

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K08507

研究課題名(和文)骨組織におけるインスリン・IGF1シグナル抵抗性とセレノプロテインPの関係

研究課題名(英文) Relationship between insulin/IGF1 signalling resistance and selenoprotein P in bone tissue.

研究代表者

石井 清朗 (Ishii, Kiyooki)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究所 ジェロサイエンス研究センター・研究員

研究者番号：80419150

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病時に過剰に分泌されるSePが骨代謝にどのような影響を与えるのか調べるために、初代培養細胞や遺伝子組み換えマウスを用いて解析した。結果、肝臓から分泌されたSePタンパク質が骨芽細胞のLrp1受容体を介して細胞内に入り、自らの抗酸化作用によってROSの発生を低下させることで、IGF1シグナルを抑制していることを明らかにした。また、老化マウスでもSePの減少によりインスリン感受性や骨粗鬆症が野生型と比べて改善していることが分かった。さらに、ヒト健診データおよび、血液サンプルについても調べ、血中SeP濃度と比較して骨密度、身長、体重が負に相関することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病時における骨粗鬆症や骨折のリスクの増加に、肝臓から分泌されるSePが影響していることが分かった。このことから今後、肝臓からの分泌タンパク質全体が新たな骨粗鬆症や骨折治療へのターゲットの候補となるだけでなく、インスリン感受性と相まって、糖尿病治療時にも役立つ可能性を提示できる。実際、2型糖尿病治療薬として使われるチアゾリジン誘導体は骨折リスクを増加させることが報告されており、脂質異常症や高血圧の治療薬は、骨折リスクを低下させることが報告されている。したがって、血中SePタンパク質濃度が骨粗鬆症や骨折リスクから鑑みた、2型糖尿病や生活習慣病治療薬選択の一つの基準となることも考えられる。

研究成果の概要(英文)：To investigate how SeP, which is over-secreted during diabetes, affects bone metabolism, primary cultured osteoblasts, selenop KO mice, liver-specific selenop KO mice, and osteoblast-specific Lrp1 KO mice were used. Results showed that SeP proteins secreted from the liver enter the cells via Lrp1 receptors in osteoblasts and suppress IGF1 signaling by reducing ROS generation through their antioxidant action. It was also found that insulin sensitivity and osteoporosis were improved in ageing mice as a result of reduced SeP. Furthermore, human health examination data and blood samples were also examined and revealed a negative correlation between bone mineral density, height and weight compared to blood SeP levels.

研究分野：代謝学

キーワード：糖尿病 骨粗鬆症

1. 研究開始当初の背景

糖尿病と骨粗鬆症、骨折については長い間、関連性が指摘されており、1型糖尿病については若年期においてすでに骨量の減少が見られ、骨折リスクも高いことが知られていた。しかし近年、2型糖尿病においても骨粗鬆症および骨折のリスクが高まるというデータが国内外で報告され、慢性腎臓病と共に生活習慣病関連(合併)骨粗鬆症の原因疾患として、2型糖尿病が骨粗鬆症および骨折のリスクファクターであることが認められるようになった。この2型糖尿病関連骨粗鬆症のはっきりとした原因や機序については現在も不明であるが、要因の一つとして挙げられているのがインスリン作用の阻害(インスリン抵抗性)である。このインスリン作用阻害の分子メカニズムも完全には解明されていないが、最近、様々な臓器から分泌される液性因子が、インスリン作用に影響することが知られるようになってきた。その中で肝臓も多くの分泌タンパク質の産生している臓器であり、申請者の研究室では2型糖尿病患者の肝臓から特異的に分泌されるタンパク質を報告し、肝臓由来の分泌タンパク質をヘパトカインとして研究してきた(Diabetologia 50: 268, 2007)。その中の一つとして、セレンを肝臓から様々な臓器へ輸送するタンパク質、セレノプロテイン P (SeP) が2型糖尿病時に肝臓から過剰に分泌され、肝臓(Cell Metabolism 12: 483, 2010、Endocrine Journal 69: 8, 2022)や筋肉(Nature Medicine 23: 508, 2017、Am J Physiol Endocrinol Metab 324: 6, 2023)にインスリン抵抗性をもたらすことを示した。骨を作る骨芽細胞でもインスリン/IGF1(インスリン様増殖因子1)シグナルは重要であり、ヒトにおいて血中IGF1濃度と骨密度は優位に相関している。先天的に血中IGF1濃度が低値であるLaron症候群の患者では大幅な骨量低下が認められる。マウスにおいてもインスリン、IGF1の各タンパク質および受容体のノックアウト(KO)マウスでは骨量が低下しており、下流のシグナル分子、IRS1、IRS2、Akt1の各KOマウスも骨量は低下している。

