

令和 2 年 9 月 4 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03821

研究課題名(和文) 血漿セレノプロテインPによる膵 細胞障害メカニズムの解明

研究課題名(英文) Molecular mechanisms of disorder of pancreatic beta cells induced by excess selenoprotein P

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) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：セレノプロテインP (SeP) は必須微量元素セレンを細胞に運ぶトランスポーターとして働く。我々は、糖尿病患者で血中SePレベルが増加し、増加したSeP (過剰SeP) が筋肉や肝臓のインスリン抵抗性を高め、糖代謝を悪化することを報告した。本研究では、過剰SePが膵 細胞に受容体を介して取り込まれ、小胞体ストレスを介してインスリン分泌を抑制することを明らかにした。さらに、膵 細胞におけるSeP発現の意義およびその制御因子を同定し、SePとインスリンを介した膵肝代謝制御機構を提唱した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、膵 細胞の機能を制御する新たな機構が明らかとなり、膵 細胞を保護し、2型糖尿病を治療する新たな戦略が見いだされた。さらに、膵 細胞におけるSeP発現の意義、およびインスリンを介したSeP発現制御機構が見いだされ、分泌因子を介した密接な膵肝代謝制御機構が明らかとなった。本研究をさらに進展することで、未だ開発されていない膵機能保護薬の開発が実現できると確信する。

研究成果の概要(英文)：Selenoprotein P (SeP), a plasma protein containing essential trace element selenium, functions as a transporter of selenium, delivering selenium to the cells. We found the increase of SeP levels in type 2 diabetes patients and have reported that increased SeP (excess SeP) worsen glucose metabolism via the increase of insulin resistance in the skeletal muscle and liver. In the present study, we found that excess SeP is incorporated into the pancreatic beta cells via SeP receptors and decreases insulin secretion via ER stress. Furthermore, we found the physiological role of SeP expression in the pancreatic beta cells and stated the novel metabolism regulation between the pancreas and liver via insulin and SeP.

研究分野：生化学 細胞生物学

キーワード：セレン 膵 細胞 インスリン分泌 小胞体ストレス 膵肝代謝制御 フェロトーシス アポトーシス  
リポプロテイン受容体

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、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

セレノプロテイン P (SeP) は、必須微量元素“セレン”を含む血漿蛋白質であり、細胞にセレンを運ぶトランスポーターとして働く。我々は、糖尿病患者で血中 SeP レベルが増加し、増加した SeP (以下、過剰 SeP) が筋肉や肝臓のインスリン抵抗性を高め、糖代謝を悪化することを報告した。さらに、過剰 SeP が膵β細胞を障害し、インスリン分泌を低下する可能性を見いだしたが、その詳細は明らかではなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では、糖尿病態を反映した過剰 SeP による膵β細胞のインスリン分泌低下メカニズムを *in vitro* および *in vivo* で明らかにする。さらに、SeP 発現を低下させ、過剰 SeP による膵β細胞の障害を抑制する食品由来成分を同定する。以上の研究により、SeP による膵β細胞の機能障害メカニズムの全容を解明し、膵β細胞を保護する新しい糖尿病治療法の開発につなげる研究基盤を確立する。

### 3. 研究の方法

本研究では、以下の三つの課題について検討を行った。

課題①過剰 SeP による膵β細胞の障害メカニズムを *in vitro* で明らかにする：糖尿病態を反映した精製 SeP タンパク質で処理した MIN6 細胞を用い、細胞内のインスリンレベルおよび細胞外への分泌低下メカニズムを解析した。予備検討から示唆された小胞体ストレスに着目し、小胞体で増加するセレン含有タンパク質を同定した。さらに、膵β細胞における SeP 受容体およびセレン運搬に関与する分子を同定した。細胞内のカルシウム動態を解析し、障害発現に至る経路を明らかにした。得られた知見を、初代培養膵島でも確認した。

