

機関番号：15401
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20390258
 研究課題名（和文） プロテオミクス技術を基盤としたインスリン抵抗性と糖代謝障害の分子機構解明
 研究課題名（英文） Elucidation of the molecular mechanisms underlying insulin resistance and metabolic disorders using a proteomics technology
 研究代表者
 浅野 知一郎 (Asano Tomoichiro)
 広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
 研究者番号：70242063

研究成果の概要（和文）：

インスリンによる糖・脂質代謝の障害によって、糖尿病を始めとする代謝異常症候群が発症する。このインスリンシグナルは、種々のシグナル伝達タンパクと転写因子を介して引き起こされるが、未だ、十分には明らかにされていない。そこで、我々は、シグナル伝達タンパクと転写因子のそれぞれに関して、結合蛋白を質量分析装置を用いたプロテオミクス解析を駆使して行った。その結果、IRS-1 や Crtc3 に Pin1 という調節因子が結合することの他、複数の調節機構が新規に解明された。これらの結果は、新規治療薬のターゲットとなりうるものであり、今後、さらなる展開が期待される。

研究成果の概要（英文）：

Insulin exerts its metabolic actions through many signal transduction proteins and transcription factor. In this study, we carried out the screening the binding proteins with the important proteins for the metabolic regulation or insulin action. As a result, we identified Pin1 to regulate IRS-1 phosphorylation as well as the subcellular distribution of Crtc2. Besides Pin1, several important protein associations were identified, which would be useful for the development of a novel drug to treat diabetes mellitus.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2009年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2010年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：代謝学、生化学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：インスリン、代謝、シグナル伝達、プロテオミクス、糖取り込み、糖尿病

1. 研究開始当初の背景

わが国を含む世界中の国々において、糖尿病、高血圧、高脂血症を合併するインスリン抵抗性症候群の患者の増加は顕著である。この病態は高齢化の他、運動不足や高脂肪の食事、肥満等の文化的背景によって

引き起こされており、分子機序としてはインスリン抵抗性が中心的な役割を果たしている。インスリン抵抗性は肝や筋肉における糖代謝の悪化のみならず、血管にも存在し拡張不全や動脈硬化の病態形成にも大きな役割を果たしている。従って、イン

スリン抵抗性や血管機能障害の分子メカニズムの解明、さらにはそれを正常化させる薬剤の開発は、極めて重要な研究テーマである。

一方、ヒトやマウスの全ゲノム解読を基盤にしたプロテオーム解析は、近年、生命現象や病態の成因解明に大変有用な手段となっている。我々は、この手法を用い、糖・脂質代謝異常の病因及びインスリン抵抗性の分子メカニズムの解明を進め、治療への応用に結び付けることを目標としている。

我々は、インスリン作用にとって鍵となる分子であるIRS蛋白ファミリー、PI3-キナーゼ、Akt、GLUT4を軸としたシグナル伝達について精力的な研究を継続してきた。また、IRS-1やAktについては結合蛋白のクローニングを成功させ、遺伝子のクローニング方法や蛋白の精製技術、クローニングされた遺伝子産物の解析方法についても多くの経験の有している。さらに、これらのシグナル伝達をintactな単一細胞で検出するためのFRETのシステムを構築することにも成功してきた。

一方、ヒトやマウスの全ゲノム解読を基盤にしたプロテオーム解析は、近年、生命現象や病態の成因解明に大変有用な手段となっている。細胞刺激に応じて形成されるシグナル伝達複合体などの機能性タンパク質複合体を、本来の機能を損なうことなく培養細胞や生体から分離し、質量分析計を用いて効率よく同定するためのシステムは、多段階免疫沈降用のタグの開発、LC-MS/MSを基盤とするタンパク質の超高感度同定システム（ダイレクトナノフローLC-MS/MS）の整備、極微量タンパク質の前処理条件の検討、最新の遺伝子組換え技術を利用するハイスループットなタンパク質の発現・機能解析などの技術の開発によって、飛躍的な進歩を遂げている。

