

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11654

研究課題名（和文）新規なインスリン抵抗性増悪因子XORの生理的・病態生理的役割の解明

研究課題名（英文）Novel Physiological and Pathophysiological Roles of XOR in Insulin Resistance

研究代表者

佐藤 博亮（Sato, Hiroaki）

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：20323595

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：高尿酸血症とインスリン抵抗性との間に正の相関を示すことが多くの観察研究で報告されているが因果関係は不明である。本研究では尿酸の産生に重要な酵素であるXORに着目し、XOR阻害薬フェブキソスタットを用いてXORがインスリン抵抗性に及ぼす影響を検討した。XOR阻害薬は、末梢組織でのインスリン感受性を有意に増加させたが、肝臓でのインスリン感受性には有意な変化を認めなかった。XOR阻害薬は骨格筋のXORを直接抑制することによりインスリン感受性を増強することを解明した。以上より、XORは尿酸産生に関与するばかりではなく、骨格筋でのインスリン抵抗性の病態にも深く関与している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

本研究では、XORは尿酸産生に関与するばかりでなく、骨格筋でのインスリン抵抗性の病態にも深く関与していることを明らかにした。本研究の成果により、骨格筋におけるXORとインスリン抵抗性との関連が解明され、インスリン抵抗性の新たな発症機序の解明につながると期待される。さらに今後ますます重要と考えられるインスリン抵抗性の治療薬の開発につながると期待される。

研究成果の概要（英文）：Many observational studies have reported a positive correlation between hyperuricemia and insulin resistance, but the causal relationship is unknown. In this study, we focused on XOR, an enzyme important in the production of uric acid, and investigated the effect of XOR on insulin resistance using the XOR inhibitor febuxostat; XOR inhibitors significantly increased insulin sensitivity in peripheral tissues but did not significantly alter insulin sensitivity in the liver. We elucidated that XOR inhibitors enhance insulin sensitivity by directly inhibiting XOR in skeletal muscle. These results suggest that XOR is not only involved in uric acid production but may also be closely related to the pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle.

研究分野：代謝・内分泌学

キーワード：XOR 糖尿病 インスリン抵抗性

1. 研究開始当初の背景

インスリン抵抗性は、2型糖尿病の病態において重要な役割を果たすことが知られている。インスリン抵抗性の病態は内臓脂肪肥満と深く関連しているが、内臓脂肪肥満ばかりでなく、肝臓や筋肉などに脂肪が蓄積する異所性脂肪やサルコペニアなどの筋肉量の低下でもインスリン抵抗性を引き起こすことが報告されており、インスリン抵抗性の病態は多様である。

高尿酸血症はインスリン抵抗性や肥満との間に正の相関を示すことが古くから観察研究で報告されているが、因果関係は十分に解明されていない。肥満者の高尿酸血症は、内臓脂肪の増加やインスリン抵抗性増悪に伴い腎臓での尿酸の排泄を低下させることにより引き起こされることが報告されている。

キサントキサンオキシドレダクターゼ (XOR) は、ヒポキサントキサンからキサントキサン、そして尿酸への変換を触媒する律速酵素である。XOR は脂肪組織や肝臓に多く発現しており、さらに肥満に関連したインスリン抵抗性では尿酸産生が増加することが知られている。ラットにおいて、高フルクトース食は高尿酸血症のみならず、体重増加、高インスリン血症、高トリグリセリド血症を誘発することが知られているが、これらの代謝変化は、アロプリノールまたは尿酸降下剤で血清尿酸値を下げることで抑制される。フェブキソスタットでも同様の結果が得られ、食事誘発性メタボリックシンドロームのラットおよびマウスにおいて、尿酸の血清レベルを正常化し、高血圧、高インスリン血症、高トリグリセリド血症を緩和させる。さらに、XOR 阻害剤は、インスリン抵抗性だけでなく、食事誘発性脂肪肝炎をマウスで減弱させる。しかし、糖尿病や心血管イベントを引き起こす病態の一つであるインスリン抵抗性における XOR の役割は不明であり、XOR 阻害がインスリン感受性を増強するメカニズムも完全には解明されていない。