課題②過剰 SeP 膵β細胞の障害メカニズムを *in vivo* で明らかにする：課題①で得られた知見を元に、動物レベルで検証する。動物モデルとして、精製 SeP 投与マウスおよび糖尿病モデルマウス (SeP 増加が認められている KKAy および高脂肪食モデル) を用いた。ヒト SeP およびマウス SeP のセレン運搬作用を抑制する中和抗体を開発し、SeP 中和抗体によるインスリン抵抗性の改善および膵β細胞の保護効果を認めた。さらに、臨床検体を用い、SeP レベルとインスリン分泌・膵臓機能マーカーとの関連性を解析した。

課題③膵β細胞の障害を抑制する食品由来成分を同定する：過剰 SeP による膵β細胞の障害を抑制する食品由来成分を *in vitro* および *in vivo* での検討から同定した。SeP の発現を抑制する新規非コード RNA を同定した。

### 4. 研究成果

以下、論文報告に至った膵β細胞に対する過剰 SeP の効果および中和抗体による保護作用について得られた結果を主に記す。

#### (1) 膵β細胞 MIN6 に対する過剰 SeP の添加効果

2 型糖尿病患者の血中濃度に相当する 10 μg/ml の精製 SeP を膵β細胞モデル MIN6 に添加し、最大 48 時間まで培養した。培養後、細胞可溶化物を調製し、Western blot 法を用いて、細胞内に取り込まれた SeP、細胞内セレン含有タンパク質グルタチオンペルオキシダーゼ 1 (GPx1) およびインスリンについて解析した。その結果、経時的な SeP タンパク質の取り込みおよび細胞内 GPx1 の経時的な増加が観察された。さらに、48 時間の培養により、細胞内インスリンレベルの低下が認められた (図 1)。

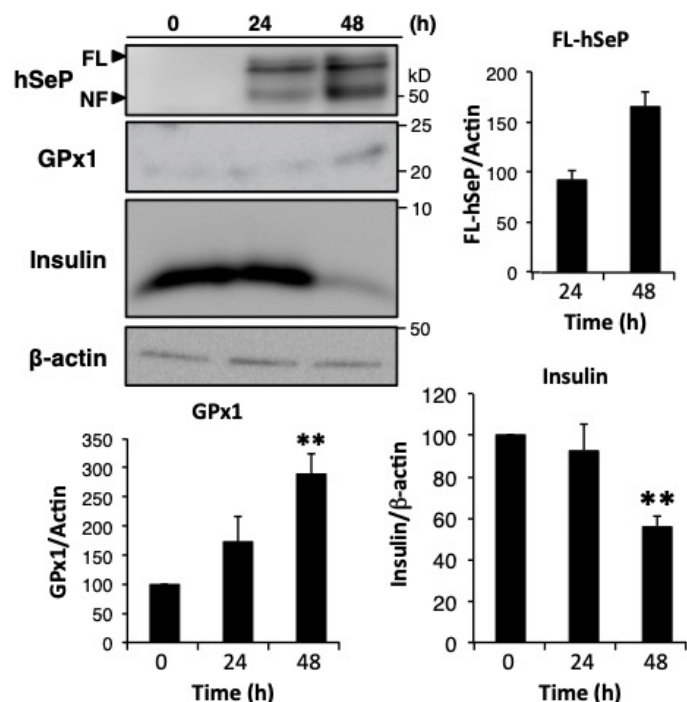


図1 MIN6細胞に対する過剰SePの添加効果

## (2) SeP 中和抗体による MIN 6 細胞の保護効果

過剰 SeP による膵β細胞のインスリンレベルの低下に対する SeP 中和抗体の添加効果を検討した。過剰 SeP 添加時に、SeP 中和抗体 AE2 を共存させた結果、AE2 によるインスリンレベルの保持が認められ、過剰 SeP による MIN6 細胞障害を抑制することが示唆された (図 2)。

## (3) SeP 投与マウスにおける膵機能障害作用および中和抗体による抑制効果

糖尿病患者における SeP の増加量を反映したヒト SeP 投与マウスを作成し、還流処理後、膵臓を摘出した。摘出した膵臓をホモジナイズし、インスリンおよび組織中に取り込まれたヒト SeP を Western blot 法を用いて評価した。なお、ヒト SeP の検出には、マウス SeP に反応しないヒト SeP 特異的抗体を用いて解析した。ヒト SeP 投与群では、膵臓ホモジネート中にヒト SeP 特異的なバンドが検出され、組織中への取り込みが認められた。また、SeP 投与群では膵臓ホモジネート中のインスリンの低下が観察された。これらの過剰 SeP 投与による変化は、SeP 中和抗体の投与により抑制された (図 3)。

