

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：17401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19511

研究課題名（和文）インスリン受容体鎖と転写因子FoxK1/2の核内共移行機序と標的遺伝子の解析

研究課題名（英文）Analysis of the mechanism of nuclear co-localization of Insulin Receptor beta-Subunit and transcription factors FoxK1/2 and their target genes

研究代表者

荒木 栄一（Araki, Eiichi）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・名誉教授

研究者番号：10253733

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：脂肪組織にはエネルギーを貯蔵する白色脂肪とは異なり、ミトコンドリアで熱産生によりエネルギーを消費する褐色脂肪が存在する。インスリンシグナルが褐色脂肪のミトコンドリア機能を制御することが明らかとなり、インスリン刺激に応じて核内に移動する転写因子FoxK1を介した経路を同定した。このFoxK1とそのパラログであるFoxK2を介した経路は、従来知られているインスリンシグナルで核から細胞質に移動する転写因子FoxO1とは相反する挙動を示す。転写因子FoxK1/K2が褐色脂肪細胞でエネルギー消費を抑制し、肥満治療の治療標的となり得ると仮説を立て検証を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果より、FoxK1とFoxK2は褐色脂肪においてミトコンドリア機能を活性化し、エネルギー消費を制御することが明らかとなった。加齢や生活習慣によるインスリン抵抗性を基盤とした肥満症に対して、褐色脂肪組織制御の視点から肥満、2型糖尿病の予防、治療に結びつくものと期待される。

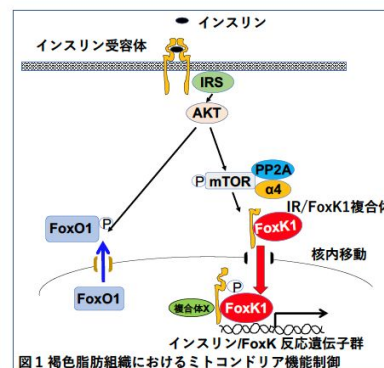
研究成果の概要（英文）：It has been revealed that insulin signaling regulates the mitochondrial function of brown fat through a pathway mediated by the transcription factor FoxK1, which moves to the nucleus from the cytoplasm in response to insulin stimulation. This pathway, mediated by FoxK1 and its paralog FoxK2, exhibits behavior contrary to that of the transcription factor FoxO1, which is known to move from the nucleus to the cytoplasm through the conventional insulin signaling pathway. Therefore, it has been hypothesized and verified that this pathway could potentially serve as a therapeutic target for controlling energy expenditure in brown adipocytes and treating obesity.

研究分野：糖尿病・代謝内分泌学

キーワード：インスリンシグナル 糖尿病 褐色脂肪組織 ミトコンドリア

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、インスリン受容体 (IR) 結合分子を解析し、新たに転写因子 FoxK1 が IR と結合して核内に移動することを明らかにした (Sakaguchi, ら *Nature Commun* 2019)。既知の FoxO1 はインスリン刺激前には核内に存在するが、刺激後に細胞質に移動する。FoxK1/K2 は逆に細胞質から核内に移動して細胞周期を促進し、ミトコンドリアを活性化する。エネルギーを消費しない空腹時の FoxO1 から、FoxK1 に入れ替わることによって食物摂取時のインスリン分泌に反応して褐色脂肪細胞を活性化し、熱産生を促すと考えられた。FoxO1 と FoxK1/K2 による遺伝子発現の入れ替わりが脂肪組織の機能を制御すると示唆された (図 1)。



2. 研究の目的

褐色脂肪細胞で IR シグナルの FoxK1/K2 活性化機序を解析し、食環境変化での制御機構を解明する。脂肪特異的 FoxK1/K2 遺伝子過剰発現及び欠損で *in vivo* の機能の確認と分子機序の解明を目的とする。