2. 研究の目的

本研究では、フェブキソスタットによる XOR 抑制が *in vivo* および *in vitro* のインスリン感受性に及ぼす影響とそのメカニズムについて検討することを目的とした。

3. 研究の方法

In vivo の実験は、6週齢、雄、Wistar ラットをフェブキソスタット添加または無添加の高脂肪餌 (60%) で4週間飼育後、高インスリン正常血糖クランプ検査にてインスリン感受性を評価した。正常血糖高インスリンクランプ検査を行なう1週間前に、右総頸静脈に2本マイクロカテーテル(インスリン注入用とグルコース注入用)、内頸動脈に1本マイクロカテーテル(採血用)を挿入し、十分に回復したラットのみをクランプ検査に使用した。クランプ検査後に採取した肝臓、骨格筋、脂肪組織を用いて、インスリンシグナルをウエスタンブロット解析および RT-PCR 解析にて検討した。肝臓組織に対しては Oil Red O 染色法を行い、肝臓での脂肪沈着を評価した。*In vitro* の実験は、分化誘導した C2C12 細胞を用いて、インスリンシグナルをウエスタンブロットングにて解析した。

4. 研究成果

(1) 高脂肪食負荷状態でのフェブキソスタット投与による影響

4週間のフェブキソスタット投与は、対照群と比較して体重および1日平均摂餌量に有意な差は認めなかった。血漿尿酸値は、フェブキソスタット群が対照群に比べ21% ($P < 0.05$) 有意に低下した。空腹時血糖値、インスリン、アディポネクチン、トリグリセリド、遊離脂肪酸は有意な変化は認められなかった。

(2) 高脂肪食負荷ラットのインスリン感受性に対するフェブキソスタットの影響

インスリン感受性に対するフェブキソスタットの影響を調べるために、正常血糖高インスリンクランプ検査にてインスリン感受性を評価した。クランプ検査はインスリン注入速度 25 mU/kg/min で実施した。全身のインスリン感受性を示す Glucose infusion rate (GIR) は、フェブキソスタット群 (43.3 ± 1.5 mg/kg/min) が対照群 (38.8 ± 1.1 mg/kg/min) に比べ10%有意に増加し ($P < 0.05$)、フェブキソスタットは全身のインスリン抵抗性を改善するが示唆された。末梢組織でのインスリン感受性を示す insulin stimulated GDR (IS-GDR) は、対照群 (29.7 ± 1.0 mg/kg/min) よりもフェブキソスタット群 (34.8 ± 1.5 mg/kg/min) で17%増加した ($P < 0.05$)。IS-GDR の大部分は骨格筋が占めていることを考えると、この結果はフェブキソスタットが骨格筋のインスリン抵抗性を改善することを示唆している。一方、空腹時の Hepatic glucose output (HGO) 値には2群間に有意な差を認めなかった (フェブキソスタット群: 8.6 ± 0.1 mg/kg/min、対照群: 9.1 ± 0.4 mg/kg/min; $P = 0.29$)。HGO のインスリン抑制効果にも2群間に有意な差を認めなかった (フェブキソスタット群: 6.7 ± 0.8 mg/kg/min、対照群: 5.3 ± 0.7 mg/kg/min; $P = 0.20$)。これらの結果は、フェブキソスタットは肝臓でのインスリン抵抗性に影響を与えないことが示唆された。

(3) 高脂肪食ラットの骨格筋、肝臓および脂肪組織における AKT および AMPK のリン酸化に

対するフェブキソスタットの影響

フェブキソスタットによるインスリン感受性の改善のメカニズムを調べるために、我々は、正常血糖高インスリンクランプ検査終了時に大腿四頭筋、精巣上脂肪および肝臓の組織を採取した。ウエスタンブロッティングにより AKT (Ser473) と AMPK (Thr172) のリン酸化を測定した。対照群と比較して、フェブキソスタット群の骨格筋では、インスリン刺激による AKT の Ser473 でのリン酸化は 92% 増加したが (フェブキソスタット群: 1.92 ± 0.17 , 対照群: 1.00 ± 0.10 ; $P < 0.01$)、肝臓または脂肪組織では 2 群間に有意差は認められなかった。さらに、フェブキソスタット群の骨格筋では、Thr172 における AMPK のリン酸化が対照群に比べて 43% 増加した (フェブキソスタット群: 1.43 ± 0.03 , 対照群: 1.00 ± 0.13 , $P < 0.01$)。一方、肝臓および脂肪組織では、AMPK のリン酸化は、対照群とフェブキソスタット群との間に有意差を認めなかった。これらの結果は、正常血糖高インスリンクランプ検査の結果と一致していた。