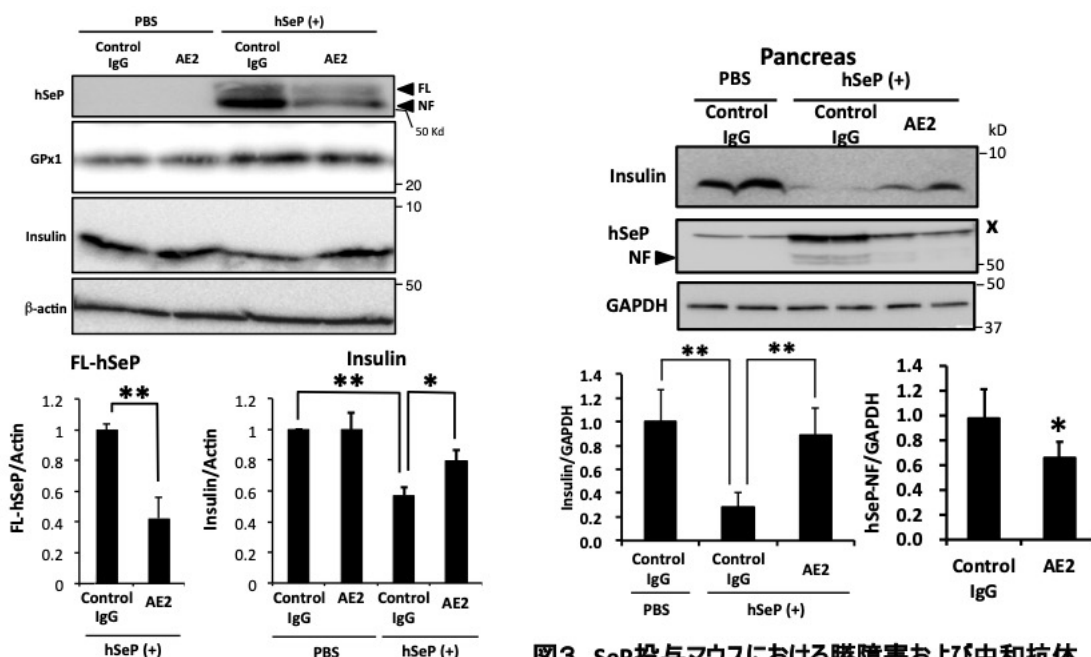


図2 SeP中和抗体によるMIN6細胞の保護効果

図3 SeP投与マウスにおける膵臓障害および中和抗体による保護作用

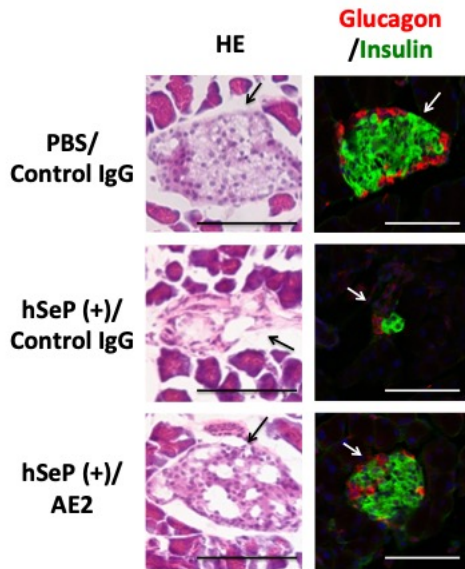
## (4) SeP 投与マウスにおける膵臓障害および中和抗体による保護作用—組織学的解析

