

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02859

研究課題名(和文) エクソソームによるマイクロRNA送達が生 細胞の機能や増殖に及ぼす影響の解明

研究課題名(英文) Effects of exosomal miRNAs on pancreatic beta cell function and/or proliferation

研究代表者

山田 哲也 (Yamada, TetsEuya)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：90400374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：後天的脂肪細胞特異的インスリン受容体欠損マウスでは、生 細胞の増殖や容積の増大を認めることから、このマウスの血中エクソソームが内包するmiRNAを網羅的に解析し、生 細胞の増殖や機能に關与するmiRNAを探索した。対照マウスに比して増加していたmiRNAを生 細胞にトランスフェクションすることで、生 細胞の機能に關与する転写因子やインスリン遺伝子の発現を増加させるmiRNAの同定に成功した。このmiRNAの初期転写産物は脂肪組織で発現が上昇しており、エクソソームを介したmiRNAの送達による脂肪組織と生 細胞との臓器連関が生 細胞の機能に影響を及ぼす可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

液性因子や神経に加えて、エクソソームを介したmiRNAの送達による臓器連関が生 細胞の機能に影響を及ぼす可能性が見出された。今後、同定したmiRNAの糖尿病に対する効果を検討することで、糖尿病に対する新たな治療の開発に繋げることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Inducible adipocyte-specific insulin receptor knockout mice show β -cell proliferation and increased β -cell mass in the islets. To explore the exosomal miRNAs involved in β -cell proliferation and function, we comprehensively analyzed increased miRNAs contained in the serum exosomes of these mice. By transfecting the increased miRNAs into pancreatic islet cells, we identified a miRNA that increases gene expression of insulin and transcription factors involved in β -cell function. The expression of the primary form of this miRNA was upregulated in the adipose tissues. These results suggested that organ crosstalk between adipose tissues and islets via the exosomal miRNA affect the function of pancreatic β -cells.

研究分野：代謝学

キーワード：臓器間相互作用 マイクロRNA エクソソーム 白色脂肪組織 生 細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

個体レベルの代謝調節には液性因子や神経による臓器連関が重要な役割を果たしているが、近年、エクソソームと呼ばれる細胞外小胞にマイクロ RNA (miRNA) が含まれて血液中に放出され、受容細胞の遺伝子発現を調節することで臓器連関を担うことが報告された。研究代表者らは、骨髄移植の際に骨髄細胞からエクソソームに含まれて放出された miRNA (エクソソーム miRNA) が、再生能が極めて低いとされる膵 β 細胞の増殖を引き起こすことをこれまでに明らかにしており (*EBioMedicine* 2017)、より生理的な条件でエクソソーム miRNA が膵 β 細胞の機能や増殖に及ぼす影響を解明することで、糖代謝調節における臓器連関の新規パラダイムの創出や、糖尿病の根治に繋がる新しい観点からの治療法開発が期待できると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、エクソソームを介した miRNA の送達による臓器連関が、糖尿病における膵 β 細胞の機能や増殖に関与している可能性を検討し、新規糖尿病治療法のシーズを得ることを目的とする。

後天的に脂肪細胞特異的にインスリン受容体 (IR) を欠損させて、脂肪細胞のインスリンシグナルを低下させると、高血糖、高インスリン血症を呈し、膵島では β 細胞の増殖が観察されることが報告されているが、その分子機構は明らかではない (*Cell Metab* 2017)。一方、血中のエクソソーム miRNA の多くは脂肪組織に由来することが報告されている (*Nature* 2017)。

そこで、後天的脂肪細胞特異的 IR 欠損マウスを用いて、脂肪細胞のインスリンシグナルを急性に低下させたときに変化する血中のエクソソーム miRNA が、膵 β 細胞に及ぼす影響を検討することで、エクソソームによる脂肪組織と膵島の臓器連関機構の解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) 実験動物

