

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08975

研究課題名（和文）連続肝生検組織を用いた非アルコール性脂肪性肝疾患の病理進展因子の同定

研究課題名（英文）Progressing factors of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) by gene analysis of serial liver biopsies.

研究代表者

竹下 有美枝 (TAKESHITA, YUMIE)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：40507042

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：HbA1c低下とインスリンの使用が独立してNAFLDの肝線維化スコアの低下に寄与していた知見から、SGLT2阻害薬と同様の血糖改善効果があるSU薬を対照薬として肝病理への影響を検討。両群ともに同等の血糖低下作用を示し、SGLT2阻害薬群でのみ肝病理スコア・肝酵素・体重が有意に低下。SGLT2阻害薬の線維化改善率は60%であり、既存の薬剤に比し高い改善率。SGLT2阻害薬群において、脂肪化スコアの減少はHbA1cおよび体重減少と、肝線維化スコアの減少はベースライン時のHbA1cおよび血糖減少と有意に関連。体重減少よりもむしろ血糖管理が肝線維化スコアの改善に寄与することを示唆していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、糖尿病治療薬が、糖尿病を改善するだけでなく、線維化を含めたNAFLDの組織像を改善させることを示した。他施設では、消化器領域で肝臓病理の研究を、代謝領域で臓器特異的インスリン感受性の研究を行なうなど、領域が分かれて研究を行なっている。本研究では、領域を統合して解析し、前向き研究で行った介入試験の症例を対象に、肝臓病理・糖代謝の変化との関連性を明らかにし、NAFLDを有する糖尿病患者の肝臓病理を改善する作用点を明らかにすることができた。

研究成果の概要（英文）：Tofogliflozin and, to a lesser degree, glimepiride significantly reduced the score of liver histology for 48 weeks in participants with liver biopsy specimen-confirmed NAFLD and type 2 diabetes, with no significant difference between the agents under a similar reduction in glucose levels. The percentage of participants in the tofogliflozin group who had an improvement in the fibrosis stage after 48 weeks in this trial was 60%. The tofogliflozin-mediated improvement in the fibrosis stage in the current study is greater than that of past reported treatment. The reduction in steatosis scores was significantly associated with the tofogliflozin-mediated reduction in HbA1c and weight. On the other hand, reduction in fibrosis scores was significantly associated with HbA1c at baseline and the tofogliflozin-mediated glycemic control but not the weight reduction. These findings suggest that glycemic control, rather than weight reduction, contributes to liver fibrosis alleviation.

研究分野：内分泌・代謝内科

キーワード：非アルコール性脂肪性肝疾患

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は肝硬変と肝がんの主要な原因疾患であり、全世界的に脅威となりつつある。NAFLD は同様の肝組織学的変化を示すものの、その背景には糖尿病、脂質異常症、高血圧、肥満症など代謝疾患を有しており、NAFLD から非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)、肝硬変、肝がんへの進展には複雑な病態が関与していると考えられている。申請者も協力した厚生労働省 NASH 研究・岡上班では、NASH は非糖尿病患者に比して男性の糖尿病患者において高率であった。糖尿病の患者数は多く、今後も増加が予想される糖尿病を背景とする NAFLD の進展を阻止することが重要である。とりわけ糖尿病合併症例は、肝がん発生リスクをハザード比 2.16 倍に高めることが知られており (Gastroenterology 126:460-468, 2004)、糖尿病患者から肝硬変および肝がんへの進展を阻止することが課題となっている。