(4) 高脂肪食ラットの骨格筋における peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α) に対するフェブキソスタットの影響

フェブキソスタットによるインスリン感受性の改善の分子メカニズムを調べるために、高脂肪食負荷ラットの正常血糖高インスリンクランプ検査終了時の骨格筋から抽出した RNA を用いて qRT-PCR 分析を施行した。対照群と比較して、フェブキソスタット群は骨格筋における PGC-1 α の mRNA 発現量が 2 倍増加したことから (フェブキソスタット群: 2.09 ± 0.40 , コントロール群: 1.00 ± 0.17 ; $P < 0.05$)、フェブキソスタットによる XOR 阻害により骨格筋のインスリン抵抗性を改善する機序に PGC-1 α / AMPK 経路が関わっていると考えられた。

(5) 高脂肪食ラットの肝臓に対するフェブキソスタットの影響

肝臓への脂肪蓄積を評価するために、その後肝臓を切開し、中性脂質を染色するオイルレッド O で染色した。フェブキソスタット群の肝臓のオイルレッド O 染色領域は、対照群と比較して 1.3 倍と有意に増加していた。この結果は、高脂肪食負荷でフェブキソスタットを投与したラットの肝臓でのインスリン感受性が低下している可能性を示唆している。

(6) 分化誘導した C2C12 細胞における AKT リン酸化に対するフェブキソスタットの影響

フェブキソスタットの骨格筋でのインスリン感受性改善作用が直接的であるか間接的であるかを調べるために、分化誘導した C2C12 細胞を用いて検討した。100 nM のインスリン刺激は、分化誘導した C2C12 細胞において、Ser473 における AKT のリン酸化を増加させた。10 μ M のフェブキソスタットを 48 時間添加した細胞では、インスリン刺激による AKT リン酸化は、非添加の細胞に比べて 57% 増加した (フェブキソスタット群: 1.57 ± 0.20 , コントロール群: 1.00 ± 0.19 ; $P < 0.01$)。これらの結果は、フェブキソスタットが骨格筋のインスリン感受性を直接改善することを示唆した。

フェブキソスタットのインスリン感受性改善効果が XOR 阻害を介するかどうかを調べるため、Xor をノックダウンする RNAi アデノウイルスを作成した。Xor RNAi アデノウイルスを感染させた C2C12 細胞では、XOR mRNA およびタンパク質の発現は、対照群と比較してそれぞれ 91% (Xor RNAi 群: 0.09 ± 0.17 , 対照群: 1.00 ± 0.01 ; $P < 0.01$) および 76% (Xor RNAi 群: 0.24 ± 0.01 , 対照群: 1.00 ± 0.02 ; $P < 0.01$) 有意に減少した。アデノウイルスを用いた Xor ノックダウンにより、インスリン刺激による AKT リン酸化は 57% 増加した (Xor RNAi 群: 1.57 ± 0.30 , 対照群: 1.00 ± 0.00 ; $P < 0.05$)。一方、フェブキソスタットは、Xor をノックダウンした C2C12 細胞ではインスリン刺激による AKT リン酸化を有意に増加させなかったが (フェブキソスタット群: 1.87 ± 0.21 , 対照群: 1.57 ± 0.30 ; $P = 0.47$)、対照の C2C12 細胞ではフェブキソスタットはインスリン刺激による AKT リン酸化を有意に増加させた (フェブキソスタット群: 1.41 ± 0.17 , 対照群, 1.00 ± 0.01 ; $P < 0.05$)。