動物実験は東京医科歯科大学動物実験委員会の承認を得て、指針を遵守して行った。

野生型マウスは日本クレアより購入した C57BL/6J マウスを用いた。後天的脂肪細胞特異的 IR 欠損マウスは、ジャクソン研究所より購入した C57BL/6J バックグラウンドの Adipoq-Cre/ERT2 Tg/-マウスと IR flox/flox マウスを交配して作製した Adipoq-Cre/ERT2 Tg/-;IR flox/flox マウスに tamoxifen 100mg/kg を 5 日間腹腔内投与することで得た。対照マウスは、同様に tamoxifen を投与した Adipoq-Cre/ERT2 -/-;IR flox/flox マウスを用いた。

(2) 血中エクソソーム miRNA の解析

マウスの血清から、miRCURY Exosome Serum/Plasma Kit (Qiagen) を用いてエクソソームを分離し、miRNeasy Micro Kit (Qiagen) を用いて RNA を回収した。QIAseq miRNA Library Kit (Qiagen) を用いてライブラリを調整し、次世代シーケンサーを用いて miRNA を網羅的に解析 (miRNA-seq) した。miRNA-seq で変動を認められた miRNA について、TaqMan advanced miRNA assays (Thermo Fisher Scientific) を用いて、RT-qPCR で検証した。

(3) 膵島細胞へのトランスフェクションと遺伝子発現の解析

膵管から逆行性に collagenase を注入した野生型マウスの膵臓から膵島を単離し、trypsin で分離した膵島細胞を 10% FBS 含有 RPMI1640 培地で培養した。これらの細胞に、miRNA mimic (Thermo Fisher Scientific) を、Lipofectamine RNAiMAX (Thermo Fisher Scientific) を用いてトランスフェクションした。トランスフェクションした膵島細胞から、RNeasy Mini Kit (Qiagen) を用いて RNA を回収し、Fast SYBR Green Master Mix Reagent (Thermo Fisher Scientific) を用いて、RT-qPCR により遺伝子発現を検討した。

(4) 脂肪組織における pri-miRNA 発現の解析

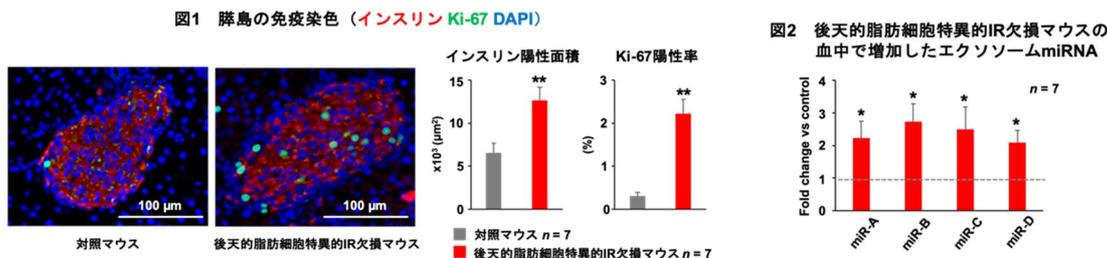
マウスの皮下脂肪組織、精巣周囲脂肪組織、褐色脂肪組織から miRNeasy Micro Kit を用いて RNA を回収した。High-capacity cDNA Reverse Transcription Kit with RNase Inhibitor (Thermo Fisher Scientific) および TaqMan Pri-miRNA Assay (Thermo Fisher Scientific) を用いて、RT-qPCR により pri-miRNA 発現を検討した。