これまでの研究から、NAFLD はインスリン抵抗性を介して糖代謝を攪乱する一方、糖代謝異常そのものも NAFLD を促進することが知られている。申請者は、2 型糖尿病を有する NAFLD 患者における肝線維化の自然歴を追跡し、糖尿病治療との関連を解析した (Diabetes Care 33:284-286, 2010)。平均観察期間 3.0 ± 2.1 年間に於いて肝線維化は 12 人 (31%、FL:NASH 3:9) で改善した。線維化改善例は初回肝生検時の AST および HbA1c 低下量が有意に高値であった。一方で、BMI やインスリン抵抗性・感受性マーカーである HOMA-1R、QUICKI、筋インスリン抵抗性、肝インスリン抵抗性はいずれも線維化進展と相関しなかった。重回帰分析により年齢・性・BMI で補正すると、HbA1c のみが肝線維化進展の予測因子であった。さらに各種治療法を Cox 比例ハザードモデルで解析した結果、インスリン治療が肝線維化を改善する独立した予知因子であった。このように、申請者は糖尿病を背景とする NAFLD の進展には糖尿病の治療が密接に関連すること、治療法によって効果が異なる可能性を示した。2 型糖尿病の治療には食事・運動療法、インスリン、DPP4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、メトフォルミンなどがある。上記の結果は治療法の違いと NAFLD の病態進展との関係を明らかにする必要があることを示していた。

2. 研究の目的

本研究は、糖尿病を有する NAFLD 患者の連続肝生検組織と末梢血を用いて、NAFLD の病理学的所見、発現遺伝子と糖尿病の病態とを経時的に解析する。そこに関わる、あるいは変動する因子 (群) を明らかにし、同時に NAFLD 進展を示すバイオマーカーの探索を行う。さらに、臨床材料を用いて糖尿病治療による病理および糖代謝の変化を解析するとともに、バイオマーカーの検証を行う。これによって、糖尿病を背景とする NAFLD の進展阻止に資する基盤研究を行う。

3. 研究の方法

縦断的観察研究 (肥満の軽度な日本人 NAFLD の自然歴と肝病理像推移と関連する糖尿病病態研究)

1998 年以降に臨床的に NAFLD と診断され、2 回以上の連続肝生検を施行した患者 118 名における延べ 342 回の肝生検サンプルを HE 染色、鍍銀染色、アザン染色し、肝脂肪化、炎症、線維化等の病理像を Matteoni 分類および Brunt 分類に従ってスコア化する。独立した 2 名の病理学者によって、上記の肝生検病理像を評価する。混合モデルを用いて、NAFLD 肝病理の時間的・組織学的自然歴を明らかにする。さらに、HbA1c、血液生化学データ、インスリン分泌能、人工膵臓を用いた高インスリン血症下正常血糖クランプ試験で求めた臓器特異的インスリン抵抗性、核

磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) とインピーダンス法で求めた臓器特異的細胞内脂肪蓄積、血中ヘパトカインレベル、糖尿病治療を含む臨床データと肝病理像推移との関連性を明らかにする。

介入研究 (血糖降下療法が NASH 病理に及ぼす効果の検証研究)

NAFLD 有する 2 型糖尿病患者に、同等に A1c を低下させながら、インスリン値を低下させる SGLT2 阻害薬及び上昇させスルホニル尿素を 52 週間投薬し、治療前後に肝生検を施行し肝脂肪化、炎症、線維化をスコア化し、人工臓器を含む各種代謝マ-カ-の測定を行う。薬剤間の肝臓病理および代謝の相違を明らかにする。

4 . 研究成果

縦断的観察研究

初回肝生検時、NAFLD 26 名、NASH 92 名であった。平均 BMI 28.8 ± 5.6 kg/m²、HbA1c 7.6 ± 2.0 %。2 型糖尿病、脂質異常症、高血圧症の罹患率は、各々 73%、45%、73%であった。肝病理初見の中でも NAFLD 患者の予後を最も規定する肝線維化の進展に寄与する因子について検討した。傾向分析では、初回肝生検時の FIB4 index とその構成要素である年齢、AST、ALT、血小板数が、最終肝生検サンプルの肝線維化スコアと関連した。一般化線形混合モデル解析では、糖尿病群で、HbA1c 値の増加が線維化 (0.17 [0.009 - 0.326]; $P = 0.038$) の進展と相関したが、BMI の増加は傾向にとどまった。肝線維化進展と関連して変動する肝酵素は、非糖尿病群では AST 値と ALT 値、糖尿病群では GTP 値と、糖尿病合併の有無で異なっていた。すなわち、NAFLD 患者では、糖尿病合併の有無により肝病理進展への寄与因子は異なる。糖尿病群では、HbA1c 値の上昇が線維化進展と関連する。この知見は、糖尿病を合併する NAFLD 患者では、高血糖そのものが治療標的となることを示唆する。そこで、この治験をもとに、糖尿病を合併する NAFLD 患者を対象として、血糖降下療法が NASH 病理に及ぼす効果を検証する臨床介入研究を行った。