SeP 投与マウスにおける膵臓の変化について組織学的な解析を行った。SeP 投与マウスおよび中和抗体投与マウスから摘出した膵臓を用いて切片を作成し、ヘマトキシリン・エオシン染色 (HE 染色)、およびインスリン・グルカゴンに対する抗体を用いた免疫染色により解析を行った。HE 染色では、SeP 投与マウスにおける膵島の著しい変形が認められたが、AE2 投与による抑制効果が観察された。また、膵β細胞 (抗インスリン抗体) および膵α細胞 (抗グルカゴン抗体) の評価において、過剰 SeP による膵β細胞の低下だけでなく、膵α細胞の低下も認められた。正常な膵島はβ細胞が中央にあり、周りをα細胞が取り囲む構造をしている。SeP 投与マウスではかなりダメージを受けているため評価しにくかったが、中和抗体投与マウスでは膵島構造の保持が認められたものの、中央に近いところにも一部α細胞が認められた。ストレス負荷時に、膵β細胞が脱分化してα細胞となる可能性も報告されており、SeP レベルが膵β細胞の分化レベルを制御する可能性が示された (図 4)。

## (5) 糖尿病モデルマウスにおける SeP 中和抗体の投与効果—インスリン分泌能の評価

マウス SeP に対する中和抗体を作成し、SeP の増加が見られる糖尿病モデルマウス KKAY および高脂肪高スクロース食 (HFHSD) 飼育マウスに対する投与効果を検討した。SeP が増加した段階で SeP 中和抗体を投与し、糖負荷に伴うインスリン分泌能を評価した。その結果、中和抗体の効果に差は認められたが、各マウスにおいてインスリン分泌能の有意な増加が認められた。SeP

中和抗体により膵β細胞のインスリン分泌能が改善することが示された。



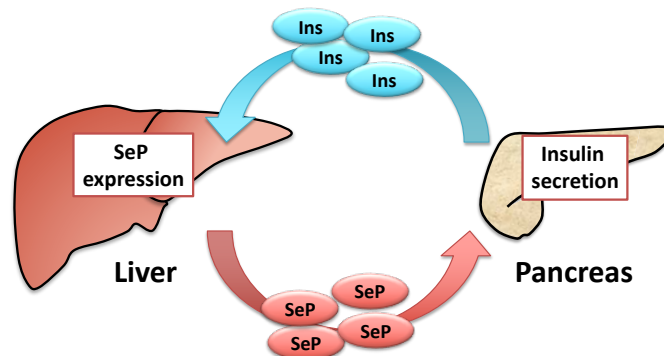
**図4 SeP投与マウスにおける膵障害および中和抗体による保護作用**

以上の解析より、過剰SePによる膵β細胞の機能障害および中和抗体による膵機能保護効果が示され、過剰SePを標的とすることにより膵機能を保護する新たな治療法開発が可能となると考えられた。

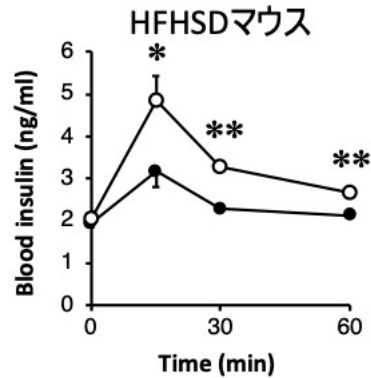
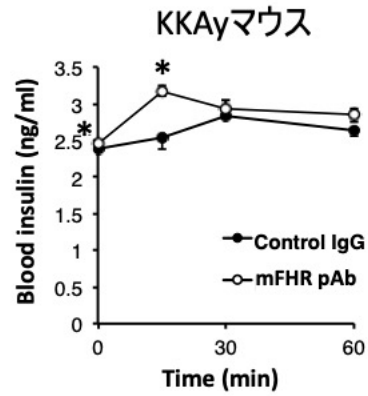
(6) SeP・インスリンを介した膵肝代謝制御機構