4. 研究成果

(1) 後天的脂肪細胞特異的 IR 欠損マウスの血中で増加するエクソソーム miRNA の同定

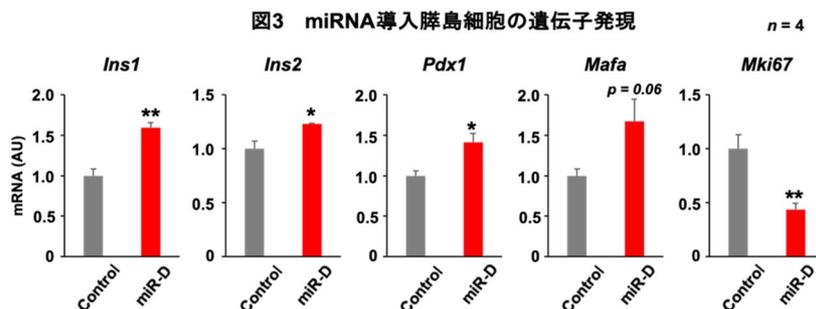
Tamoxifen 投与後 3 日の膵臓を免疫染色すると、後天的脂肪細胞特異的 IR 欠損マウスでは対照マウスに比して、インスリン陽性面積の増大と、Ki-67 陽性 β 細胞の増加を認めた (図 1)。

このとき、血中のエクソソーム miRNA を miRNA-seq で網羅的に解析すると、後天的脂肪細胞特異的 IR 欠損マウスの血中で 1.5 倍以上に増加した miRNA は 19 種類で、これらのうち 4 種類の miRNA が RT-qPCR で有意な増加であることが確認された (図 2)。



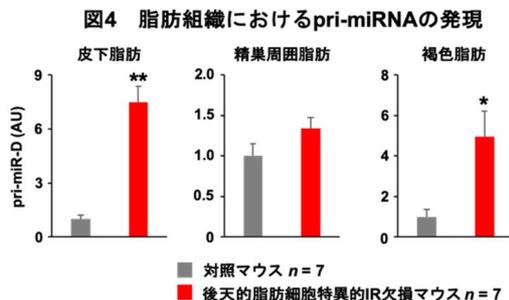
(2) 同定した miRNA の β 細胞の機能や増殖への影響

4 種類の miRNA について、miRNA mimic を膵島細胞にトランスフェクションして遺伝子発現を検討したところ、いずれの miRNA でも *Mki67* の発現上昇を認めなかった。一方、2 種類の miRNA でインスリン (*Ins1*, *Ins2*) 遺伝子の発現が有意に上昇した。このうちの 1 種類の miRNA をトランスフェクションした膵島細胞では β 細胞の機能に深く関与することが知られている *Pdx1*, *Mafa* の発現上昇も認めた (図 3)。



(3) 脂肪組織における pri-miRNA の発現

図 3 に示した miRNA について、発現した組織に存在すると考えられる初期転写産物 (pri-miRNA) を定量すると、後天的脂肪細胞特異的 IR 欠損マウスの皮下脂肪組織、褐色脂肪組織で対照マウスに比して顕著に増加していた (図 4)。