介入研究

主要評価項目は、Brunt 分類による肝病理スコアが 1P での改善した割合とした。既存の薬剤での肝病理の結果を基にサンプルサイズを 40 症例と算出した。SGLT2 阻害薬 (SG) 群は Steatosis、Ballooning、Inflammation、Fibrosis とすべての肝病理のスコア - が各々 65、55、50、60% と有意に改善した。一方、スルホニル尿素 (SU) 群は、Ballooning のスコアのみが有意に 25% 改善したのみであった。SG 群の Fibrosis の改善率が、これまでの既存の報告に比し 60% と非常に高いが、この改善率はグリメピリドと比較すると統計学的有意差はなし。両群ともに、空腹時血糖および HbA1c 値は同等に有意に低下した。SG 群の BMI および体脂肪量は、SU 群に比し有意に低下した。SG 群でのみ肝酵素は有意に低下した。収縮期血圧・脂質・酸化ストレスマ-カ-・サイトカインは SG 群で変化せず。各群の肝病理に与える予知因子を解析したところ、SG 群で肝脂肪化が改善するのは、血糖改善あるいは体重減少例であり、肝線維化が改善するのは、SGLT2 阻害薬服用前の血糖管理不良な症例や SGLT2 阻害薬を服用して血糖が改善した症例であった。一方、SU 薬を服用して肝脂肪化が改善するのは、血糖が改善した症例であり、肝線維化が改善する因子は、SU 薬を服用したとき明らかではなかった。肝病理が進展する因子は薬剤間で異なることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 22件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Takeshita Y, Tanaka T, Takayama H, Kita Y, Goto H, Nakano Y, Saito Y, Takamura T. | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Circulating selenoprotein P levels predict glucose-lowering and insulinotropic effects of metformin, but not alogliptin: A post-hoc analysis. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 J Diabetes Investig. | 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Takeshita Y, Honda M, Harada K, Kita Y, Takata N, Tsujiguchi H, Tanaka T, Goto H, Nakano Y, Iida N, Arai K, Yamashita T, Mizukoshi E, Nakamura H, Kaneko S, Takamura T. | 4. 巻 45 |
| 2. 論文標題 Comparison of Tofogliflozin and Glimepiride Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Participants With Type 2 Diabetes: A Randomized, 48-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Diabetes Care. | 6. 最初と最後の頁 2064-2075 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc21-2049. | 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 Nomura C, Nakano Y, Tanaka T, Shima KR, Kometani M, Kanamori T, Ikeda H, Takeshita Y, Yoneda T, Takamura T. | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 Somatostatin Receptor-negative and Fluorodeoxyglucose-positron Emission Tomography-positive Lung Neuroendocrine Tumor G1 Exhibiting Cyclic Cushing's Syndrome. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Intern Med. | 6. 最初と最後の頁 3693-3698 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9238-21. | 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 SM, Oo HK, Takayama H, Ishii KA, Takeshita Y, Goto H, Nakano Y, Kohno S, Takahashi C, Nakamura H, Saito Y, Matsushita M, Okamatsu-Ogura Y, Saito M, Takamura T. | 4. 巻 110566 |
| 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 Rep. | 6. 最初と最後の頁 1-19 |
| 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 Takeshita Y, Teramura C, Kamoshita K, Takayama H, Nakagawa H, Enyama Y, Ishii KA, Tanaka T, Goto H, Nakano Y, Osada S, Tanaka Y, Tokuyama K, Takamura T. | 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 2022年 |
| 3. 雑誌名 J Diabetes Investig. | 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 Kasahara T, Tsujiguchi H, Takeshita Y, Hara A, Suzuki K, Narukawa N, Hayashi K, Miyagi M, Asai A, Yamada Y, Nakamura H, Suzuki F, Pham KO, Hamagishi T, Nakamura M, Shibata A, Shimizu Y, Nguyen TTT, Miyagi S, Kambayashi Y, Kannon T, Tajima A, Tsuboi H, Konoshita T, Takamura T, Nakamura H. | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 A retrospective cohort study on the association between poor sleep quality in junior high school students and high hemoglobin A1c level in early adults with higher body mass index values | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Endocr Disord. | 6. 