これまでの研究から、過剰なSePが膵β細胞を障害し、インスリン分泌能を低下する事が明らかとなった。他方、膵β細胞の正常な機能にはセレンが必須であり、セレン欠乏によりフェロトーシス様細胞死が誘導されることが分かってきた（本研究による成果）。当初は予想していなかったが、膵β細胞自身もSePを発現していることが明らかとなり、その発現意義を追求する過程で、膵β細胞の生存維持にSeP発現およびセレン含有タンパク質が重要であることも分かってきた。必須微量元素であるセレンは、必要不可欠である一方、毒性も強く、欠乏量と過剰量間の至適範囲が特に狭い元素として知られる。膵β細胞はインスリンを活発に合成分泌する特化した細胞であり、ストレスによる障害を受けやすい細胞でもある。本研究から、SePは膵β細胞の機能に極めて重要な役割を果たしていることも明らかとなってきた。

他方、肝臓におけるSeP発現はインスリンにより負に制御を受けることが報告されており、本研究によりSePとインスリンは互いに制御を受ける密接な関連性が明らかとなってきた。2型糖尿病の発症には、インスリン抵抗性の増加およびインスリン分泌の低下が主要な病因となる。前者は、インスリンによるSePの低下作用を減弱させ、SePを増加させる可能性がある。インスリン抵抗性の増加に伴う過剰SePは、インスリン分泌を障害する可能性がある。両者のバランスが生活習慣により崩れ、高血糖側にシフトしていく過程が想定され、今後両者の制御バランスについてさらなる分子レベルでの理解が必要であると思われる（図6）。



**図6 セレノプロテインP・インスリンを介した膵肝代謝制御機構**



**図5 糖尿病モデルマウスにおける中和抗体投与効果—インスリン分泌能の評価**

## (7) 今後の展望およびまとめ

以上、本研究より SeP が膵β細胞の機能を維持する上で大変重要な因子である反面、その制御機構が破綻するとインスリン分泌が直接障害を受けることが明らかとなり、図6に示す密接な代謝制御機構が明らかとなってきた。本研究から、膵β細胞を保護する新たな手法が開発された。本研究で得られた知見は、Nature Commun誌に掲載され、プレスリリースを行い、国内外に大きな反響を呼んだ。またセレン関連の学会だけでなく、酸化ストレス・レドックス・生化学・微量元素・糖尿病関連など、複数の分野にまたがる国内外の学会で招待を受け、講演する機会を頂いた。講演を通じて異分野も含めた数多くの研究者と議論する事ができ、大きな成果を得ることができた。

今後は未だ未解明な制御機構や障害メカニズムをさらに追求し、その仕組みを分子レベルで明らかにする。現在検討を始めているコホート研究からの知見も含め、SePが高血糖予測バイオマーカーとなる可能性や、遺伝子多型やトランスクリプトーム・メタボローム解析結果を含めた多重相関解析から疾患予測システムの構築にチャレンジしていきたい。

### <引用文献>

- ① Yuichiro Mita, Kaho Nakayama, Shogo Inari, Yukina Nishito, Yuya Yoshioka, Naoko Sakai, Kanade Sotani, Takahiro Nagamura, Yuki Kuzuhara, Kumi Inagaki, Miki Iwasaki, Hirofumi Misu, Masaya Ikegawa, Toshinari Takamura, Noriko Noguchi, and **Yoshiro Saito\*** (2017) Selenoprotein P-neutralizing antibodies improve insulin secretion and glucose sensitivity in type 2 diabetes mouse models. *Nature Communications*, **8**, 1658
- ② **Yoshiro Saito,\*** Hirofumi Misu, Hiroaki Takayama, Shin-ichiro Takashima, Soichiro Usui, Masayuki Takamura, Shuichi Kaneko, Toshinari Takamura, and Noriko Noguchi (2018) Comparison of human selenoprotein P determinants in serum between our original methods and commercially available kits. *Biological and Pharmaceutical Bulletin, Note*, **41**, 828-832
- ③ Nobuhiro Kikuchi, Kimio Satoh, Ryo Kurosawa, Nobuhiro Yaoita, Md. Elias Al-Mamun, Mohammad Abdul Hai Siddique, Junichi Omura, Taiju Satoh, Masamichi Nogi, Shinichiro Sunamura, Satoshi Miyata, **Yoshiro Saito**, Yasushi Hoshikawa, Yoshinori Okada, and Hiroaki Shimokawa (2018) Selenoprotein P Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension -A Possible Novel Therapeutic Target. *Circulation*, **138**, 600-623
- ④ Swe Mar Oo, Hirofumi Misu, **Yoshiro Saito**, Mutsumi Tanaka, Seiji Kato, Yuki Kita, Hiroaki Takayama, Yumie Takeshita, Takehiro Kanamori, Toru Nagano, Masatoshi Nakagen, Takeshi Urabe, Naoto Matsuyama, Shuichi Kaneko, and Toshinari Takamura (2018) Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population. *Scientific Reports*, **8**, 16727
- ⑤ **Yoshiro Saito\*** (2020) Selenoprotein P as a significant regulator of pancreatic  $\beta$  cell function. *Journal of Biochemistry*, **167**, 119-124