以上より、脂肪組織に由来する miRNA がエクソソームを介して膵島に送達されて遺伝子発現を調節することで膵 β 細胞容積や機能に関与する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 34件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Adachi Yuko, Ota Kazuki, Minami Isao, Yamada Tetsuya, Watanabe Takayuki	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Lower Insulin Secretion Is Associated with Hippocampal and Parahippocampal Gyrus Atrophy in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13554	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 Nakamaru R, Yamamoto K, Akasaka H, Rakugi H, Kurihara I, Yoneda T, Ichijo T, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Yamada T, Kobayashi H, Tamura K, Ogawa Y, Kawashima J, Inagaki N, Fujita M, Watanabe M, Kamemura K, Okamura S, Tanabe A, Naruse M	4. 巻 11
2. 論文標題 Age-stratified comparison of clinical outcomes between medical and surgical treatments in patients with unilateral primary aldosteronism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6925
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-86290-3	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 Fukuda Tatsuya, Bouchi Ryotaro, Takeuchi Takato, Amo-Shiinoki Kikuko, Kudo Atsushi, Tanaka Shinji, Tanabe Minoru, Akashi Takumi, Hirayama Kazuhiro, Odamaki Toshitaka, Igarashi Miki, Kimura Ikuo, Tanabe Katsuya, Tanizawa Yukio, Yamada Tetsuya, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Islets in the Development of Postpancreatectomy Diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 1002~1011
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2337/dc20-0864	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 Amo Shiinoki K, Tanabe K, Hoshii Y, Matsui H, Harano R, Fukuda T, Takeuchi T, Bouchi R, Takagi T, Hatanaka M, Takeda K, Okuya S, Nishimura W, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M, Akashi T, Yamada T, Ogawa Y, Ikeda E, Nagano H, Tanizawa Y	4. 巻 6
2. 論文標題 Islet cell dedifferentiation is a pathologic mechanism of long-standing progression of type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 143791
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci.insight.143791	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 Bouchi Ryotaro, Sonoda Noriyuki, Itoh Jun, Ono Yasuhiro, Fukuda Tatsuya, Takeuchi Takato, Kishimoto Junji, Yamada Tetsuya, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 68
2. 論文標題 Effects of intensive exercise combined with dapagliflozin on body composition in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 329 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0599	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 Nakamaru R, Yamamoto K, Akasaka H, Rakugi H, Kurihara I, Yoneda T, Ichijo T, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Yamada T, Kobayashi H, Tamura K, Ogawa Y, Kawashima J, Inagaki N, Fujita M, Oki K, Kamemura K, Tanabe A, Naruse M	4. 巻 77
2. 論文標題 Sex Differences in Renal Outcomes After Medical Treatment for Bilateral Primary Aldosteronism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 537 ~ 545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16449	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 Kawahori Kenichi, Kondo Yoshitaka, Yuan Xunmei, Kawasaki Yuki, Hanzawa Nozomi, Tsujimoto Kazutaka, Wada Fumiko, Kohda Takashi, Ishigami Akihito, Yamada Tetsuya, Ogawa Yoshihiro, Hashimoto Koshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Ascorbic acid during the suckling period is required for proper DNA demethylation in the liver	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-77962-7	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 Kaneko Keizo, Sawada Shojiro, Satake Chihiro, Kondo Keiichi, Izumi Tomohito, Tanaka Mamiko, Imai Junta, Yamada Tetsuya, Katsushima Hiroki, Fujishima Fumiyoshi, Katagiri Hideki	4. 巻 20
2. 論文標題 Extraordinarily long-inactive solitary fibrous tumor transformed to produce big insulin-like growth factor-2, leading to hypoglycemia and rapid liposarcoma growth: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	6. 最初と最後の頁 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-020-00624-2	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 Ikeda Kenji, Yamada Tetsuya	4. 巻 11