3. 研究の方法

1) 脂肪特異的 FoxK1/K2 遺伝子欠損マウスによる FoxK1/K2 の *in vivo* における機能の解析: Adiponectin-Cre マウスと Rosa26-LSL-Cas9m-knockin マウスによる脂肪特異的 Cas9 タンパク発現マウスを作製し、FoxK1/K2 の gRNA 導入 Adenovirus vector で FoxK1/K2 KO マウスを作製する。

iA-FoxK1/2 KO マウスの熱産生、耐寒能、耐糖能、インスリン抵抗性を評価する。さらに iA-FoxK1/2 KO マウスの褐色脂肪細胞におけるミトコンドリアの形態を評価する。

2) 脂肪特異的に FoxK1 および FoxK2 を過剰発現するトランスジェニックマウスの解析: 脂肪特異的なアディポネクチンプロモーターを上流に配した Linearized transgene を microinjection し、脂肪特異的に FoxK1 および FoxK2 を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製する。得られたマウスは、グルコース負荷試験やインスリン負荷試験を用いて評価する。さらに寒冷刺激を加え熱産生への影響を評価行う。さらに、FoxK1Tg マウス、FoxK2Tg マウスの脂肪組織を用いて、FoxK1 及び FoxK2 の標的分子の探索を、網羅的 RNA-seq による解析を行う。絞り込まれた分子について、FoxK1/2 を用いた Ch-IP アッセイで結合を確認する

4 . 研究成果

FoxK1/K2 を介した褐色脂肪活性化の機序を明らかにするために、Rosa26-LSL-Cas9m-knockin マウスを用いて、gRNA 導入にて褐色脂肪組織特異的 FoxK1 と FoxK2 欠損マウス(iA-FoxK1KO, iA-FoxK2KO)を作製した。iA-FoxK1KO、iA-FoxK2KO は両者とも褐色脂肪の UCP1 タンパクが低下し、それに起因する食事誘発性熱産生が低下を示した。さらに、両 KO マウスは全身の酸素消費量の低下、耐糖能異常、インスリン抵抗性が引き起こされた。電子顕微鏡でミトコンドリア形態を観察すると、両 KO マウスはミトコンドリアサイズが小さく、クリステ構造が変化していた。これらの解析結果より、FoxK1、FoxK2 共に褐色脂肪の機能を維持する上で必要であることが示された。次に、gain of function マウスとして脂肪特異的に FoxK1、FoxK2 を過剰発現させたマウス(A-FoxK1Tg、A-FoxK2Tg)を樹立した。A-FoxK1Tg、A-FoxK2Tg マウスは寒冷刺激で耐寒能が上昇しており、褐色脂肪の熱産生が亢進していた。そして、両 Tg マウスの褐色脂肪で UCP1 発現の上昇を確認した。これにより FoxK1 と FoxK2 は褐色脂肪のミトコンドリア機能を活性化すると考えられた。さらに A-FoxK1Tg、A-FoxK2Tg の白色脂肪に着目し、皮下脂肪の脂肪滴サイズを測定すると両 Tg マウスで縮小しており、白色脂肪はベージュ化していることが示唆された。さらに、RNA-Seq で、FoxK1 と FoxK2 が制御する遺伝子プロファイルを解析した。変動遺伝子の Pathway 解析で、FoxK1 は酸化的リン酸化を、FoxK2 は脂肪酸代謝制御を担っており、それぞれ異なった経路を調整することが明らかになった。詳細解析のため、インスリンシグナルにより FoxK1、FoxK2 が直接制御する候補遺伝子を抽出し、褐色脂肪培養細胞で FoxK1、FoxK2 が直接制御する遺伝子を Chip-qPCR を用いて解析した。この結果からインスリンシグナルを介した交感神経系—褐色脂肪の臓器連関による新たな熱産生経路が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 34件／うち国際共著 16件／うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Bouchi R, Sugiyama T, Goto A, Ohsugi M, Yoshioka N, Katagiri H, Mita T, Hirota Y, Ikegami H, Matsuhisa M, Araki E, Yokoyama H, Minami M, Yamazaki K, Jinnouchi H, Ikeda H, Fujii H, Nogawa M, Kaneshige M, Miyo K, Ueki K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Impact of COVID-19 pandemic on behavioral changes and glycemic control and a survey of telemedicine in patients with diabetes: A multicenter retrospective observational study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation.	6. 最初と最後の頁 994-1004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.14027.	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 Murata Y, Haneda M, Miyakawa N, Nishida S, Kajihara N, Maeda S, Ono K, Hanatani S, Igata M, Takaki Y, Motoshima H, Kishikawa H, Araki E.	4. 巻 63
2. 論文標題 A Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3 Complicated with IgG4-related Disease.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 425-431.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1270-22.	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 Matsushima-Nagata K, Matsumura T, Kondo Y, Anraku K, Fukuda K, Yamanaka M, Manabe M, Irie T, Araki E, Sugiuchi H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Relationship between remnant circulating lipoprotein cholesterol concentration, measured by homogeneous assay, and clinical parameters in patients with type 2 diabetes.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom13030468.	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 Toma T, Miyakawa N, Tateishi M, Todaka M, Kondo T, Fujita M, Otsuka M, Araki E, Tateishi H.	4. 巻 154
2. 論文標題 An ADAM17 selective inhibitor promotes glucose uptake by activating AMPK.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci.	6. 最初と最後の頁 37-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2023.11.005.	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 28.Hidenori Arai, Shizuya Yamashita, Eiichi Araki, Koutaro Yokote, Ryohei Tanigawa, Ayumi Saito, Sayumi Yamasaki, Hideki Suganami, Shun Ishibashi.	4. 巻 -
2. 論文標題 Efficacy and safety of pemafibrate extended-release tablet: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison trial.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb.	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) 10.5551/jat.64677.	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 Yoshizawa T, Sato Y, Sobuz SU, Mizumoto T, Tsuyama T, Karim MF, Miyata K, Tasaki M, Yamazaki M, Kariba Y, Araki N, Araki E, Kajimura S, Oike Y, Braun T, Bober E, Auwerx J, Yamagata K.	4. 巻 13
2. 論文標題 SIRT7 suppresses energy expenditure and thermogenesis by regulating brown adipose tissue functions in mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-35219-z.	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 該当する