本研究では、正常血糖高インスリンクランプ検査及びクランプ検査後に摘出した臓器を用いて Akt 及び AMPK のリン酸化を検討することにより、フェブキソスタットは、高脂肪食負荷ラットにおいて肝臓や脂肪組織のインスリン抵抗性に影響は及ぼさなかったが、骨格筋でのインスリン抵抗性を改善することが明らかになった。さらに、分化誘導した C2C12 細胞において、フェブキソスタットはインスリン刺激による Akt 及び AMPK のリン酸化を亢進させた。この結果は、フェブキソスタットが血管内皮などの他臓器を介さず直接骨格筋に働きインスリン抵抗性を改善することを示唆する。加えて、アデノウイルスを用いて XOR の発現をノックダウンすることにより、インスリン刺激による Akt リン酸化は増強し、さらに XOR をノックダウンした C2C12 細胞において、フェブキソスタットはインスリン刺激による Akt のリン酸化の増強作用は消滅した。これらの結果から、フェブキソスタットの骨格筋のインスリン抵抗性改善作用は XOR 抑制を介していることが、明らかになった。以上より、XOR 活性増加は、筋肉のインスリン抵抗性を惹起する一因となっている可能性を示唆する。さらに我々の結果では、筋肉においてフェブキソスタットは AMPK リン酸化の亢進のみならず、PGC-1 α 発現も増加させた。PGC-1 α はエネルギー産生や熱消費に関わる多くの遺伝子発現を制御している。筋肉において AMPK を介して PGC-1 α が亢進することでミトコンドリア代謝の亢進と耐糖能の改善が報告されている。したがって、フェブキソスタットによる XOR 阻害が筋肉でのインスリン抵抗性を改善した機序

のひとつとして、PGC-1 α を介している可能性が考えられる。

しかしながら、肝臓や脂肪組織にも XOR が豊富に発現しているが、フェブキソスタット投与により肝臓や脂肪組織でのインスリン感受性に影響を及ぼさなかった。この現象に関して、詳細な機序は本研究では不明であるが、これまでの報告から以下の機序が推測される。まず肝臓については、肝臓特異的に XOR をノックダウンした高脂肪食負荷マウスは糖代謝に影響を認めなかったという報告がある。この報告は我々の結果と一致しており、肝臓での XOR 抑制は耐糖能に影響を与えないことが示唆された。また、我々の研究結果では、フェブキソスタットの投与で脂肪肝の増悪を認めた。肝臓特異的に XOR をノックダウンしたマウスに高脂肪食負荷しても脂肪肝の増悪は認められなかった。一方、全身の XOR ヘテロノックアウトマウスに高脂肪食負荷すると脂肪肝の増悪が認められたという報告がある。この報告から、肝臓での脂肪肝増悪の機序は、脂肪組織における XOR 抑制による影響が関与している可能性が推測される。XOR は、脂肪の分化誘導にとって重要な役割を果たしていることが知られている。そのため、脂肪組織における XOR 活性抑制は、脂肪細胞の分化不全を引き起こし、脂肪組織での脂肪貯蔵量が減少し、異所性脂肪として肝臓への脂肪蓄積が生じるという肝臓と脂肪組織とのエネルギーに関する臓器連関が推測される。次にフェブキソスタットにより脂肪組織のインスリン感受性に变化を及ぼさなかった機序について考察する。フェブキソスタット投与したマウスは、脂肪炎症が抑制され、IRS-1 や GLUT-4 の mRNA の発現が増加を示すことにより脂肪組織でのインスリン抵抗性が改善したという報告がある。しかしながら、糖代謝におけるインスリンシグナルで重要なのはインスリン刺激による IRS-1 や Akt などのリン酸化であるが、この報告では、脂肪組織でインスリンシグナルのリン酸化が評価されていない。それ故、XOR 阻害による脂肪組織での炎症改善が全身の耐糖能改善に直接寄与したと結論付けるには不十分であると考えられる。一方、尿酸は、成熟脂肪細胞において NADPH オキシダーゼ活性と ROS 産生を増加させ、インスリン抵抗性を惹起するという報告がある。この報告より、尿酸は脂肪組織でのインスリン抵抗性を惹起していることが推測される。また、尿酸は 3T3L-1 脂肪細胞およびヒト由来原始脂肪細胞において、単球遊走性蛋白 (MCP-1) の産生を誘導し、アディポネクチンを減少させたことを報告している。我々の結果では、フェブキソスタット投与による尿酸の低下は、統計学的に有意な低下であったが、絶対値としては -0.1 mg/dl と極僅かな変化量であり、血中アディポネクチンの変化もなく、脂肪組織でのインスリン感受性に影響を認めなかった。以上より、尿酸は脂肪組織におけるインスリン抵抗性を惹起する可能性があり、本研究では、尿酸の変化が小さかったために、フェブキソスタット投与により脂肪組織でのインスリン感受性に影響を及ぼさなかったと推測される。