最初と最後の頁 1-9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-022-00951-6. | 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 Handa M, Kato S, Sakurai G, Yabe T, Demura S, Takeshita Y, Kanamori T, Nakano Y, Shinmura K, Yokogawa N, Kashihara N, Yahata T, Takamura T, Tsuchiya H. | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 The Prevalence of Locomotive Syndrome and its Associated Factors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Mod Rheumatol. | 6. 最初と最後の頁 422-427 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac004. | 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 Hayashi T, Takeshita Y, Hutin YJ, Harmanci H, Easterbrook P, Hess S, van Holten J, Oru EO, Kaneko S, Yurdaydin C, Bulterys M. | 4. 巻 79 |
| 2. 論文標題 The global hepatitis delta virus (HDV) epidemic: what gaps to address in order to mount a public health response? | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Arch Public Health. | 6. 最初と最後の頁 180-190 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13690-021-00693-2. | 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 Sakai Y, Nasti A, Takeshita Y, Okumura M, Kitajima S, Honda M, Wada T, Nakamura S, Takamura T, Tamura T, Matsubara K, Kaneko S. | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Eight-year longitudinal study of whole blood gene expression profiles in individuals undergoing long-term medical follow-up. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Sci Rep. | 6. 最初と最後の頁 16564-16574 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96078-0. | 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 Kawaguchi K, Sakai Y, Terashima T, Shimode T, Seki A, Orita N, Takeshita Y, Shimakami T, Takatori H, Arai K, Kitamura K, Yamashita T, Yamashita T, Takamura M, Mizukoshi E, Takamura T, Honda M, Wada T, Kaneko S. | 4. 巻 100 |
| 2. 論文標題 Decline in serum albumin concentration is a predictor of serious events in nonalcoholic fatty liver disease. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Medicine (Baltimore). | 6. 最初と最後の頁 e26835-26842 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000026835. | 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 Enyama Y, Takeshita Y, Tanaka T, Sako S, Kanamori T, Takamura T. | 4. 巻 68 |
| 2. 論文標題 Distinct effects of carbohydrate ingestion timing on glucose fluctuation and energy metabolism in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Endocr J. | 6. 最初と最後の頁 1225-1236 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0623. | 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 Yoshiki K, Sasagawa Y, Shimojima M, Takeshita Y, Takata S, Hayashi Y, Takamura T, Tachibana O, Nakada M. | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Thyrotropin-secreting pituitary adenomas induce left atrial enlargement with subclinical atrial fibrillation: an echocardiographic study. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Pituitary. | 6. 最初と最後の頁 778-786 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11102-021-01154-3. | 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 Asano S, Sako S, Funasaki Y, Takeshita Y, Niida Y, Takamura T. | 4. 巻 68 |