2. 研究の目的

本研究では、2型糖尿病時に肝臓から分泌されるヘパトカイン SeP タンパク質が、骨芽細胞のインスリン/IGF1作用を低下させ、骨代謝を抑制しているという仮説を証明し、まだ確立されていない生活習慣病関連骨粗鬆症治療法開発の基盤を構築することである。具体的には高脂肪高シヨ糖食マウスや高齢マウスで起こる2型糖尿病に関連した骨粗鬆症や骨折が、肝臓特異的および骨芽細胞特異的な SeP KO マウスでどのように改善されるのかを検証し、シグナル伝達経路も明らかにする。また、検診や糖尿病患者検体と骨量や骨折歴のデータを使って、ヒトにおいても SeP と骨粗鬆症や骨折リスクとの関連を調べる。

3. 研究の方法

6週齢から高脂肪高シヨ糖食を4ヶ月間与え、2型糖尿病状態にした全身および肝臓特異的 SeP KO マウスを用いて、骨形態計測、3点折曲げ骨強度試験を行うと共に、グルコース負荷試験(GTT)、骨代謝マーカー、肝臓における遺伝子発現変化を定量 PCR で調べ、マウス個体として骨粗鬆症と骨折リスクに関する SeP の作用を検証した。

また、血中に存在する SeP タンパク質は肝臓由来のものがほとんどであるが、SeP 遺伝子は全身で発現している。そこで、肝臓から分泌される SeP のみの影響を調べるため、肝臓特異的 SeP KO マウスの解析も行った。

骨折に関する解析として、小型ドリルを用いて2型糖尿病状態にした SeP KO マウスの大腿骨に穴を開け、治癒の変化を2ヶ月間観察した。治癒の程度はマイクロ CT による3次元骨微細構造解析を用いて調べた。

細胞レベルでは、マウス頭蓋骨から単離、分化させた初代培養の骨芽細胞を用いて、IGF1 タンパク質および SeP タンパク質の作用(下流シグナルのリン酸化修飾)をウエスタンブロッティングによって解析した。骨芽細胞の分化への影響もマーカー遺伝子をリアルタイム PCR によって調べた。さらに、破骨細胞における SeP の影響も調べるため、骨髄マクロファージから成熟破骨細胞分化への影響を細胞形態やリアルタイム PCR で調べ、また象牙質を使って破骨細胞の骨吸収活性を測定した。破骨細胞への SeP の影響をマウス個体で調べるため、SeP KO マウスの卵巣を摘出し、閉経後骨粗鬆症で問題となる、エストロゲン欠乏による骨の破壊についても骨量変化を検証した。

マウス個体における IGF1 の骨代謝への作用を検証するため、2型糖尿病状態にした SeP KO マウスに、IGF1 受容体阻害薬(Picropodophyllin)溶液を含んだ浸透圧ポンプを埋め込み、2ヶ月後の骨量の変化を測定した。

2年間飼育した SeP KO マウスについて、加齢における骨粗鬆症、骨折リスクの変化を調べるために、マイクロ CT 解析、骨強度試験を行った。

SeP 受容体(Lrp1)の影響をマウスレベルで検証するため、骨芽細胞特異的 SeP 受容体 KO マウスについても骨量を調べた。また、細胞レベルでも検証するため、骨芽細胞特異的 SeP 受容体 KO マウスから初代培養、さらに分化させた骨芽細胞に SeP タンパク質や IGF1 タンパク質を添加して、シグナル伝達経路の変化を調べた。

ヒトでの検証を行うため、高齢者を含む検診や2型糖尿病患者の血液サンプルについて、SePタンパク質濃度や骨代謝マーカーを測定することで、ヒトでのSeP作用を調べた。また、音響的骨評価値（OSI）、体重、身長等の値と血中SePタンパク質濃度との相関も検証した。

4. 研究成果

高脂肪高シヨ糖食を4ヶ月間与え、2型糖尿病状態にしたSeP KOマウスでは、骨量および骨強度の減少や血糖値の上昇が野生型マウスに比べて軽減されていた。また、骨形態計測の結果から、SeP KOマウスの骨表面には成熟骨芽細胞が多いことが分かった。この表現型は2型糖尿病状態にした肝臓特異的SeP KOマウスでも同様にみられた。さらに、2年齢のSeP KOマウスにおいても、骨量と骨強度は野生型マウスに比べて増加していた。普通食のSeP KOマウスでは血糖値上昇の軽減はみられたが、骨量や骨強度の変化は無かった（図1）。