2. 論文標題 UCP1 Dependent and Independent Thermogenesis in Brown and Beige Adipocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.00498	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 Kobayashi Y, Haze T, Yano Y, Tamura K, Kurihara I, Ichijo T, Yoneda T, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Yamada T, Okamoto R, Fujita M, Kamemura K, Yamamoto K, Izawa S, Tanabe A, Naruse M	4. 巻 5
2. 論文標題 Associations Between Changes in Plasma Renin Activity and Aldosterone Concentrations and Changes in Kidney Function After Treatment for Primary Aldosteronism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 1291 ~ 1297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2020.06.012	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 Nakano Yujiro, Komiya Chikara, Shimizu Hitomi, Mishima Hiroyuki, Shiba Kumiko, Tsujimoto Kazutaka, Ikeda Kenji, Kashimada Kenichi, Dateki Sumito, Yoshiura Koh-ichiro, Ogawa Yoshihiro, Yamada Tetsuya	4. 巻 67
2. 論文標題 A case of ezetimibe-effective hypercholesterolemia with a novel heterozygous variant in <i>ABCG5</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1099 ~ 1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0044	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 Hosaka Shinichiro, Yamada Tetsuya, Takahashi Kei, Dan Takashi, Kaneko Keizo, Kodama Shinjiro, Asai Yoichiro, Munakata Yuichiro, Endo Akira, Sugawara Hiroto, Kawana Yohei, Yamamoto Junpei, Izumi Tomohito, Sawada Shojiro, Imai Junta, Miyata Toshio, Katagiri Hideki	4. 巻 11
2. 論文標題 Inhibition of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Activation Suppresses High Fat Diet-Induced Weight Gain via Alleviation of Hypothalamic Leptin Resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2020.00943	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 Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Kawashima A, Takeda Y, Yoneda T, Kurihara I, Itoh H, Tsuiki M, Ichijo T, Katabami T, Wada N, Sakamoto R, Ogawa Y, Yoshimoto T, Yamada T, Kawashima J, Matsuda Y, Kobayashi H, Kamemura K, Yamamoto K, Otsuki, Okamura S, Izawa S, Okamoto R, Tamura K, Tanabe A, Naruse M	4. 巻 75
2. 論文標題 Nadir Aldosterone Levels After Confirmatory Tests Are Correlated With Left Ventricular Hypertrophy in Primary Aldosteronism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1475 ~ 1482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14601	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 Hanzawa N, Hashimoto K, Yuan X, Kawahori K, Tsujimoto K, Hamaguchi M, Tanaka T, Nagaoka Y, Nishina H, Morita S, Hatada I, Yamada T, Ogawa Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Targeted DNA demethylation of the Fgf21 promoter by CRISPR/dCas9-mediated epigenome editing.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 5181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62035-6.	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 Nakamura Y, Yokoyama Y, Yoshida S, Tanaka H, Kijima T, Ishioka J, Matsuoka Y, Saito K, Minami I, Yoshimoto T, Naito S, Ogawa Y, Yamada T, Uchida S, Fujii Y.	4. 巻 未定
2. 論文標題 Postoperative renal impairment and longitudinal change in renal function after adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Urol.	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) 10.1111/iju.14205.	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 Kobayashi H, Nakamura Y, Abe M, Kurihara I, Itoh H, Ichijo T, Takeda Y, Yoneda T, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Ogawa Y, Sakamoto R, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Yoshimoto T, Yamada T, Okamoto R, Matsuda Y, Fujita M, Watanabe M, Tamura K, Tanabe A, Naruse M	4. 巻 182
2. 論文標題 Effect of cosyntropin during adrenal venous sampling on subtype of primary aldosteronism: analysis of surgical outcome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 265-273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EJE-19-0860.	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 Fukuda T, Bouchi R, Asakawa M, Takeuchi T, Shiba K, Tsujimoto K, Komiya C, Yoshimoto T, Ogawa Y, Yamada T.	4. 巻 37