| 2. 論文標題 A mosaic mutation of phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (PHEX) in X-linked hypophosphatemic rickets with mild bone phenotypes. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Endocr J. | 6. 最初と最後の頁 1135-1141 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0809. | 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 Takeshita Y, Tanaka T, Wakakuri H, Kita Y, Kanamori T, Takamura T. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Metabolic and sympathovagal effects of bolus insulin glulisine versus basal insulin glargine therapy in people with type 2 diabetes: A randomized controlled study. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 J Diabetes Investig. | 6. 最初と最後の頁 1193-1201 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13471. | 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 Y, Asakura H, Tsujiguchi H, Kannon T, Takayama H, Takeshita Y, Ishii KA, Kanamori T, Hara A, Yamashita T, Tajima A, Kaneko S, Nakamura H, Takamura T. | 4. 巻 22 |
| 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 Front Nutr.22;8:633703 | 6. 最初と最後の頁 633703-633716 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2021 | 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 N, Ishii KA, Takayama H, Nagashimada M, Kamoshita K, Tanaka T, Kikuchi A, Takeshita Y, Matsumoto Y, Ota T, Yamamoto Y, Yamagoe S, Seki A, Sakai Y, Kaneko S, Takamura T. | 4. 巻 12 |
| 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 Sci Rep. | 6. 最初と最後の頁 555-565 |
| 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 Takeshita Y, Kanamori T, Tanaka T, Kaikoi Y, Kita Y, Takata N, Iida N, Arai K, Yamashita T, Harada K, Gabata T, Nakamura H, Kaneko S, Takamura T. | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Study Protocol for Pleiotropic Effects and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Versus Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Diabetes Ther. | 6. 最初と最後の頁 549-560 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-020-00762-9. | 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 Takeshita Y, Kanamori T, Tanaka T, Kaikoi Y, Kita Y, Takata N, Iida N, Arai K, Yamashita T, Harada K, Gabata T, Nakamura H, Kaneko S, Takamura T. | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Study Protocol for Pleiotropic Effects and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Versus Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Diabetes Ther. | 6. 最初と最後の頁 549-560 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-020-00762-9 | 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 Murai K, Honda M, Shirasaki T, Shimakami T, Omura H, Misu H, Kita Y, Takeshita Y, Ishii KA, Takamura T, Urabe T, Shimizu R, Okada H, Yamashita T, Sakai Y, Kaneko S. | 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 588-301 |
| 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Sako S, Niida Y, Shima KR, Takeshita Y, Ishii KA, Takamura T. | 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 Hum Genome Var. | 6. 最初と最後の頁 9-12 |
| 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 K, Misu H, Takayama H, Ishii KA, Kikuchi A, Lan F, Enyama Y, Takeshita Y, Saito Y, Kaneko S, Takamura T. | 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 Biol Pharm Bull. | 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Takeshita Y, Kita Y, Kato KI, Kanamori T, Misu H, Kaneko S, Takamura T. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Effects of metformin and alogliptin on body composition in people with type 2 diabetes. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 J Diabetes Investig. | 6. 最初と最後の頁 723-730 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12920 | 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42件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yumie Takeshita, Masao Honda, Yuki Kita, Shuichi Kaneko, Toshinari Takamura. |