1. 著者名 Araki H, Matsumura T, Furukawa N, Araki E.	4. 巻 14
2. 論文標題 Updates of incretin-related drugs for the treatment of type2 diabetes.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation.	6. 最初と最後の頁 189-192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13945.	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 該当する

1. 著者名 Sakaguchi M, Okagawa S, Okubo Y, Otsuka Y, Fukuda K, Igata M, Kondo T, Sato Y, Yoshizawa T, Fukuda T, Yamagata K, Cai W, Tseng YH, Sakaguchi N, Kahn CR, Araki E.	4. 巻 13
2. 論文標題 Phosphatase Protector Alpha4 (4) is involved in Adipocyte Maintenance and Mitochondrial Homeostasis through Regulation of Insulin Signaling.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-33842-4.	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 該当する

1. 著者名 Araki E, Harashima S, Nishida T, Nakamura J.	4. 巻 13
2. 論文標題 Efficacy and safety of once-weekly semaglutide in Japanese individuals with type 2 diabetes in the SUSTAIN 1, 2, 5 and 9 trials: Post-hoc analysis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1971-1980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13905.	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 該当する

1. 著者名 Araki E, Sakaguchi M, Fukuda K, Kondo T	4. 巻 13
2. 論文標題 Potential of a glucagon-like peptide-1 receptor/glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor/glucagon receptor triagonist for the treatment of obesity and type2 diabetes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1958-1960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13896.	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 該当する

1. 著者名 Saishouji F, Maeda S, Hamada H, Kimura N, Tamanoi A, Nishida S, Sakaguchi M, Igata M, Yokoo K, Kawakami F, Araki E, Kondo T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Ectopic ACTH-producing neuroendocrine tumor occurring with large recurrent metastatic pheochromocytoma: a case report.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	6. 最初と最後の頁 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-022-01090-8.	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 該当する