2. 論文標題 Sarcopenic obesity is associated with a faster decline in renal function in people with type 2 diabetes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabet. Med.	6. 最初と最後の頁 105-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dme.14153	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 Asakawa M, Itoh M, Suganami T, Sakai T, Kanai S, Shirakawa I, Yuan X, Hatayama T, Shimada S, Akiyama Y, Fujiu K, Inagaki Y, Manabe I, Yamaoka S, Yamada T, Tanaka S, Ogawa Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Upregulation of Cancer-Associated Gene Expression in Activated Fibroblasts in a Mouse Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 19601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56039-0	査読の有無 無
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 Hayashi R, Minami I, Sasahara Y, Izumiyama H, Yoshimoto T, Kishino M, Kudo A, Tateishi U, Tanabe M, Yamada T.	4. 巻 67
2. 論文標題 Diagnostic accuracy of selective arterial calcium injection test for localization of gastrinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 305-315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0413.	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 Fukaishi T, Minami I, Masuda S, Miyachi Y, Tsujimoto K, Izumiyama H, Hashimoto K, Yoshida M, Takahashi S, Kashimada K, Morio T, Kosaki K, Maezawa Y, Yokote K, Yoshimoto T, Yamada T.	4. 巻 67
2. 論文標題 A case of generalized lipodystrophy-associated progeroid syndrome treated by leptin replacement with short and long-term monitoring of the metabolic and endocrine profiles.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 211-218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0226.	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 Nakano Y, Yoshimoto T, Watanabe R, Murakami M, Fukuda T, Saito K, Fujii Y, Akashi T, Tanaka T, Yamada T, Naruse M, Ogawa Y.	4. 巻 181
2. 論文標題 miRNA299 involvement in CYP11B2 expression in aldosterone-producing adenoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 69-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EJE-18-0882.	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 Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Ueda K, Inoue MK, Mizuno Y, Nakanishi M, Sano T, Yamawaki Y, Kushiyama A, Sakoda H, Fujishiro M, Ryo A, Ono H, Minamino T, Takahashi SI, Ohno H, Yoneda M, Takahashi K, Ishihara H, Katagiri H, Nishimura F, Kanematsu T, Yamada T, Asano T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Prolyl Isomerase Pin1 Suppresses Thermogenic Programs in Adipocytes by Promoting Degradation of Transcriptional Co-activator PRDM16.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 3221-3230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.02.066.	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 Nakano Y, Hashimoto K, Ohkiba N, Okuma H, Minami I, Takahashi H, Tanaka Y, Yoshimoto T, Yamada T.	4. 巻 2019
2. 論文標題 A Case of Refractory Hypothyroidism due to Poor Compliance Treated with the Weekly Intravenous and Oral Levothyroxine Administration.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Rep Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 5986014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/5986014.	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 Kaneko K, Satake C, Izumi T, Tanaka M, Yamamoto J, Asai Y, Sawada S, Imai J, Yamada T, Katagiri H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Enhancement of postprandial endogenous insulin secretion rather than exogenous insulin injection ameliorated insulin antibody-induced unstable diabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Endocr Disord.	6. 最初と最後の頁 5月末頃
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-018-0326-3.	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 Niitsu Y, Minami I, Izumiyama H, Hashimoto K, Yoshimoto T, Satou F, Tsujino M, Ota K, Kudo A, Tanabe M, Yamada T, Ogawa Y.	4. 巻 66
2. 論文標題 Clinical outcomes of 20 Japanese patients with insulinoma treated with diazoxide.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 149-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ18-0353.	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 Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Ueda K, Inoue MK, Mizuno Y, Nakanishi M, Sano T, Yamawaki Y, Kushiyama A, Sakoda H, Fujishiro M, Ryo A, Ono H, Minamino T, Takahashi SI, Ohno H, Yoneda M, Takahashi K, Ishihara H, Katagiri H, Nishimura F, Kanematsu T, Yamada T, Asano T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Prolyl Isomerase Pin1 Suppresses Thermogenic Programs in Adipocytes by Promoting Degradation of Transcriptional Co-activator PRDM16.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 3221-3230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.02.066.	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 Nakano Y, Hashimoto K, Ohkiba N, Okuma H, Minami I, Takahashi H, Tanaka Y, Yoshimoto T, Yamada T.	4. 巻 2019