以上の結果から、フェブキソスタットは XOR 阻害を介して骨格筋のインスリン抵抗性を改善することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Takamura K, Fujimoto S, Mita T, Kawaguchi O, Kurita M, Kadowaki S, Kamo Y, Aoshima C, Nozaki Y, Takahashi D, Kudo A, Hiki M, Tomizawa N, Ikeda F, Satoh H, Watada H, Minamino T	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of Risk Factors for Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1226 ~ 1226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11051226	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 Yamasaki N, Tamura Y, Kaga H, Sato M, Kiya M, Kadowaki S, Suzuki R, Furukawa Y, Sugimoto D, Funayama T, Someya Y, Kakehi S, Nojiri S, Satoh H, Kawamori R, Watada H	4. 巻 23
2. 論文標題 A decrease in plasma glucose levels is required for increased endogenous glucose production with a single administration of a sodium glucose co transporter 2 inhibitor tofogliflozin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes, Obesity and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1092 ~ 1100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.14312	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 Tsunemi A, Uchida T, Kuroda K, Ikemoto Y, Ochiai A, Goto H, Sugiyama R, Satoh Hi, Itakura A, Watada Hi	4. 巻 68
2. 論文標題 Effect of thyroxine treatment on pregnancy outcomes in infertile Japanese women with TSH levels between 2.5 μ IU/mL and the upper reference limit: a retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 171 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0380	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 Tsunemi A, Sato J, Sugimoto S, Iwagaki Y, Enomoto M, Someya Y, Kiya M, Matsuhashi E, Wakabayashi Y, Funayama T, Mita T, Uchida T, Miyatsuka T, Azuma K, Shimizu T, Kanazawa A, Satoh H, Watada H.	4. 巻 13
2. 論文標題 A Pilot Study of Intervention With a Mobile Application Visualizing the Macronutrient Content for Type 2 Diabetes at a Japanese Center	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine Research	6. 最初と最後の頁 425 ~ 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14740/jocmr4558	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 Sato M, Tamura Y, Nakagata T, Someya Y, Kaga H, Yamasaki N, Kiya M, Kadowaki S, Sugimoto D, Satoh H, Kawamori R, Watada H	4. 巻 106
2. 論文標題 Prevalence and Features of Impaired Glucose Tolerance in Young Underweight Japanese Women	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e2053 ~ e2062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab052	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 Sato M, Tamura Y, Kaga H, Yamasaki N, Kiya M, Kadowaki S, Sugimoto D, Funayama T, Someya Y, Kakehi S, Nojiri S, Satoh H, Kawamori R, Watada H	4. 巻 9
2. 論文標題 Short-Term SGLT2 Inhibitor Administration Does Not Alter Systemic Insulin Clearance in Type 2 Diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1154 ~ 1154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9091154	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 Oshima M, Toyama T, Hara A, Shimizu M, Kitajima S, Iwata Y, Sakai N, Furuichi K, Haneda M, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki S, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Makino H, Wada T	4. 巻 9
2. 論文標題 Combined changes in albuminuria and kidney function and subsequent risk for kidney failure in type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e002311 ~ e002311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2021-002311	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 Nishio R, Uchida T, Suzuki L, Onose Hi, Goto H, Yamada E, Satoh H, Watada H	4. 巻 31
2. 論文標題 Influence of Short-Term Dietary and Therapeutic Iodine Restriction on the Therapeutic Effects of Radioactive Iodine Therapy in Patients with Graves' Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 439 ~ 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2020.0126	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 Kiya M, Tamura Y, Takeno K, Someya Y, Kakehi S, Sato M, Yamasaki N, Kadowaki S, Suzuki R, Furukawa Y, Sugimoto D, Kaga H, Funayama T, Nishitani-Y M, Shimada K, Daida H, Aoki S, Satoh H, Kawamori R, Watada H	4. 巻 106
