平均で 12~15 ヶ月と短く、また治療法として手術による摘出や放射線療法、薬物療法(テモゾロミド)があるが、脳という特殊な部位であるため、摘出が極めて困難であり、難治性の疾患として知られる。がん患者疾患情報と各遺伝子発現が格納されているデータベース PrognScan を用いて、

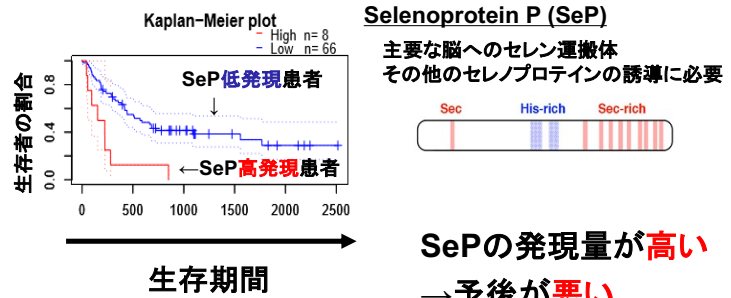


図7 グリオブラストーマ患者の予後とSeP発現

SeP レベルとがん患者の疾患情報との相関性を解析した結果、グリオブラストーマ患者において、SeP レベルの増加により患者予後が有意に悪化することが示唆された (図7 参照)。実際、グリオブラストーマ患者から摘出されたがん部位の SeP 発現レベルと患者予後について検証した結果からも、SeP 増加と脳腫瘍の悪性度との相関性が認められている。他方、グリオブラストーマ細胞株においても、SeP レベルの増加は、SeP 受容体依存的に細胞増殖速度を増加することも明らかとなり、病態と SeP レベルが密接に関与することが明らかとなってきている。

図8にグリオブラストーマ患者血漿のメタロミクス解析結果を示した。健常人500名およびグリオブラストーマ患者(Grade 4として標記)を含む脳腫瘍患者50名のメタロミクス解析結果を右図にまとめた。図Aで示したヒートマップにあるように健常人と比較して、変化する微量元素が複数検出された。グリオブラストーマを示すGrade 4では、SeP レベルの増加が認められ、その増加と一致する形でセレンの増加も観察された(図Aにて矢印で示した)。また、鉄においては有意な低下が認められている。

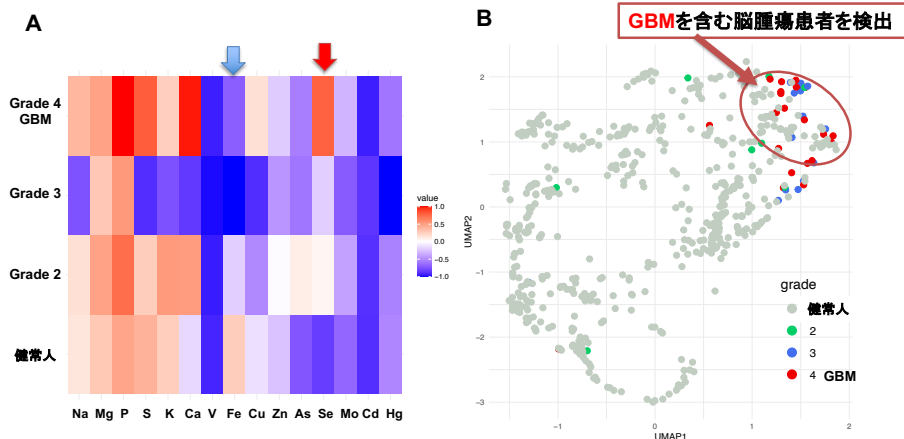


図8微量元素プロファイル解析例ーグリオブラストーマ患者血漿

グリオブラストーマ患者(GBM、グレード4)を含む50名の脳腫瘍患者と健常人(500名)について、取得した微量元素プロファイルの比較を行った。脳腫瘍患者で変化する微量元素が複数見いだされた(A)。GBMにおけるセレン(赤矢印)や鉄(青矢印)の変化が認められている。UMAP解析により、脳腫瘍患者でクラスターが認められ、微量元素プロファイルの変化が示された(B)。

測定した複数の元素量をUniform Manifold Approximation and Projection (UMAP)法を用いて二次化し、プロットした(B)。健常人を灰色の点で、各グレードの患者のプロファイルの色をついた点で示している。健常人のプロットに対して、グリオブラストーマを含む脳腫瘍患者ではクラスターが観察され、脳腫瘍患者で共通した微量元素プロファイルを持つ可能性が考えられた。