| 2. 発表標題 Effects of Tofogliflozin and Glimpiride in Liver Histology on Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Type 2 Diabetes. |
| 3. 学会等名 APASL Taiwan 2023 (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yumie Takeshita, Masao Honda, Yuki Kita, Miki Okumura, Shuichi Kaneko, Toshinari Takamura |
| 2. 発表標題 Comparison of tofogliflozin and glimepiride effects on type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease |
| 3. 学会等名 IDF 2022 Lisbon (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山本 怜奈、竹下 有美枝、喜多 裕樹、田中 健雄、後藤 久典、中野 雄二郎、篁 俊成 |
| 2. 発表標題 肝の脂肪化におよぼすゲノム-環境相互作用 |
| 3. 学会等名 第96回 日本糖尿病学会中部地方会（富山） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀地 萌香、得能 翔太、小西 正剛、後藤 久典、田中 健雄、青野 大輔、中野 雄二郎、米谷 充弘、竹下 有美枝、米田 隆、篁 俊成 |
| 2. 発表標題 病態の鑑別に難渋した著しい低ナトリウム血症 |
| 3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝Update（東京） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 後藤 大祐、中野 雄二郎、永井 幸輔、杉下 康裕、小西 正剛、後藤 久典、米谷 充弘、本江 駿人、島 考佑、経田 克則、竹下 有美枝、米田 隆、篁 俊成 |
| 2. 発表標題 副腎皮質癌との鑑別に難渋した副腎原発悪性リンパ腫の一例 |
| 3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝Update（東京） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 西村 康平、中野 雄二郎、杉下 康裕、小西 正剛、後藤 久典、米谷 充弘、竹下 有美枝、米田 隆、篁 俊成 |
| 2. 発表標題 複数の供血枝により局在診断に苦慮したインスリノーマの一例 |
| 3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝Update（東京） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yumie Takeshita, Masao Honda, Yuki Kita, Shuichi Kaneko, Toshinari Takamura |
| 2. 発表標題 Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor versus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease |
| 3. 学会等名 EASL NAFLD summit 2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 矢部 拓哉, 櫻井 吾郎, 吉田 信也, 木下 淳, 島田 麻里, 竹下 有美枝, 八幡 徹太郎, 森山 秀樹, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術後1年の減量効果と身体機能との関連 |
| 3. 学会等名 第40回日本肥満学会(東京) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 杉下 康裕, 中野 雄二郎, 魚谷 雄太郎, 得能 翔太, 小西 正剛, 米谷 充弘, 金森 岳広, 竹下 有美枝, 米田 隆, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 末梢カルシウム負荷試験が診断に有用であった膵インスリノーマの1例 |
| 3. 学会等名 第96回日本糖尿病学会中部地方会(三重) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 魚谷 雄太郎, 後藤 久典, 米谷 充弘, 中野 雄二郎, 竹下 有美枝, 米田 隆, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 原発不明の異所性ACTH産生腫瘍の局在判定にソマトスタチン受容体シンチグラフィが有用であった一例 |
| 3. 学会等名 第21回 日本内分泌学会北陸支部学術集会(福井) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中野 雄二郎, 後藤 久典, 田中 健雄, 青野 大輔, 米谷 充弘, 竹下 有美枝, 米田 隆, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 特発性アルドステロン症と肥満症をつなぐ血中マイクロRNAの探索 |
| 3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総（別府） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 永井 幸輔, 小西 正剛, 堀地 萌香, 米澤 淳, 後藤 久典, 中野 雄二郎, 米谷 充弘, 岡崎 充善, 荒井 邦明, 渡邊 淳, 池田 博子, 竹下 有美枝, 米田 隆, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 MEN1遺伝子新規パリアントによる多系統ホルモン産生腫瘍NETの家系 |
| 3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会（別府） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 後藤 久典, 山本 靖彦, 中野 雄二郎, 竹下 有美枝, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 糖尿病臨床研修から研究に向けて：非アルコール性脂肪肝炎の新規病態解明 |
| 3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会総会（神戸） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 竹下有美枝、本多政夫、喜多裕樹、田中健雄、後藤久典、中野雄二郎、金子周一、篁俊成 |
| 2. 発表標題 2型糖尿病患者に合併した非アルコール性脂肪性肝疾患に関するSGLT2阻害薬とSU薬のランダム化比較試験 |