2. 論文標題 A Case of Refractory Hypothyroidism due to Poor Compliance Treated with the Weekly Intravenous and Oral Levothyroxine Administration.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Rep Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 5;2019:5986014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/5986014.	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 Kaneko K, Satake C, Izumi T, Tanaka M, Yamamoto J, Asai Y, Sawada S, Imai J, Yamada T, Katagiri H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Enhancement of postprandial endogenous insulin secretion rather than exogenous insulin injection ameliorated insulin antibody-induced unstable diabetes: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Endocr Disord.	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-018-0326-3.	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 Niitsu Y, Minami I, Izumiyama H, Hashimoto K, Yoshimoto T, Satou F, Tsujino M, Ota K, Kudo A, Tanabe M, Yamada T, Ogawa Y.	4. 巻 66
2. 論文標題 Clinical outcomes of 20 Japanese patients with insulinoma treated with diazoxide.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocr J.	6. 最初と最後の頁 149-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ18-0353.	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 Izumi T, Imai J, Yamamoto J, Kawana Y, Endo A, Sugawara H, Kohata M, Asai Y, Takahashi K, Kodama S, Kaneko K, Gao J, Uno K, Sawada S, Kalinichenko VV, Ishigaki Y, Yamada T, Katagiri H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 5300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-07747-0.	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 Inamori KI, Ito H, Tamura Y, Nitta T, Yang X, Nihei W, Shishido F, Imazu S, Tsukita S, Yamada T, Katagiri H, Inokuchi JI.	4. 巻 59
2. 論文標題 Deficient ganglioside synthesis restores responsiveness to leptin and melanocortin signaling in obese KKAY mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Lipid Res.	6. 最初と最後の頁 1472-1481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.M085753.	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 Honma M, Sawada S, Ueno Y, Murakami K, Yamada T, Gao J, Kodama S, Izumi T, Takahashi K, Tsukita S, Uno K, Imai J, Kakazu E, Kondo Y, Mizuno K, Kawagishi N, Shimosegawa T, Katagiri H.	4. 巻 42
2. 論文標題 Selective insulin resistance with differential expressions of IRS-1 and IRS-2 in human NAFLD livers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Obes (Lond).	6. 最初と最後の頁 1544-1555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41366-018-0062-9.	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 Yasumoto Y, Miyazaki H, Ogata M, Kagawa Y, Yamamoto Y, Islam A, Yamada T, Katagiri H, Owada Y.	4. 巻 55
2. 論文標題 Glial fatty acid-binding protein 7 (FABP7) regulates neuronal leptin sensitivity in the hypothalamic arcuate nucleus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Neurobiol.	6. 最初と最後の頁 9016-9028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-018-1033-9.	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 Kaneko R, Sawada S, Tokita A, Honkura R, Tumura N, Kodama S, Izumi T, Takahashi K, Uno K, Imai J, Yamada T, Miyachi Y, Hasegawa H, Kanai H, Ishgaki Y, Katagiri H.	4. 巻 139
2. 論文標題 Serum cystatin C level is associated with carotid arterial wall elasticity in subjects with type 2 diabetes mellitus: a potential marker of early-stage atherosclerosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Res Clin Pract.	6. 最初と最後の頁 43-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2018.02.003.	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 Munakata Y, Yamada T, Imai J, Takahashi K, Tsukita S, Shirai Y, Kodama S, Asai Y, Sugisawa T, Chiba Y, Kaneko K, Uno K, Sawada S, Hatakeyama H, Kanzaki M, Miyazaki JI, Oka Y, Katagiri H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Olfactory receptors are expressed in pancreatic β -cells and promote glucose-stimulated insulin secretion.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19765-5.	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26件(うち招待講演 21件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 山田哲也