1. 著者名 Matsumura T, Makabe T, Ueda S, Fujimoto Y, Sadahiro K, Tsuruyama S, Ookubo Y, Kondo T, Araki E.	4. 巻 13
2. 論文標題 Clinical Benefit of Switching from Low-Dose to High-Dose Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 1621-1634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-022-01296-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 該当する

1. 著者名 Horikawa C, Tsuda K, Oshida Y, Satoh J, Hayashino Y, Tajima N, Nishimura R, Sone H, JDCP Study Group	4. 巻 13
2. 論文標題 Dietary intake and physical activity in Japanese patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective study (JDCP study 8).	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 344-357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-022-00575-0.	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 該当する

1. 著者名 Naito H, Sueta D, Hanatani S, Ikeda H, Hirotsue A, Senokuchi T, Araki E, Tsujita K, Nakayama H, Kasaoka S.	4. 巻 256
2. 論文標題 Factors Affecting Human Damage in Heavy Rains and Typhoon Disasters.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 175-185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.256.175.	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 該当する

1. 著者名 Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H.	4. 巻 69
2. 論文標題 New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 107-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0725.	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 該当する

1. 著者名 Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H.	4. 巻 13
2. 論文標題 New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetology Intl	6. 最初と最後の頁 337-343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-022-00570-5.	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 該当する

1. 著者名 Ikeda T, Ishihara A, Mitsumasu S, Yamanouchi Y, Kanemaru H, Sakakida K, Morinaga J, Araki E.	4. 巻 67
2. 論文標題 Questionnaire Survey Regarding Troubles and Concerns Related to Clinical Research Based on the Clinical Trial Act for Clinicians and Academics.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Kurume Medical Journal	6. 最初と最後の頁 17-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2739/kurumemedj.MS671004.	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 該当する

1. 著者名 Araki H, Hino S, Anan K, Kuribayashi K, Etoh K, Seko D, Takase R, Kohroggi K, Hino Y, Ono Y, Araki E, Nakao M.	4. 巻 12
2. 論文標題 LSD1 defines the fiber type-selective responsiveness to environmental stress in skeletal muscle.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e84618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.84618.	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 該当する

1. 著者名 20.Matsushima-Nagata K, Matsumura T, Kondo Y, Anraku K, Fukuda K, Yamanaka M, Manabe M, Irie T, Araki E, Sugiuchi H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Relationship between remnant circulating lipoprotein cholesterol concentration, measured by homogeneous assay, and clinical parameters in patients with type 2 diabetes.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom13030468.	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 該当する