2. 論文標題 Adipose Insulin Resistance and Decreased Adiponectin Are Correlated With Metabolic Abnormalities in Nonobese Men	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e2228 ~ e2238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab037	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 Iwasaki M, Kudo A, Asahi K, Machii N, Iseki K, Satoh H, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Fujimoto S, Narita I, Konta T, Kondo M, Shibagaki Y, Kasahara M, Watanabe T, Shimabukuro M	4. 巻 11
2. 論文標題 Fast walking is a preventive factor against new-onset diabetes mellitus in a large cohort from a Japanese general population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80572-y	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 Hashimoto S, Nagai M, Ohira T, Fukuma S, Hosoya M, Yasumura S, Satoh H, Suzuki H, Sakai A, Ohtsuru A, Kawasaki Y, Takahashi A, Okazaki K, Kobashi G, Kamiya K, Yamashita S, Fukuhara SI, Ohto H	4. 巻 24
2. 論文標題 Influence of post-disaster evacuation on incidence of hyperuricemia in residents of Fukushima Prefecture: the Fukushima Health Management Survey	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1025 ~ 1032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01924-6	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 Kaga H, Tamura Y, Takeno K, Kakehi S, Someya Y, Funayama T, Furukawa Y, Suzuki R, Sugimoto D, Kadowaki S, Nishitani-Yokoyama M, Shimada K, Daida H, Aoki S, Giacca A, Sato H, Kawamori R, Watada H	4. 巻 11
2. 論文標題 Shape of the glucose response curve during an oral glucose tolerance test is associated with insulin clearance and muscle insulin sensitivity in healthy non obese men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 874 ~ 877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13227	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 Katahira T, Miyatsuka T, Miura M, Suzuki L, Himuro M, Nishida Y, Satoh H, Watada H	4. 巻 521
2. 論文標題 Conversion of pancreatic cells into insulin-producing cells modulated by -cell insufficiency and supplemental insulin administration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 178 ~ 183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.10.100	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 Kawasaki Y, Nakano H, Hosoya M, Yasumura S, Ohira T, Satoh H, Suzuki H, Sakai A, Ohtsuru A, Takahashi A, Kobashi G, Kamiya K	4. 巻 62
2. 論文標題 Influence of post disaster evacuation on childhood obesity and hyperlipidemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 669 ~ 676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14162	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 M, Satoh H, Matsuo T, Kusunoki Y, Tokushima M, Watada H, Namba M, Kitamura T	4. 巻 67
2. 論文標題 Plasma glucagon levels measured by sandwich ELISA are correlated with impaired glucose tolerance in type 2 diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 903 ~ 922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0079	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 Mita T, Someya Y, Osonoi Y, Osonoi T, Saito M, Nakayama S, Ishida H, Sato H, Gosho M, Watada H	4. 巻 12
2. 論文標題 Lower intake of saturated fatty acids is associated with persistently higher arterial stiffness in patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 226 ~ 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13347	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 Nakagata T, Tamura Y, Kaga H, Sato M, Yamasaki N, Someya Y, Kadowaki S, Sugimoto D, Satoh H, Kawamori R, Watada H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Ingestion of an exogenous ketone monoester improves the glycemic response during oral glucose tolerance test in individuals with impaired glucose tolerance: A cross over randomized trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 756 ~ 762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13423	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 Sakai A, Nakano H, Ohira T, Maeda M, Okazaki K, Takahashi A, Kawasaki Y, Satoh H, Ohtsuru A, Shimabukuro M, Kazama J, Hashimoto S, Hosoya M, Yasumura S, Yabe H, Ohto H, Kamiya K	4. 巻 99