そこで、我々は、この先端的な手法を用い、インスリンの作用機序及びインスリン抵抗性、さらには動脈硬化の分子メカニズムの解明に役立てたい。

2. 研究の目的

我々は、最先端のプロテオーム解析の手法を取り入れて、インスリンの作用機序及び代謝異常疾患の分子メカニズムの解明に取り組みたい。具体的には、

(1) インスリン作用および糖・脂質代謝に対する重要性が確立されている蛋白群について、蛋白自体の修飾及び結合蛋白の同定を、

網羅的に検索する。これには、新規に開発された多段階免疫沈降用のタグ（MEF タグ：後述）を、baitとなるタンパクに取り付けて細胞に発現させ、可溶化した後、タグを用いて免疫沈降から高度に精製した後、LC-MS/MSを基盤とするタンパク質の超高感度同定システム（ダイレクトナノフローLC-MS/MS）を用いる手法を駆使して行われる。(2) GLUT4、インスリン受容体、LDL受容体など細胞内分布が機能調節に重要である膜蛋白についてもMEFタグを取り付けることで含んでいる小胞全体を高純度に分離し、小胞内構成蛋白を網羅的に同定する。小胞に含まれる蛋白の解析から細胞内移動の分子メカニズムの解明へと結びつける。

3. 研究の方法

インスリン作用や糖代謝に重要な蛋白の修飾や結合蛋白の同定

インスリン受容体からのシグナル伝達は、IRS-1/2リン酸化→PI 3-キナーゼ活性化→Aktリン酸化が主なる経路である。筋肉や脂肪細胞では、Akt以降の経路は不明であるがGLUT4が細胞膜上へ移動することでグルコースの取り込みが促進される。一方、肝臓では、AktによってFOXO1がリン酸化されることで、グリコーゲン合成促進や糖新生の抑制が引き起こされる。これらのシグナル伝達蛋白には、それぞれいくつかの結合蛋白が見出されており、また、IRS-1についてはセリンリン酸化によって14-3-3が結合し、インスリン受容体によるチロシンリン酸化が抑制される。

一方、運動や、レプチンやアディポネクチン等の刺激による代謝には、LKB1→AMPKの活性化が重要であることが示されている。また、AMPKの下流には、Rheb→mTORの活性化が誘導される。

そこで、IRS-1、IRS-2、p110^α、p110^β（PI 3-キナーゼの活性サブユニット）、Rictor、Akt、GSK3、FOXO1、c/EBP^α、PPAR^α、PPAR^β、Rheb、TSC1/TSC2、LKB1、AMPK各サブユニットに対しては、MEF法を適用し、相互作用解析を行う。

以下のように培養細胞の系とマウスの臓器を用いる手法を平行して進める。

(i) 培養細胞を用いた結合タンパク同定

① これらのcDNAをMEFタグ発現ベクターのマルチクローニング部位に、それぞれ挿入し、N端にMEFを取り付けた融合蛋白発現ベクターを作成する。さらに、培養肝細胞、培養筋肉細胞、3T3-L1脂肪細胞等に効率的に発現させるためのアデノウイルス