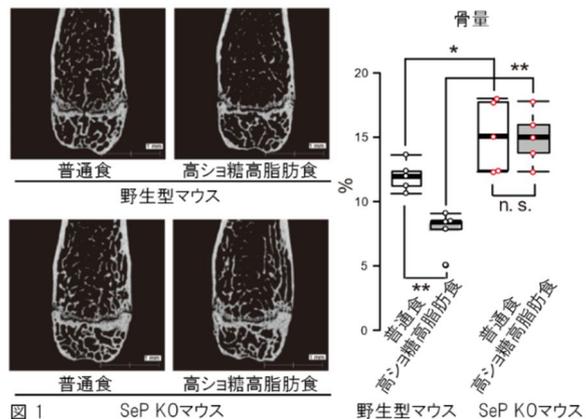


図1 SeP KOマウス

2型糖尿病時の骨折治癒に対するSePの影響を調べると、SeP KOマウスの方が野生型マウスよりも骨折の治りが速いことが分かった。

初代培養のマウス間葉系幹細胞を骨芽細胞に分化させ、シグナル伝達経路の変化を調べた。その結果、IGF1タンパク質添加によってリン酸化したIGF1受容体、IRS1、PI3K、PDK、AKTはSePタンパク質前処置によってリン酸化が抑制された。また、Runx2やSp7といった骨芽細胞の分化マーカーもSePタンパク質添加によってmRNA発現レベルで減少していた。一方で、初代培養骨髄マクロファージから分化させた破骨細胞にSePタンパク質を添加しても、細胞分化速度、分化マーカー、骨吸収能に変化は無かった。SeP KOマウスにおいても、卵巣を摘出し、エストロゲン欠乏による骨粗鬆症モデルを作成したが、SeP KOマウスと野生型で骨量減少の程度に違いはなかった。

IGF1受容体阻害薬溶液を含んだ浸透圧ポンプを皮下に埋め込んだ2型糖尿病状態のSeP KOマウスの血糖値は、同じ状態にした野生型のマウスよりも低かったが骨量は変わらなかった。

骨芽細胞特異的SeP受容体KOマウスでは、普通食を与えたマウスと高脂肪高シヨ糖食を与えたマウスの骨量に差はなかった。SeP受容体KO骨芽細胞にIGF1タンパク質を添加しても、IGF1シグナル伝達に変化は無かったが、SePタンパク質を前処置した後にIGF1タンパク質を添加する実験系では、野生型の骨芽細胞ではIGF1シグナルは抑制されるのに対して、SeP受容体KO骨芽細胞では、IGF1シグナルの抑制はみられなかった（図2）。