2. 発表標題 肥満におけるレプチン抵抗性の薬物治療の可能性
3. 学会等名 日本薬学会第141年会 シンポジウム 生活習慣病研究の進展と創薬への展開
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田哲也
2. 発表標題 肥満関連疾患の病態解明および新規抗肥満薬の開発
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会 教育講演 5 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田哲也
2. 発表標題 2型糖尿病の薬物療法 Up-date ~血糖コントロールの、その先へ~
3. 学会等名 第158回山口県医師会生涯研修セミナー (日本医師会生涯教育講座) 特別講演 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田哲也
2. 発表標題 肥満・2型糖尿病の病態と新規治療法の開発~臓器連関の観点から~
3. 学会等名 第55回 糖尿病学の進歩 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田哲也
2. 発表標題 糖・エネルギー代謝調節における臓器連関の解明
3. 学会等名 第7回先端糖尿病研究会 特別講演 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田哲也
2. 発表標題 糖尿病と脳・自律神経代謝連関
3. 学会等名 第54回 糖尿病学の進歩(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田哲也
2. 発表標題 microRNAによる膵 細胞の増殖制御
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会 シンポジウム 生体恒常性を司る神経系・内分泌系ネットワーク制御の新知見
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田哲也 宗像佑一郎 片桐秀樹
2. 発表標題 嗅覚受容体は膵 細胞に発現しグルコース応答性インスリン分泌を促進する
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 Adachi Y, Ota K, Ishi R, Cho K, Hiramatsu Y, Masuda S, Koseki S, Hayashi T, Komatsu N, Mizoguchi Y, Minami I, Yamada T, Watanabe T.
2. 発表標題 Lower Insulin Secretion Is Associated with Parahippocampal Gyrus Atrophy in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.
3. 学会等名 79th Scientific Sessions American Diabetes Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田哲也
2. 発表標題 2型糖尿病の薬物療法における体重管理
3. 学会等名 第62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 山田哲也 片桐秀樹
2. 発表標題 脳・自律神経から見える新たな糖尿病の治療
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 Takahashi K, Yamada T, Sugisawa T, Kawata K, Asai Y, Munakata Y, Kodama S, Sawada S, Imai J, Inada M, Katagiri H.
2. 発表標題 Systemic glucose oxidation is enhanced in acquired liver and muscle insulin receptor knockout mice.
3. 学会等名 The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies Congress（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田哲也
2. 発表標題 血糖と体重コントロールの両立をめざす2型糖尿病の薬物療法
3. 学会等名 第10回肥満症総合治療セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田哲也
2. 発表標題 血糖・体重調節における臓器連関
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 山田哲也
2. 発表標題 多剤併用時代における2型糖尿病の薬物療法
3. 学会等名 日本内科学会東北地方会 第72回生涯教育講演会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi K, Yamada T, Sugisawa T, Kawata K, Asai Y, Munakata Y, Kodama S, Sawada S, Imai J, Inada M, Katagiri H.
2. 発表標題 Systemic glucose oxidation is enhanced in acquired liver and muscle insulin receptor knockout mice.
3. 学会等名 The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies Congress(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田哲也
2. 発表標題 血糖と体重コントロールの両立をめざす2型糖尿病の薬物療法
3. 学会等名 第10回肥満症総合治療セミナー(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田哲也
2. 発表標題 血糖・体重調節における臓器連関
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 山田哲也
2. 発表標題 多剤併用時代における2型糖尿病の薬物療法
3. 学会等名 日本内科学会東北地方会 第72回生涯教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田哲也
2. 発表標題 病態生理に基づく2型糖尿病、メタボリックシンドロームの薬物療法
3. 学会等名 日本糖尿病学会 第56回東北地方会 指定講演（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田哲也 片桐秀樹
2. 発表標題 肝臓からの臓器連関によるエネルギー代謝調節とメタボリックシンドロームの病態解明
3. 学会等名 第39回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田哲也
2. 発表標題 血糖と体重コントロールの両立をめざす2型糖尿病の薬物療法～臓器連関の理解を基に～
3. 学会等名 第19回日本内分泌学会 関東甲信越支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuya Yamada, Hideki Katagiri
2. 発表標題 MicroRNAs improve hyperglycemia in a mouse model of insulin-deficient diabetes via pancreatic β -cell proliferation.
3. 学会等名 The 61th Annual Meeting of the Japan Diabetes Society（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田哲也、片桐秀樹
2. 発表標題 糖代謝と体温調節をつなぐ臓器連関の解明
3. 学会等名 第56回日本実験動物学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田哲也、片桐秀樹
2. 発表標題 臓器/細胞連関から肥満・糖尿病の病態および治療を考える
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田哲也、片桐秀樹
2. 発表標題 microRNAによる膵 細胞の増殖制御
3. 学会等名 第32回 日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

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

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