| 3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会総会（神戸） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山本 怜奈, 竹下 有美枝, 喜多 裕樹, 田中 健雄, 後藤 久典, 中野 雄二郎, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 ヒト肝脂肪化におよぼすAPOC3変異と脂質摂取間の相互作用 |
| 3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会総会(神戸) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 杉下 康裕, 後藤 久典, 中野 雄二郎, 魚谷 雄太郎, 得能 翔太, 小西 正剛, 米谷 充弘, 竹下 有美枝, 米田 隆, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 インスリンノーマにおける末梢カルシウム負荷試験の臨床的意義とラ氏島の生物学における意義 |
| 3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会総会(神戸) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 磯部優希, Abuduwaili Halimulati, 鴨下 恭子, 谷田 亮太, 高山 博昭, 後藤 久典, 中野 雄二郎, 竹下 有美枝, 石井 清明, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 糖尿病関連セレノプロテインPのヒト血中レベルは下肢サルコペニアと関連する |
| 3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会総会(神戸) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中野 雄二郎, 後藤 久典, 田中 健雄, 青野 大輔, 米谷 充弘, 竹下 有美枝, 米田 隆, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 特発性アルドステロン症と肥満症をつなぐ血中マイクロRNAの探索 |
| 3. 学会等名 第119回日本内科学会総会(京都) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 後藤 大祐, 中野 雄二郎, 永井 幸輔, 杉下 康裕, 小西 正剛, 後藤 久典, 米谷 充弘, 本江 駿人, 島 考佑, 経田 克則, 竹下 有美枝, 米田 隆, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 副腎皮質癌との鑑別に難渋した副腎原発悪性リンパ腫の一例 |
| 3. 学会等名 医学生・研修医・専攻医の日本内科学会ことはじめ2022(京都) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 西村 康平, 中野 雄二郎, 杉下 康裕, 小西 正剛, 後藤 久典, 米谷 充弘, 竹下 有美枝, 米田 隆, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 複数の供血枝により局在診断に苦慮したインスリノーマの一例 |
| 3. 学会等名 医学生・研修医・専攻医の日本内科学会ことはじめ2022(京都) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 迫 佐央理, 竹下 有美枝, 安藤 仁, 金子 周一, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 肝臓と糖尿病のクロストーク-分泌因子, 腸内細菌叢, 臓器相関 連続肝生検研究からみたNAFLD病理進展におよぼす糖尿病の意義 |
| 3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 迫 佐央理, 竹下 有美枝, 安藤 仁, 金森 岳広, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 連続肝生検組織を用いた非アルコール性脂肪性肝疾患の病理進展因子の同定 |
| 3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 朝倉 大貴, 竹下 有美枝, 高山 浩昭, 石井 清朗, 中村 裕之, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 ヘパトカインLECT2のヒト血中レベルと関連し、BMIと交互作用する因子 |
| 3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田中 健雄, 金森 岳広, 竹下 有美枝, 石井 清朗, 松井 茂之, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 メトホルミンの血糖降下予知遺伝子の同定と機能解析 |
| 3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 船崎 友馨, 中野 雄二郎, 東 夏成, 小西 正剛, 金森 岳広, 竹下 有美枝, 米田 隆, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 コーンスターチ頻回食およびガラクトース・フルクトース制限により高乳酸血症、高ケトン血症を軽減しえた1a型糖原病の1症例 |
| 3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 鎧高彩夏, 小西正剛, 吉倉昌平, 遠藤一平, 中野雄二郎, 金森岳広, 米谷充弘, 唐島成宙, 竹下有美枝, 絹谷清剛, 吉崎智一, 米田隆, 篁俊成 |
| 2. 発表標題 局在診断に苦慮したPTH著明高値を呈する副甲状腺嚢胞の一例 |
| 3. 学会等名 日本内分泌学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 鎧高彩夏, 小西正剛, 大島梓, 中野雄二郎, 金森岳広, 竹下有美枝, 岡島道子, 米田隆, 塩谷真由美, 堀川幸男, 篁俊成 |
| 2. 発表標題 濃厚な若年発症糖尿病MODY10の一家系 |
| 3. 学会等名 糖尿病学会地方会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 永井 幸輔, 中野 雄二郎, 杉下 康裕, 野村 千晶, 小西 正剛, 米谷 充弘, 金森 岳広, 池田 博子, 野原 隆弘, 竹下 有美枝, 米田 隆, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 発熱と肝機能障害を契機に診断したIL-6産生褐色細胞腫の一例 |
| 3. 学会等名 日本内分泌学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 浅野 高博, 青野 大輔, 小西 正剛, 米谷 充弘, 中野 雄二郎, 金森 岳広, 竹下 有美枝, 野原 隆弘, 米田 隆, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 5年間著変なく、その後に増大傾向を示した副腎皮質癌の1例 |
| 3. 学会等名 日本内分泌学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小倉 央行, 船崎 友馨, 曾根 涉, 土田 航平, 堀越 慶輔, 大島 恵, 佐藤 晃一, 中川 詩織, 山村 雄太, 山本 康隆, 宮川 太郎, 北島 信治, 遠山 直志, 原 章規, 竹下 有美枝, 岩田 恭宜, 坂井 宣彦, 清水 美保, 篁 俊成, 和田 隆志 |