以上、本研究で得られた成果をまとめた。SeP KOマウスから得られたセレンと鉄代謝、環境有害重金属との関連性や妊婦での変化、またがんや糖尿病などの疾患でも微量元素プロファイルが大きく変化することが明らかとなった。グリオブラストーマの解析では、UMAP法を用いることで、多様な微量元素の変動を二次元にプロットし比較検討する方法を開発した。今後、さらに各元素の統計的有意差を元にする方法と、統合したUMAP解析を実施し、各疾患や病態における微量元素プロファイルの変化の意義について明らかにしていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Chida Daichi, Toyama Takashi, Chiba Takanori, Kaneko Takayuki, Arisawa Kotoko, Saito Yoshiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Effects of the Interplay between Selenocystine and Methylmercury on Their Cytotoxicity and Glucose-Driven Insulin Secretion from Mouse Insulinoma Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 74 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpbreports.5.4_74	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 Urbano Teresa, Vinceti Marco, Mandrioli Jessica, Chiari Annalisa, Filippini Tommaso, Bedin Roberta, Tondelli Manuela, Simonini Cecilia, Zamboni Giovanna, Shimizu Misaki, Saito Yoshiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Selenoprotein P Concentrations in the Cerebrospinal Fluid and Serum of Individuals Affected by Amyotrophic Lateral Sclerosis, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9865 ~ 9865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23179865	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 Saito Yoshiro	4. 巻 2022
2. 論文標題 Essential trace element selenium and redox regulation: its metabolism, physiological function, and related diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Redox Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 R149 ~ R158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/REM-22-0010	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 有澤琴子, 斎藤芳郎	4. 巻 60
2. 論文標題 鉄依存的な脂質酸化を伴う細胞死フェロトーシスに対するセレン・ビタミンEの作用	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 化学と生物	6. 最初と最後の頁 573-580
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 Takeshita Yumie, Tanaka Takeo, Takayama Hiroaki, Kita Yuki, Goto Hisanori, Nakano Yujiro, Saito Yoshiro, Takamura Toshinari	4. 巻 14
2. 論文標題 Circulating selenoprotein?P levels predict glucose lowering and insulinotropic effects of metformin, but not alogliptin: A <i>post hoc</i> analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 230 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13949	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 Matsumoto Kentaro, Ni Shenwei, Arai Hiroyuki, Toyama Takashi, Saito Yoshiro, Suzuki Takehiro, Dohmae Naoshi, Mukai Kojiro, Taguchi Tomohiko	4. 巻 48
2. 論文標題 A non-nucleotide agonist that binds covalently to cysteine residues of STING	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 59 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.22085	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 Takashi Toyama, Takayuki Kaneko, Kotoko Arisawa, Yoshiro Saito	4. 巻 2
2. 論文標題 Metal-binding properties of selenoprotein P; its relation to structure and function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metallomics Research	6. 最初と最後の頁 rev18- rev27
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 有澤 琴子、外山 喬士、斎藤 芳郎	4. 巻 59
2. 論文標題 必須微量元素セレン研究の最前線	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 179 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.59.3_179	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 Hirata Yusuke, Cai Ruiqi, Volchuk Allen, Steinberg Benjamin E., Saito Yoshiro, Matsuzawa Atsushi, Grinstein Sergio, Freeman Spencer A.	4. 巻 33
2. 論文標題 Lipid peroxidation increases membrane tension, Piezo1 gating, and cation permeability to execute ferroptosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 1282 ~ 1294.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2023.02.060	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	4. 巻 703
2. 論文標題 Lipid peroxidation products as a mediator of toxicity and adaptive response ? The regulatory role of selenoprotein and vitamin E	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 108840 ~ 108840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2021.108840	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 Toyama Takashi, Hoshi Takayuki, Noguchi Takuya, Saito Yoshiro, Matsuzawa Atsushi, Naganuma Akira, Hwang Gi-Wook	4. 巻 11
2. 論文標題 Methylmercury induces neuronal cell death by inducing TNF- expression through the ASK1/p38 signaling pathway in microglia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89210-7	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	4. 巻 8
2. 論文標題 Selenium Transport Mechanism via Selenoprotein P-Its Physiological Role and Related Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 685517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2021.685517	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, Uchida Risa, Yasuhara Sayuri, Kishi Kohei, Hoshi Takayuki, Matsuo Yoshitaka, Yokooji Tadashi, Shirakawa Yoshino, Toyama Takashi, Urano Yasuomi, Inada Toshifumi, Noguchi Noriko, Saito Yoshiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Identification of a novel endogenous long non-coding RNA that inhibits selenoprotein P translation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 6893 ~ 6907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab498	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	4. 巻 175