スを作成する。

②各アデノウイルスを各種培養細胞に導入し発現させ、界面活性剤を含む緩衝液で細胞を溶解することで、MEF 融合蛋白を含む細胞抽出液を調製する。

③抽出液から、MEF 法を用いて MEF-融合ウイルス蛋白とそれに結合している宿主細胞タンパク質を回収する。MEF 法の手順は：

(a) 抽出液に、1/20 容の myc-抗体を不溶化したセファロースビーズを加えて免疫沈降を行う。

(b) ビーズを洗浄後、MEF-蛋白とそれに結合しているタンパク質を TEV プロテアーゼを用いた切断反応によりビーズから解離させて上清に回収する。

(c) 上清に1/20容のFLAG-抗体を不溶化したセファロースビーズを加えて再度免疫沈降を行う。

(d) ビーズを洗浄後、MEF-蛋白とそれに結合しているタンパク質を FLAG 合成ペプチドを加えてビーズから解離させる。

④回収したタンパク質を SDS-電気泳動（銀染色）で分析する。また、検出したタンパク質バンドを、ゲル内でトリプシン消化し、消化物をダイレクトナノフロー LC-MS/MS システムにより分析する。また、回収したタンパク質を全体として評価するために、試料を溶液状態のまま（SDS-電気泳動を行わずに）トリプシン消化し、消化物を LC-MS/MS 分析する。IRS-1/2 に関しては、結合蛋白の同定に加え、セリンリン酸化の部位と程度についても検討する。

⑤得られた MS/MS スペクトルを、タンパク質データベース (Mascot) に照合し、タンパク質を同定する。

⑥また、必要に応じて、同定したタンパク質を MEF タグで標識し、リバースタグ法やダブルタグ法を併用することでデータの信頼性を検証する。

⑦我々は、現在までに以下のような結合タンパクプロファイルを得ることに成功しつつあり、さらにデータベース化を進めたい。

(ii) マウス臓器を用いた結合タンパク同定

①上記のアデノウイルスはマウスに注入することで、肝臓に高い発現を誘導することが可能である。そこで、通常食もしくは高脂肪食を付加したマウスに各アデノウイルスを注入し、肝臓に発現させる。

②マウスの肝臓をインスリンや AICAR によ

る刺激を行った後、取り出し、核分画と細胞質分画に分離する。両方の分画を界面活性剤を含む緩衝液で細胞を溶解することで、MEF 融合蛋白を含む細胞抽出液を抽出し、上記の培養細胞の場合と同様の実験を進める。

GLUT4 含有小胞特異的蛋白の構造及び機能の解析

GLUT4 及び GLUT1 の C 末端に、flag tag と myc tag を逆に配置した MEF タグを取り付けた蛋白 (GLUT4/1-flag-TEV-myc) をコードする cDNA を作成する。これを発現するアデノウイルスを作成し、3T3-L1 脂肪細胞や培養筋肉細胞に発現させる。これらの培養細胞やマウス組織を homogenize した後、細胞膜分画と細胞質分画を除き、細胞内の膜分画 (low density microsome 分画) を遠心分離法によって採取する。これに、上述した MEF 法の手順を用い、高純度の GLUT4/1 含有小胞を精製する。得られた GLUT4/1 含有小胞より蛋白を抽出し、2次元電気泳動を行い、GLUT4/1 含有小胞それぞれについてプロテオームマップを作成する。また、LC-MS/MS を用いて各小胞構成蛋白を網羅的に同定すると共に、GLUT4/1 含有小胞間の違いに関しては、同位体ラベル法を用い、詳細に検討する。これらから、パターン解析と各蛋白の同定結果を基に、筋肉と脂肪細胞の両方についてデータベース化を行う。さらに、非刺激時、インスリン刺激後、筋収縮（電気）刺激後、インスリンと筋収縮（電気）刺激の両方の刺激後の4群を作成し、細胞内分画に残存している GLUT4 含有小胞の構成蛋白を検討することで、インスリン刺激と筋収縮のそれぞれによって細胞膜上へ移動するための特別な小胞内構成蛋白が同定する。

培養細胞を用いた GLUT4 含有小胞特異的蛋白の構造及び機能の解析

上記の方法によって、最初の方法からは GLUT4 と GLUT1 の細胞内分画の違いに関与する蛋白が、後半の方法からはインスリンと運動刺激を GLUT4 含有小胞へ伝達する蛋白が同定されよう。これらの蛋白については、構造から役割を推測した後、特異的抗体を作製し、臓器および細胞内分布を Northern blotting や免疫染色によって明らかにし、得られた蛋白の臓器特異的な役割を想定し、詳細な機能解析に結び付けたい。さらに、初代培養筋肉細胞、3T3-L1 脂肪細胞等に adenovirus を用いた遺伝子導入によって、蛋白を発現させ、実際に