| 2. 発表標題 治療抵抗性の甲状腺クリーゼに対し、単純血漿交換療法が有効であった1例 |
| 3. 学会等名 日本アフェレンス学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 得能翔太, 築田紗矢, 東夏成, 船崎友馨, 後藤久典, 小西正剛, 中野雄二郎, 金森岳広, 笹川泰生, 竹下有美枝, 米田隆, 篁俊成 |
| 2. 発表標題 複数回の経鼻的内視鏡腫瘍摘出術後に寛解を認めたクッシング病の1症例 |
| 3. 学会等名 日本内分泌学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yumie Takeshita, Yuki Kita, Toshinari Takamura. |
| 2. 発表標題 Pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter 2 Inhibitor versus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. |
| 3. 学会等名 EASD2020 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 竹下有美枝 篁俊成 |
| 2. 発表標題 Bolus vs. Basal インスリン療法が2型糖尿病患者の自律神経活動に及ぼす作用：2つのランダム化比較試験 |
| 3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会・第26回日本糖尿病眼学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 竹下 有美枝, 海古井 由佳, 田中 健雄, 金森 岳広, 喜多 裕樹, 米田 隆, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝を合併した2型糖尿病患者に対するSGLT-2阻害薬とSU薬ランダム比較試験 (中間解析) |
| 3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yumie Takeshita, Yuki Kita, Toshinari Takamura |
| 2. 発表標題 Pleiotropic effects of metformin or alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes |
| 3. 学会等名 IDF Congress 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 竹下有美枝, 喜多 裕樹, 田中 健雄, 金森 岳広, 御簾博文, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 「GLP-1 First」療法vs. 「Insulin-GLP-1 Relay」療法のランダム化並行群間比較試験 |
| 3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 竹下 有美枝、喜多 裕樹、田中 健雄、金森 岳広、御簾 博文、篁 俊成 |
| 2. 発表標題 トホグリフロジン12ヶ月の連続肝生検アウトカム |
| 3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 迫 佐央理, 竹下有美枝, 安藤 仁, 御簾 博文, 辻口 博聖, 中村 裕之, 原田 憲一, 金子 周一, 篁 俊成 |
| 2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の連続肝生検realworld data: 高血糖の肝線維化への寄与 |
| 3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中田 晶子 , 竹下有美枝 , 高道小百合, 中出 祐介, 大江 宏康, 酒井 佳夫, 篁 俊成, 和田 隆志 |
| 2. 発表標題 前向き薬剤介入試験における血管内皮機能と臨床検査データの関連 |
| 3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 寺村千里, 竹下有美枝, 高山浩昭 , 海古井由佳, 田中健雄, 金森岳広, 篁俊成 |
| 2. 発表標題 EPA製剤が2型糖尿病患者の血中セレノプロテインP濃度と臓器特異的インスリン感受性に及ぼす効果 |
| 3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鴨下恭子, 石井清明, 田島奈津美, 白崎尚芳, 高山浩昭, 竹下有美枝, 金子周一, 篁俊成 |
| 2. 発表標題 インスリン抵抗性や運動抵抗性を惹起するセレノプロテインPに対するEPAの制御機構 |
| 3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 鴨下恭子, 石井清明, 寺村千里, 高山浩昭, 田中健雄, 金森岳広, 米田隆, 竹下有美枝, 篁俊成 |
| 2. 発表標題 肝臓由来ホルモン selenoprotein P の脂肪酸による発現制御機構: 培養肝細胞とヒトでの検討 |
| 3. 学会等名 第19回日本内分泌学会北陸支部学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計5件

| | |
|--------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 竹下有美枝 篁俊成 | 4. 発行年 2024年 |
| 2. 出版社 医学のあゆみ 医歯薬出版株式会社 | 5. 総ページ数 64 |
| 3. 書名 GLP-1受容体作動薬・GIP/GLP-1受容体作動薬 | |

| | |
|------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 竹下有美枝 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 Medical View Point | 5. 総ページ数 10 |
| 3. 書名 糖尿病とNAFLD/NASH | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 竹下有美枝 篁俊成 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 710 |
| 3. 書名 専門医のための消化器病学 第3版 Topics 肝臓と糖尿病治療薬 | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 竹下有美枝 篁俊成 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 中外医学社 | 5. 総ページ数 190 |
| 3. 書名 ひと味違うSGLT2阻害薬の使い方 SGLT2阻害薬が摂食・エネルギー代謝に与える影響 | |

| | |
|------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 竹下有美枝 篁俊成 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 南江堂 | 5. 総ページ数 337 |
| 3. 書名 糖尿病 最新の治療 2019-2021 | |

〔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 |
|---------|---------|
|---------|---------|