1. 著者名 Yoshinaga A, Kajihara N, Kukidome D, Motoshima H, Matsumura T, Nishikawa T, Araki E.	4. 巻 34
2. 論文標題 Hypoglycemia Induces Mitochondrial Reactive Oxygen Species Production Through increased Fatty Acid Oxidation and Promotes Retinal Vascular Permeability in Diabetic Mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antioxid Redox Signal.	6. 最初と最後の頁 1245-1259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ars.2019.8008.	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 Igata M, Yagi Y, Hanatani S, Sakaguchi M, Ishii N, Yoshinaga K, Kawashima J, Motoshima H, Araki E.	4. 巻 12
2. 論文標題 Rapid and dramatic glucose-lowering effect of bromocriptine in an inadequately controlled type 2 diabetes patient with prolactinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 668-671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13369.	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 Matsushima-Nagata K, Sugiuchi H, Anraku K, Takao T, Kondo Y, Ishitsuka Y, Irikura M, Irie T, Matsumura T, Araki E, Sumida M, Katayama Y, Kayahara N.	4. 巻 613
2. 論文標題 A homogeneous assay to determine high-density lipoprotein subclass cholesterol in serum.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anal Biochem	6. 最初と最後の頁 114019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2020.114019.	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 Nishikawa T, Kinoshita H, Ono K, Hashimoto S, Kobayashi Y, Nakamura T, Yoshinaga T, Ohkubo Y, Harada M, Toyonaga T, Takahashi T, Araki E.	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical profiles of hyperglycemic crises: A single center retrospective study from Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 1359-1366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13475.	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 Ueki K, Tanizawa Y, Nakamura J, Yamada Y, Inagaki N, Watada H, Shimomura I, Nishimura R, Miyoshi H, Abiko A, Katagiri H, Hayashi M, Shimada A, Naruse K, Fujimoto S, Fujiwara M, Shikata K, Okada Y, Araki E, Yamazaki T, Kadowaki T	4. 巻 9
2. 論文標題 J-BRAND Registry Group. Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: a 3-year prospective, controlled, observational study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open Diab Res & Care	6. 最初と最後の頁 e001787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2020-001787.	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 Tateishi R, Matsumura T, Okanoue T, Shima T, Uchino K, Fujiwara N, Senokuchi T, Kon K, Sasako T, Taniyai M, Kawaguchi T, Inoue H, Watada H, Kubota N, Shimano H, Kaneko S, Hashimoto E, Watanabe S, Shiota G, Ueki K, Kashiwabara K, Matsuyama Y, Tanaka H, Kasuga M, Araki E, Koike K; LUCID study investigators.	4. 巻 56
2. 論文標題 Hepatocellular Carcinoma Development in Diabetic Patients: A Nationwide Survey in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 261-273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01754-z.	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 Yamashita S, Okazaki M, Okada T, Masuda D, Yokote K, Arai H, Araki E, Ishibashi S.	4. 巻 28
2. 論文標題 Distinct Differences in Lipoprotein Particle Number Evaluation between GP-HPLC and NMR: Analysis in Dyslipidemic Patients Administered a Selective PPAR Modulator, Pemafibrate.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 974-996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.60764.	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 Araki E, Mathieu C, Shiraiwa T, Maeda H, Ikeda H, Thoren F, Arya N, Asano M, Iqbal N.	4. 巻 23
2. 論文標題 Long-term (52-week) efficacy and safety of dapagliflozin as adjunct to insulin therapy in Japanese patients with type 1 diabetes: Subgroup analysis of the DEPICT-2 study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Obes Metab	6. 最初と最後の頁 1496-1504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.14362.	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 該当する

1. 著者名 Kondo T, Kitano S, Miyakawa N, Watanabe T, Goto R, Sato M, Hanatani S, Sakaguchi M, Igata M, Kawashima J, Motoshima H, Matsumura T, Araki E.	4. 巻 60
2. 論文標題 The Amount of Residual Incretin Regulates the Pancreatic β -cell Function and Glucose Homeostasis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 1433-1442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6026-20.	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 Yokote K, Yamashita S, Arai H, Araki E, Matsushita M, Nojima T, Suganami H, Ishibashi S.	4. 巻 20
2. 論文標題 Effects of pemafibrate on glucose metabolism markers and liver function tests in patients with hypertriglyceridemia: a pooled analysis of six phase 2 and phase 3 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovasc Diabetol.	6. 最初と最後の頁 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-021-01291-w.	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 Kondo T, Miyakawa N, Kitano S, Watanabe T, Goto R, Suico MA, Sato M, Takaki Y, Sakaguchi M, Igata M, Kawashima J, Motoshima H, Matsumura T, Kai H, Araki E.	4. 巻 10
2. 論文標題 Activation of heat shock response improves biomarkers of NAFLD in patients with metabolic diseases.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocr Connect.	6. 最初と最後の頁 521-533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EC-21-0084.	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 Araki E, Terauchi Y, Watada H, Deenadayalan S, Christiansen E, Horio H, Kadowaki T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Efficacy and safety of oral semaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: A post hoc subgroup analysis of the PIONEER 1, 3, 4 and 8 trials.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Obes Metab	6. 最初と最後の頁 2785-2794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dom.14536.	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 Phillip M, Mathieu C, Lind M, Araki E, di Bartolo P, Bergenstal R, Heller S, Hansen L, Scheerer MF, Thoren F, Arya N, Xu J, Iqbal N, Dandona P.	4. 巻 23
2. 論文標題 Long-term efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: pooled 52-week outcomes from the DEPICT-1 and -2 studies.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diab, Obesity & Metab.	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) 10.1111/dom.14248.	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 該当する