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18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 13件）

1. 著者名 Tsutsumi Ryouhei, Saito Yoshiro	4. 巻 43
2. 論文標題 Selenoprotein P; P for Plasma, Prognosis, Prophylaxis, and More	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 366 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00837">https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00837</a>	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 66
2. 論文標題 Selenoprotein P as an in vivo redox regulator: disorders related to its deficiency and excess	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.3164/jcfn.19-31">https://doi.org/10.3164/jcfn.19-31</a>	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 Kikuchi Nobuhiro, Satoh Kimio, Satoh Taijyu, Yaoita Nobuhiro, Siddique Mohammad Abdul Hai, Omura Junichi, Kurosawa Ryo, Nogi Masamichi, Sunamura Shinichiro, Miyata Satoshi, Misu Hirofumi, Saito Yoshiro, Shimokawa Hiroaki	4. 巻 39
2. 論文標題 Diagnostic and Prognostic Significance of Serum Levels of SeP (Selenoprotein P) in Patients With Pulmonary Hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 2553 ~ 2562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313267">https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313267</a>	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 Saito Yoshiro	4. 巻 167
2. 論文標題 Selenoprotein P as a significant regulator of pancreatic cell function	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 119 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1093/jb/mvz061">https://doi.org/10.1093/jb/mvz061</a>	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 Nobuhiro Kikuchi, Kimio Satoh, Yoshiro Saito, Hiroaki Shimokawa	4. 巻 139
2. 論文標題 Response by Kikuchi et al Regarding Article, "Selenoprotein P Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension: A Possible Novel Therapeutic Target"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 724-725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038479.	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 Kensuke Mohri, Hirofumi Misu, Hiroaki Takayama, Kiyo-aki Ishii, Akihiro Kikuchi, Fei Lan, Yasufumi Enyama, Yumie Takeshita, Yoshiro Saito, Shuichi Kaneko, and Toshinari Takamura	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) doi: 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 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) <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-018-35067-2">https://doi.org/10.1038/s41598-018-35067-2</a>	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, Kataoka Yuto, Saito Yoshiro, Kashi Takuma, Hayashi Kojiro, Iwasaki Asa, Imanishi Takanori, Miyasaka Tomohiro, Noguchi Noriko	4. 巻 8
2. 論文標題 Distribution of oxidized DJ-1 in Parkinson's disease-related sites in the brain and in the peripheral tissues: effects of aging and a neurotoxin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-018-30561-z">https://doi.org/10.1038/s41598-018-30561-z</a>	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 Kimura Yuki, Asa Minori, Urano Yasuomi, Saito Yoshiro, Nishikawa Kiyotaka, Noguchi Noriko	4. 巻 153
2. 論文標題 Tocopherol suppresses 24(S)-hydroxycholesterol-induced cell death via inhibition of CaMKII phosphorylation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochimie	6. 最初と最後の頁 203 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.07.004">https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.07.004</a>	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 Nobuhiro, Satoh Kimio, Kurosawa Ryo, Yaoita Nobuhiro, Elias-Al-Mamun Md., Siddique Mohammad Abdul Hai, Omura Junichi, Satoh Taijyu, Nogi Masamichi, Sunamura Shinichiro, Miyata Satoshi, Saito Yoshiro, Hoshikawa Yasushi, Okada Yoshinori, Shimokawa Hiroaki	4. 巻 138