2. 論文標題 Relationship between the prevalence of polycythemia and factors observed in the mental health and lifestyle survey after the Great East Japan Earthquake	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e18486 ~ e18486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000018486	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 Sato M, Tamura Y, Someya Y, Takeno K, Kaga H, Kadowaki S, Sugimoto D, Kakehi S, Funayama T, Furukawa Y, Suzuki R, Nakagata T, Nishitani-Yokoyama M, Shimada K, Daida H, Aoki S, Sato H, Kawamori R, Watada H	4. 巻 11
2. 論文標題 Characteristics associated with elevated 1 h plasma glucose levels during a 75 g oral glucose tolerance test in non obese Japanese men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1520 ~ 1523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13245	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 Shinohara M, Uchida T, Funayama T, Watanabe M, Kusaoi M, Yamaji K, Tamura N, Goto H, Sato H, Watada H	4. 巻 4
2. 論文標題 Effect of Plasma Exchange in Thyroid Storm With Consideration of Its Distribution Into the Extravascular Space	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	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/jendso/bvaa023	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 Tsunemi A, Sato J, Kurita M, Wakabayashi Y, Waseda N, Koshibu M, Shinohara M, Ozaki A, Nakamura H, Hirano N, Ikeda F, Satoh H, Watada H	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of real life insulin pump with predictive low glucose management use for 3 months: Analysis of the patients treated in a Japanese center	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1564 ~ 1569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13288	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 Yamasaki N, Tamura Y, Kaga H, Sato M, Kiya M, Kadowaki S, Suzuki R, Furukawa Y, Sugimoto D, Funayama T, Someya Y, Kakehi S, Nojiri S, Satoh H, Kawamori R, Watada H.	4. 巻 23
2. 論文標題 A decrease in plasma glucose levels is required for increased endogenous glucose production with a single administration of a sodium glucose co transporter 2 inhibitor tofogliflozin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes, Obesity and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1092 ~ 1100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.14312	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 Yamasaki N, Tamura Y, Takeno K, Kakehi S, Someya Y, Funayama T, Furukawa Y, Kaga H, Suzuki R, Sugimoto D, Kadowaki S, Sato M, Nakagata T, Nishitani-Yokoyama M, Shimada K, Daida H, Aoki S, Sato H, Kawamori R, Watada H	4. 巻 10
2. 論文標題 Both higher fitness level and higher current physical activity level may be required for intramyocellular lipid accumulation in non-athlete men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-020-61080-5	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 Iwasaki M, Kudo A, Asahi K, Machii N, Iseki K, Satoh H, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Fujimoto S, Narita I, Konta T, Kondo M, Shibagaki Y, Kasahara M, Watanabe T, Shimabukuro M	4. 巻 11
2. 論文標題 Fast walking is a preventive factor against new-onset diabetes mellitus in a large cohort from a Japanese general population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-020-80572-y	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 Nishio R, Uchida T, Suzuki L, Onose H, Goto H, Yamada E, Satoh H, Watada H	4. 巻 31
2. 論文標題 Influence of Short-Term Dietary and Therapeutic Iodine Restriction on the Therapeutic Effects of Radioactive Iodine Therapy in Patients with Graves' Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 439 ~ 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2020.0126	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 Satoh H, Okazaki K, Ohira T, Sakai A, Hosoya M, Yasumura S, Kawasaki Y, Hashimoto K, Ohtsuru A, Takahashi A, Watanabe K, Shimabukuro M, Kazama J, Hashimoto S, Kobashi G, Ohira H, Ohto H, Kamiya K.	4. 巻 32