GLUT4/1 含有小胞に位置することを確認した後、GLUT4/1 の細胞内分布や糖取り込み活性にどのような役割を有しているかについて検討する。培養細胞に遺伝子導入し、機能の重要性が示唆される蛋白については、次に生体における生理的役割を詳細に検討を行う。

4. 研究成果

本研究期間中に、IRS-1 に Pin1 が結合すること、また、Pin1 を bait としたスクリーニングから Crtc2 を同定し、新たな糖新生制御のメカニズムを報告した。この結果から、代謝調節に Pin1 が重要な役割を果たしていることが認識された。Pin1 や PAR14 を発現させると、Akt のリン酸化が亢進することや、Pin1 が脂肪細胞の分化に必須であることも見出した。実際、高脂肪食負荷によって、正常マウスでは発現が顕著に増加するのに対し、Pin1 KO マウスでは高脂肪食負荷による体重増加に明らかな抵抗性を呈した。さらに、興味深いことに、NASH の発症を誘導するメチオニン・コリン欠乏食を投与しても、Pin1 KO マウスでは肝障害が強く抑制されていた。今後、Pin1 の発現量が非常に高い膵β細胞を始めとして、脂肪、視床下部、肝などでの役割、また類似蛋白の PAR14 についても解明を進める重要性を認識するに至った。

さらに、以下の多数の重要な結合蛋白の同定に成功した。具体的には、

①IRS-1 と結合する蛋白 : IRS-1 を bait とするスクリーニングからは、既知の PI 3 キナーゼや 14-3-3 に加え、新規に多数の結合タンパクが同定された。その中で、我々は、以下に着目している。

(1) Nedd4:E3 リガーゼの一種であるが、IRS-1 をモノユビキチン化し、細胞内分布に影響を与える可能性が preliminary な検討から示唆された。さらに、インスリン作用への影響について検討を進める。

(2) USP7 : IRS-1/2 のユビキチン化に関与している可能性を考慮し、検討を進める。

②PTEN と結合する蛋白 : PTEN を bait とするスクリーニングから得られた複合体形成タンパクの中で、特に注目しているのは、Tfg と名付けられた機能不明タンパクである。我々の検討から Tfg は PTEN の C2 ドメインに結合することで、PTEN のフォスファターゼ活性を阻害し、細胞内 PIP3 量を増やし、Akt のリン酸化を亢進させる結果が得られた。また、高脂肪負荷マウスや ob/ob マウスでは、Tfg の発現量が低下しており、これはインスリン

抵抗性状態の Akt 活性化障害に合致する。従って、Tfg を代謝調節に重要と考え、臓器特異的 KO マウスを作成し、その機能解析を in vitro と in vivo の両面から行う。

③AS160 と結合する蛋白 : AS160 は Akt の下流に位置し、GLUT4 の細胞内移動を制御している重要なタンパクである。我々は INTS6 と名付けられた機能未解明のタンパクがインスリンや AICAR 刺激に伴って、AS160 と結合する結果を得た。AS160 側の結合部位は 14-3-3 が結合する部位の近傍であり、AS160 の機能調節に INTS6 が関与する可能性が高い。我々は、INTS6 の siRNA や過剰発現の系で GLUT4 移動への影響の有無を検討し、必要に応じて、KO マウスを作成し検討する。