2. 論文標題 Selenoprotein P Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 600 ~ 623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033113">https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033113</a>	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 Lee Dae-Hee, Kim Daeho, Kim Sung Tae, Jeong Soyeon, Kim Jung Lim, Shim Sang Mi, Heo Ah Jung, Song Xinxin, Guo Zong Sheng, Bartlett David L., Oh Sang Cheul, Lee Junho, Saito Yoshiro, Kim Bo Yeon, Kwon Yong Tae, Lee Yong J.	4. 巻 14
2. 論文標題 PARK7 modulates autophagic proteolysis through binding to the N-terminally arginylated form of the molecular chaperone HSPA5	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1870 ~ 1885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1491212">https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1491212</a>	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 Urano Yasuomi, Mori Chinatsu, Fuji Ayano, Konno Keito, Yamamoto Takayuki, Yashirogi Shohei, Ando Mayu, Saito Yoshiro, Noguchi Noriko	4. 巻 14
2. 論文標題 6-Hydroxydopamine induces secretion of PARK7/DJ-1 via autophagy-based unconventional secretory pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1943 ~ 1958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1493043">https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1493043</a>	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 Muraishi Asami, Haneta Emi, Saito Yoshiro, Hitomi Yutaka, Sano Mamoru, Noguchi Noriko	4. 巻 41
2. 論文標題 Hydrogen Peroxide-Reducing Factor Released by PC12D Cells Increases Cell Tolerance against Oxidative Stress	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 777 ~ 785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00016">https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00016</a>	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 Yamagishi Yuko, Saigoh Kazumasa, Saito Yoshiro, Ogawa Ikuko, Mitsui Yoshiyuki, Hamada Yukihiko, Samukawa Makoto, Suzuki Hidekazu, Kuwahara Motoi, Hirano Makito, Noguchi Noriko, Kusunoki Susumu	4. 巻 128
2. 論文標題 Diagnosis of Parkinson 's disease and the level of oxidized DJ-1 protein	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 58 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/j.neures.2017.06.008">https://doi.org/10.1016/j.neures.2017.06.008</a>	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 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) <a href="https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00046">https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00046</a>	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 Shimasaki Kentaro, Watanabe-Takahashi Miho, Umeda Masato, Funamoto Satoru, Saito Yoshiro, Noguchi Noriko, Kumagai Keigo, Hanada Kentaro, Tsukahara Fujiko, Maru Yoshiro, Shibata Norihito, Naito Mikihiro, Nishikawa Kiyotaka	4. 巻 23
2. 論文標題 Pleckstrin homology domain of p210 BCR-ABL interacts with cardiolipin to regulate its mitochondrial translocation and subsequent mitophagy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 22 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1111/gtc.12544">https://doi.org/10.1111/gtc.12544</a>	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) <a href="https://doi.org/10.1038/s41467-017-01863-z">https://doi.org/10.1038/s41467-017-01863-z</a>	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 Kiyoko, 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) doi: 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 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 必須微量元素セレンの代謝と疾患—高血糖予測マーカーとしての可能性
3. 学会等名 第41回 東北薬学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 “Biology and Pharmaceutical Sciences of Essential Trace Element “Selenium” Development of Novel Prophylaxis for Type 2 Diabetes”
3. 学会等名 International Symposium on Pharmaceutical Sciences in Sendai 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 “ Selenoprotein P as a regulator of pancreatic beta cell function-Association between the pancreas and liver ”