2. 論文標題 Relationship Between Risk of Hyper-Low-density Lipoprotein Cholesterolemia and Evacuation After the Great East Japan Earthquake	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 277 ~ 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20200267	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 Tsunemi A, Uchida T, Kuroda K, Ikemoto Y, Ochiai A, Goto H, Sugiyama R, Satoh H, Itakura A, Watada H	4. 巻 68
2. 論文標題 Effect of thyroxine treatment on pregnancy outcomes in infertile Japanese women with TSH levels between 2.5 μ IU/mL and the upper reference limit: a retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 171 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endojr.EJ20-0380	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 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 小澁真実, 佐藤淳子, 栗田実佳, 常見亜佐子, 若林侑香, 水室美和, 鶴澤博嗣, 門脇聡, 中島健一, 青山周平, 古川康彦, 加賀英義, 飯田雅, 船山崇, 後藤広昌, 西田友哉, 三田智也, 内田豊義, 田村好史, 宮塚健, 清水友章, 荻原健, 金澤昭雄, 麻生克己, 佐藤博亮, 綿田裕孝
2. 発表標題 1型糖尿病患者の食事, 睡眠, 身体活動量, 治療実態とQuality of Life (QOL)との関連性のコホート調査
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 登坂祐佳、林祐未、松橋瑛子、森谷千尋、小谷野肇、佐藤博亮
2. 発表標題 低左心機能を呈したカテコラミン心筋症合併褐色細胞腫の1例
3. 学会等名 第31回臨床内分泌Update
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松村尚美、高橋徳江、岩崎裕子、田村尚子、笹淵有布、上野千佳子、岩崎美咲、佐藤めぐみ、佐藤博亮、小谷野肇、登坂祐佳
2. 発表標題 糖尿病教育入院と栄養指導の効果について
3. 学会等名 第24回・第25回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古屋翔子、佐藤博亮、栗田実佳、門脇聡、綿田裕孝
2. 発表標題 糖尿病教育入院中に発見された副腎偶発腫瘍を契機に診断に至ったサブクリニカルCushing症候群の1例
3. 学会等名 第674回日本内科学会関東地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川角佑、登坂祐佳、高木理恵、古屋翔子、松橋瑛子、小谷野肇、佐藤博亮
2. 発表標題 Basedow病加療中に急性発症1型糖尿病を発症した多先性自己免疫症候群3A型の1例
3. 学会等名 第676回日本内科学会関東地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kurita M, Satoh H, Kadowaki S, Watada H
2. 発表標題 The 7-Day Diabetes Education Hospitalization Program Improves Quality of Life and Treatment Satisfaction
3. 学会等名 80th American Diabetes Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsunemi A, Sato J, Enomoto M, Iwagaki Y, Sugimoto S, Someya Y, Kiya M, Matsuhashi E, Wakabayashi Y, Funayama T, Uchida T, Miyatsuka T, Azuma K, Shimizu T, Satoh H, Kanazawa A, Watada H
2. 発表標題 The Impact of Visualizing Macronutrient content via Food-Long App “Calomeal” on glycemic Control and QoL in People with Type 2 Diabetes
3. 学会等名 80th American Diabetes Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kiya M, Tamura Y, Takeno K, Someya Y, Kakehi S, Sato M, Yamasaki N, Kadowaki S, Suzuki R, Furukawa Y, Sugimoto D, Kaga H, Funayama T, Satoh H, Kawamori R, Watada H
2. 発表標題 Coexistence of Hypoadiponectinemia and Impaired Adipose Tissue Insulin Sensitivity Increases the Risk of Metabolic Abnormality Due to Muscle Insulin Resistance in Nonobese Japanese Men
3. 学会等名 80th American Diabetes Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金井晶子, 佐藤博亮, 栗田実佳, 吉田千紗, 綿田裕孝
2. 発表標題 糖尿病教育入院中に血清Cペプチド・インスリン濃度の乖離から発見されたインスリン抗体陽性の2型糖尿病の1例
3. 学会等名 第662回日本内科学会関東地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗田実佳, 佐藤博亮, 吉田千紗, 門脇聡, 綿田裕孝
2. 発表標題 糖尿病教育入院がQOLに及ぼす影響についての検討
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 常見亜佐子, 佐藤淳子, 杉本栄, 幸由布子, 榎本真理, 木屋舞, 松橋瑛子, 若林侑香, 船山崇, 内田豊義, 宮塚健, 東浩介, 清水友章, 佐藤博亮, 金澤昭雄, 綿田裕孝
2. 発表標題 食事記録アプリが2型糖尿病患者の食習慣および血糖コントロールに与える影響
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 木屋舞, 田村好史, 竹野影海, 染谷由希, 笈佐織, 佐藤元律, 山崎望, 門脇聡, 鈴木瑠璃子, 古川康彦, 杉本大介, 加賀英義, 船山崇, 佐藤博亮, 河盛隆造, 綿田裕孝
2. 発表標題 非肥満男性の脂肪機能異常(低アディポネクチン血症と脂肪インスリン抵抗性の併存)は, 脂肪肝や筋インスリン抵抗性と関連する
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 門脇聡, 佐藤博亮, 栗田実佳, 尾崎敦子, 綿田裕孝
2. 発表標題 糖尿病教育入院中にKallman症候群の診断に至った糖尿病の1症例
3. 学会等名 第30回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2020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
研究 分担 者	森谷 千尋 (Moriya Chihiro) (90645037)	順天堂大学・医学部・助教 (32620)	

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