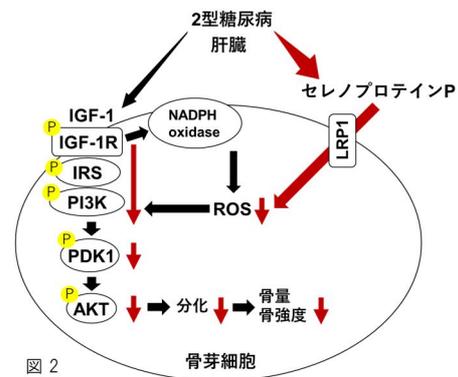


図2

血中SeP濃度が比較的高いヒト（上位では20%）では、骨量（OSI）、身長、体重、肥満指数（BMI）との間に負の相関がみられた。

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 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Li Qifang, Ishii Kiyoko, Kamoshita Kyoko, Takahashi Kenta, Abuduwaili Halimulati, Takayama Hiroaki, Galicia-Medina Cynthia M, Tanida Ryota, Oo Hein Ko, Gafiyatullina Guzel, Yao Xingyu, Abuduyimiti Tuerdiguli, Hamazaki Jun, Harada Kenichi, Murata Shigeo, Takamura Toshinari	4. 巻 -
2. 論文標題 PAC1 deficiency protects obese male mice from immobilization-induced muscle atrophy by suppressing FoxO-atrogene axis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Endocrinology	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) 10.1210/endo/bqad065	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 Abuduwaili Halimulati, Kamoshita Kyoko, Ishii Kiyoko, Takahashi Kenta, Abuduyimiti Tuerdiguli, Qifang Li, Isobe Yuki, Goto Hisanori, Nakano Yujiro, Takeshita Yumie, Takayama Hiroaki, Harada Kenichi, Takamura Toshinari	4. 巻 -
2. 論文標題 Selenoprotein P deficiency protects against immobilization-induced muscle atrophy by suppressing atrophy-related E3 ubiquitin ligases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	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) 10.1152/ajpendo.00270.2022	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, Ishii Kiyoko, Tahira Yumiko, Kikuchi Akihiro, Abuduwaili Halimulati, Tajima-Shirasaki Natsumi, Li Qifang, Takayama Hiroaki, Matsumoto Kunio, Takamura Toshinari	4. 巻 385
2. 論文標題 Insulin Suppresses Ubiquitination via the Deubiquitinating Enzyme Ubiquitin-Specific Protease 14, Independent of Proteasome Activity in H4IIEC3 Hepatocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 5~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.122.001088	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 Yao Xingyu, Takayama Hiroaki, Kamoshita Kyoko, Oo Hein Ko, Tanida Ryota, Kato Kaisei, Ishii Kiyoko, Takamura Toshinari	4. 巻 382
2. 論文標題 Cyclosporine A Downregulates Selenoprotein P Expression via a Signal Transducer and Activator of Transcription 3/Forkhead Box Protein O1 Pathway in Hepatocytes In Vitro	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 199~207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.121.000467	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 Shirasaki Takayoshi, Yamagoe Satoshi, Shimakami Tetsuro, Murai Kazuhisa, Imamura Ryu, Ishii Kiyoko, Takayama Hiroaki, Matsumoto Yukako, Tajima-Shirasaki Natsumi, Yamashita Taro, Yoshikawa Tomoki, Takimoto Kazuhiro, Kaneko Shuichi, Matsumoto Kunio, Takamura Toshinari, Honda Masao	4. 巻 13
2. 論文標題 Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is an antiviral regulator acting through the proto-oncogene MET	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-022-30879-3	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 Kamoshita Kyoko, Tsugane Hirohiko, Ishii Kiyoko, Takayama Hiroaki, Yao Xingyu, Abuduwaili Halimulati, Tanida Ryota, Taniguchi Yasumasa, Oo Hein Ko, Gafiyatullina Guzel, Kaneko Shuichi, Matsugo Seiichi, Takamura Toshinari	4. 巻 322
2. 論文標題 Lauric acid impairs insulin-induced Akt phosphorylation by upregulating <i>SELENOP</i> expression via HNF4 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 E556 ~ E568
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 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 Araki Yoshihiro, Aiba Hisaki, Yoshida Takeshi, Yamamoto Norio, Hayashi Katsuhiro, Takeuchi Akihiko, Miwa Shinji, Igarashi Kentaro, Nguyen Tuan D., Ishii Kiyoko, Nojima Takayuki, Takahashi Satoru, Murakami Hideki, Tsuchiya Hiroyuki, Hanayama Rikinari	4. 巻 11
2. 論文標題 Osteosarcoma-Derived Small Extracellular Vesicles Enhance Tumor Metastasis and Suppress Osteoclastogenesis by miR-146a-5p	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 667109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.667109	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 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, Tajima-Shirasaki Natsumi, Ishii Kiyo-aki, Shirasaki Takayoshi, Takayama Hiroaki, Abuduwaili Halimulati, Abuduyimiti Tuerdiguli, Oo Hein Ko, Yao Xingyu, Li Qifang, Galicia-Medina Cynthia M., Kaneko Shuichi, Takamura Toshinari	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Forkhead box protein O1 (FoxO1) knockdown accelerates the eicosapentaenoic acid (EPA)-mediated <i>Selenoprotein</i> 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 0
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 Penedo Marcos, Yurtsever Ayhan, Miyazawa Keisuke, Furusho Hirotooshi, Ishii Kiyoo-Aki, Fukuma Takeshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Photothermal excitation efficiency enhancement of cantilevers by electron beam deposition of amorphous carbon thin films	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74433-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 Isobe Yuki, Asakura Hiroki, Tsujiguchi Hiromasa, Kannon Takayuki, Takayama Hiroaki, Takeshita Yumie, Ishii Kiyoo-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 Takata Noboru, Ishii Kiyoo-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 Murai Kazuhisa, Honda Masao, Shirasaki Takayoshi, Shimakami Tetsuro, Omura Hitoshi, Misu Hirofumi, Kita Yuki, Takeshita Yumie, Ishii Kiyoo-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 Igawa Hirobumi, Kikuchi Akihiro, Misu Hirofumi, Ishii Kiyoko-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 Sako Saori, Niida Yo, Shima Kosuke Robert, Takeshita Yumie, Ishii Kiyoko-aki, Takamura Toshinari	4. 巻 6
2. 論文標題 A novel PHEX mutation associated with vitamin D-resistant rickets	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	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) 10.1038/s41439-019-0040-3	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 Mohri Kensuke, Misu Hirofumi, Takayama Hiroaki, Ishii Kiyoko-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1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 石井清朗
2. 発表標題 2型糖尿病時に肝臓から分泌されるセレン輸送タンパク質、Selenoprotein Pは、骨粗鬆症 および骨折リスクを増大させる
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 龍野 一郎、笠間 和典、佐々木 章、石垣 泰	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 240
3. 書名 メタボリックサージェリー Clinical Update	

〔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
---------	---------