3. 学会等名 8th International Selenium Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 必須微量元素セレンの代謝と疾患-レドックス制御の破綻と酸化/還元ストレス
3. 学会等名 第20回 脳研×高度先進×COI合同セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 過剰セレノプロテインPを標的としたテラーメイド2型糖尿病治療の開発-インスリン抵抗性およびインスリン分泌の改善
3. 学会等名 Scientific Exchange Meeting in 金沢 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 "Selenoprotein P and diabetes: Its excess and pancreatic toxicity "
3. 学会等名 13th International Society for Trace Element Research in Humans (ISTERH2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 生体内におけるセレン代謝とエネルギー産生
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 Yoshiro Saito
2. 発表標題 “Selenoprotein P as a significant redox regulator in vivo: Relevance to pancreatic beta cell function”
3. 学会等名 1st STINT-JSPS Joint Symposium, Session “Redox Biology for Human Health”（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 “Selenoprotein and lipid oxidation- Disorders related to its deficiency and excess”
3. 学会等名 Japan-Aston symposium on lipid oxidation in inflammation（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 「血漿セレン含有タンパク質セレノプロテインPによるレドックス制御と膵 細胞の機能」
3. 学会等名 第72回 日本酸化ストレス学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤芳郎
2. 発表標題 「血漿セレン含有タンパク質セレノプロテインPのセレン運搬メカニズムと疾患」
3. 学会等名 第36回 日本微量栄養学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤芳郎
2. 発表標題 「ビタミンE類の多様な抗酸化作用ー必須微量元素セレンとの関わり」
3. 学会等名 第362回 脂溶性ビタミン総合研究委員会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤芳郎、三田雄一郎、稲荷尚吾、長村 堯浩、北原那美、御簾博文、篁俊成、野口範子
2. 発表標題 血漿セレン含有タンパク質セレノプロテインPによる膵 細胞障害および中和抗体による抑制：糖尿病モデル動物への効果
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会・第18回日本NO学会合同学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshiro Saito, Yuichiro Mita, Shogo Inari, Takahiro Nagamura, Hirofumi Misu, Toshinari Takamura, and Noriko Noguchi
2. 発表標題 Selenoprotein P as a regulator of pancreatic beta cell function: Improving effects of neutralizing antibody.
3. 学会等名 19th SFRR1 Biennial Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 生活習慣病と酸化タンパク質セレノプロテインP：ホメオスタシスにおける活性酸素の功罪
3. 学会等名 第26回日本運動生理学大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Selenoprotein P as a significant redox regulator in vivo: implication of its excess and diabetes
3. 学会等名 第91回日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshiro Saito
2. 発表標題 Selenoprotein P as a significant regulator of Pancreatic beta cell function
3. 学会等名 2018 Fall International Convention of The Pharmaceutical Society of Korea（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 血漿セレン含有タンパク質セレノプロテインP研究の新展開ーセレン代謝と疾患
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 生体内レドックス制御因子セレノプロテインPの機能と疾患
3. 学会等名 平成30年度文部科学省私立大学研究ブランディング事業・研究成果報告会・シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 血漿セレン含有タンパク質セレノプロテインPの膵 細胞における二面性
3. 学会等名 第28回 日本微量元素学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 血漿セレン含有タンパク質セレノプロテインPの機能と疾患－レドックスバランスと膵 細胞の機能
3. 学会等名 第90回 日本生化学会・第40回 日本分子生物学会年会（ConBio2017）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 斎藤芳郎
2. 発表標題 2型糖尿病の治療に新たな知見－世界初 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発見
3. 学会等名 第2回 同志社メディアセミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤芳郎
2. 発表標題 セレノプロテインPのレドックス制御機能と疾患 膵 細胞における二面性
3. 学会等名 第15回 レドックス・ライフイノベーション シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤芳郎
2. 発表標題 セレノプロテインPのセレン運搬作用と膵 細胞のレドックス制御
3. 学会等名 日本薬学会 第128年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Yoshiro Saito and Yasukazu Yoshida	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Royal Society of Chemistry	5. 総ページ数 12
3. 書名 Vitamin E: Chemistry and Nutritional Benefits.	

1. 著者名 齋藤芳郎、野口範子、御簾博文、篁俊成	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 レドックス疾患学 セレノプロテインPによるレドックス制御と2型糖尿病	

〔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
連携研究者	野口 範子  (Noguchi Noriko)  (40198578)	同志社大学・生命医科学部・教授    (34310)	
連携研究者	簗 俊成  (Takamura Toshinari)  (00324111)	金沢大学・医薬保健研究医学系・教授    (13301)	
連携研究者	池川 雅哉  (Ikegawa Masaya)  (60381943)	同志社大学・生命医科学部・教授    (34310)	