2. 論文標題 Diverse cytoprotective actions of vitamin E isoforms- role as peroxy radical scavengers and complementary functions with selenoproteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 121 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.234	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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Honda Machiko, Segawa Tatsuya, Ishikawa Kiyoshi, Maeda Masahiro, Saito Yoshiro, Kon Shigeyuki	4. 巻 322
2. 論文標題 Nephronectin influences EAE development by regulating the Th17/Treg balance via reactive oxygen species	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C699 ~ C711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00376.2021	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 Vinceti Marco, Filippini Tommaso, Jablonska Ewa, Saito Yoshiro, Wise Lauren A.	4. 巻 211
2. 論文標題 Safety of selenium exposure and limitations of selenoprotein maximization: Molecular and epidemiologic perspectives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Environmental Research	6. 最初と最後の頁 113092 ~ 113092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envres.2022.113092	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 Kitabayashi Nanako, Nakao Shohei, Mita Yuichiro, Arisawa Kotoko, Hoshi Takayuki, Toyama Takashi, Ishii Kiyoko, 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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Selenoprotein P as a significant regulator of redox and energy metabolism: the involvement of selenium metabolism
3. 学会等名 The International Conference of Trace Elements and Minerals 2022 (ICTEM) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Methylmercury-induced modification of selenocysteine in selenoprotein P- Implication to its physiological function
3. 学会等名 the XVIth International Congress of Toxicology (ICT2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Selenium biology and diseases; Application to the pandemic counterplan
3. 学会等名 STINT-JSPS Joint Symposium(Redox Week in Sendai 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Selenoprotein P as a critical regulator of selenium metabolism- implication to iron metabolism
3. 学会等名 Tohoku Forum for Creativity Thematic Program 2022(Redox Week in Sendai 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Selenium biology and redox reactions: Application to lifestyle-related diseases and pandemic
3. 学会等名 10th Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research-Asia (SFRR-Asia) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 The Interaction between Selenium-Containing Protein and Metals; Implication to Physiology and Toxicology
3. 学会等名 10th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Significance of selenium/selenoprotein on biological defense against diverse environmental stress
3. 学会等名 3rd STINT-JSPS Redox Biology Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Application of ICP-MS for Selenium Biology
3. 学会等名 6th KBMSS international symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 セレノプロテインPの抗酸化機能と疾患 - その発現と細胞内抗酸化システムの変化
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会/第21回日本NO学会 合同学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 セレノプロテインと抗加齢医学 - 糖尿病とレドックス制御
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 膵 細胞のインスリン分泌におけるセレノプロテインの機能-リソソーム活性の制御
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 必須微量元素セレンを含むアミノ酸の代謝と疾患-新たな輸送経路と生体内レドックス制御
3. 学会等名 第11回 新アミノ酸分析研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 必須微量元素セレンと超硫黄分子による生体防御とレドックス カルコゲンによるシグナルネットワーク
3. 学会等名 第2回 レドックスR&D戦略委員会 春のシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 外山喬士、斎藤芳郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 生化学	5. 総ページ数 6
3. 書名 セレンによる超硫黄分子ターンオーバー	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 グリオプラストーマの治療薬のスクリーニング方法、治療薬、予後判定方法	発明者 斎藤芳郎、外山喬士、杉浦ひかり	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/37488	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 COVID-19治療剤	発明者 斎藤芳郎、外山喬士 ら	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/040153	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>2021年6月18日 プレスリリース「糖尿病を予防する新規RNAを発見」 https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2021/06/press20210618-00-rna.html 2022年3月4日 第2回レドックスR&D戦略委員会 春のシンポジウム主催 http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/~admed/redox/symposium2022.html 2022年3月23日 プレスリリース「インスリン分泌に必要なセレンの働きを解明」 https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2022/03/press20220323-04-sep.html 東北大学大学院薬学研究科 代謝制御薬学分野 http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~taisya/index.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
研究分担者	外山 喬士 (Toyama Takashi) (50720918)	東北大学・薬学研究科・講師 (11301)	

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			
デンマーク	University of Copenhagen			
イタリア	University of Modena and Reggio Emilia			
ドイツ	Heinrich-Heine-University			