1. 著者名 Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H.	4. 巻 69
2. 論文標題 New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal.	6. 最初と最後の頁 175-185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0725.	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 Naito H, Sueta D, Hanatani S, Ikeda H, Hirotsue A, Senokuchi T, Araki E, Tsujita K, Nakayama H, Kasaoka S.	4. 巻 256
2. 論文標題 Factors Affecting Human Damage in Heavy Rains and Typhoon Disasters.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 175-185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.256.175.	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9件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 荒木栄一
2. 発表標題 学会ガイドラインを読み解く (糖尿病) - 糖尿病診療ガイドラインの主な改定点について
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 (招待講演)
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 荒木栄一
2. 発表標題 糖尿病病態の分子生物学的解析と新規糖尿病治療法開発への応用.
3. 学会等名 第119回日本内科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 荒木栄一
2. 発表標題 もっと知りたい糖尿病の予防と治療.
3. 学会等名 第22回日本内分泌学会 九州支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 荒木栄一
2. 発表標題 2型糖尿病の体質医学的解析と予防・治療の展望.
3. 学会等名 第72回日本体質医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 荒木栄一
2. 発表標題 ガイドラインによる糖尿病食事療法、運動療法の実際. オーバービュー -糖尿病診療ガイドライン2019における糖尿病診療-.
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 ~ 2022年

1. 発表者名 荒木栄一
2. 発表標題 2型糖尿病治療の様々なステージにおける GLP-1受容体作動薬の可能性.
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 荒木栄一
2. 発表標題 合併症診療におけるインスリン療法. 100th anniversary of insulin discovery: 合併症におけるインスリンの功と罪.
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 荒木栄一
2. 発表標題 本邦における災害時の糖尿病医療支援体制について -DiaMAT実現のために
3. 学会等名 日本糖尿病学会第59回東北地方会. (招待講演)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 荒木栄一
2. 発表標題 災害時糖尿病医療支援チームDiaMAT構築のための経緯と展望
3. 学会等名 第59回日本糖尿病学会九州地方会. (招待講演)
4. 発表年 2021年～2022年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 井形元維、最勝寺英美、小野薫、前田沙梨恵、花谷聡子、吉永佳代、近藤龍也、斎藤文誉、大場隆、荒木栄一	4. 発行年 2023年
2. 出版社 日本内分泌学会誌	5. 総ページ数 3
3. 書名 高アンドロゲン血症及び男性化徴候を認めた閉経後女性の1例	

1. 著者名 田尻絵里、外村彩夏、小野薫、井形元維、西田健朗、荒木栄一、下田誠也	4. 発行年 2023年
2. 出版社 日本病態栄養学会誌	5. 総ページ数 -
3. 書名 日本人若年成人における耐糖能障害の特徴と耐糖能に影響を及ぼす生活習慣の検討	

1. 著者名 1. 荒木栄一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本内科学会雑誌.	5. 総ページ数 10
3. 書名 糖尿病病態の分子生物学的解析と新規糖尿病治療法の開発への応用.	

1. 著者名 荒木 栄一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 9
3. 書名 糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療. 糖尿病最新の治療. 2022-2024.	

1. 著者名 荒木 栄一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 大道学館	5. 総ページ数 7
3. 書名 糖尿病診療ガイドライン2019の要点. 臨床と研究	

1. 著者名 荒木 栄一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 6
3. 書名 日本糖尿病学会(JDS)と日本循環器学会(JCS)による合同コンセンサスステートメント 医学のあゆみ	

1. 著者名 荒木 栄一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 12
3. 書名 「糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント」について. 糖尿病学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
研究 分担者	阪口 雅司 (Sakaguchi Masaji) (90625774)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教 (17401)	

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