5. 主な発表論文等 [雑誌論文] (計 23 件)
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

1. Kamata, H., Tsuchiya, Y., Asano, T. IκBβ is a positive and negative regulator of NF-κB activity during inflammation. Cell Res. 20; 1178-1180, 2010 査読有
2. Nakatsu, Y., Sakoda, H., Fujishiro M., Asano, T. (18 人: 18 番目) Pin1 associates with and induces translocation of CRTC2 to the cytosol, thereby suppressing CRE transcriptional activity J. Biol. Chem. 43; 33018-33027, 2010 査読有
3. Tsuchiya, Y., Asano, T., Nakayama, K., Kato, T., Karin, M., and Kamata, H. Nuclear IKKβ is an adaptor protein for IκBα ubiquitination and degradation in UV-induced NF-κB activation. Molecular Cell 39(4); 570-82, 2010 査読有
4. Yoneda, M., Guo, Y., Sakoda, H., Fujishiro M., Asano, T. (17 人: 17 番目) Decreased SIRT1 expression and LKB1 phosphorylation occurs with long-term high-fat diet feeding, in addition to AMPK phosphorylation impairment in the early phase. Obesity Res Clin Pract. 4; e201-7, 2010 査読有
5. Kawamura, Y., Uchijima, Y., Horike, N., Tonami, K., Nishiyama, K., Amano, T., Asano, T., Kurihara, Y., and Kurihara, H. Sirt3 protects in vitro-fertilized mouse preimplantation embryos against oxidative stress-induced p53-mediated developmental arrest. J. Clin. Invest. 120; 2817-28, 2010 査読有
6. Shibata, M., Hakuno, F., Asano, T. (14 人: 13 番目) Paraquat-induced oxidative stress represses phosphatidylinositol 3-kinase activities leading to impaired glucose uptake

- in 3T3-L1 adipocytes. *J. Biol. Chem.* 285;20915-25, 2010 査読有
7. Sopasakis, VR., Liu, P., Asano, T. (12 人: 7 番目) Specific roles of the p110alpha isoform of phosphatidylinositol 3-kinase in hepatic insulin signaling and metabolic regulation. *Cell Metab.* 11; 220-30, 2010 査読有
 8. Kabuta, T., Hakuno, F., Asano, T., (8 人: 6 番目) Insulin receptor substrate-3, interacting with Bcl-3, enhances p50 NF-kappaB activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 394; 697-702, 2010 査読有
 9. Cui, X., Kushiyaama, A., Sakoda, H., Fujishiro M., Asano, T. (19 人: 19 番目) Macrophage foam cell formation is augmented in serum from patients with diabetic angiopathy. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 87; 57-63, 2010 査読有
 10. Ishii, N., Matsumura, T., Asano, T. (12 人: 10 番目) Activation of AMP-activated protein kinase suppresses oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage proliferation. *J Biol Chem.* 284: 34561-9, 2009 査読有
 11. Aoki, K., Matsui, J., Asano, T. (16 人: 12 番目) Role of the liver in glucose homeostasis in PI 3-kinase p85alpha-deficient mice. *Am. J. Physiol. Endo. Metab.* 296(4):E842-53, 2009 査読有
 12. Sasaki-Suzuki, N., Arai, K., Asano, T. (10 人: 7 番目) GH inhibition of glucose uptake in adipocytes occurs without affecting GLUT4-translocation through an IRS-2-PI 3-kinase-dependent pathway *J. Biol. Chem.* 284:6061-70, 2009 査読有
 13. Ikubo, M., Wada, T., Asano, T. (8 人: 6 番目) Impact of lipid phosphatases SHIP2 and PTEN on the time- and Akt isoform-specific amelioration of TNF{alpha}-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 296; E157-64, 2009 査読有
 14. Egawa, M., Kamata, H., Sakoda, H., Fujishiro M., Asano, T. (14 人: 14 番目) Long-term Forskolin Stimulation Induces AMPK Activation and Thereby Enhances Tight Junction Formation in Human Placental Trophoblast BeWo Cells. *Placenta* 29; 1003-8, 2008 査読有
 15. Imai, J., Katagiri, H., Asano, T. (16 人: 14 番目) Regulation of Pancreatic β cell Mass by Neuronal Signals from the Liver *Science* 322; 1250-4, 2008 査読有
 16. Horike, N., Sakoda, H., Fujishiro M., Asano, T. (11 人: 11 番目) AMPK activation increases phosphorylation of GSK3beta and thereby reduces CRE transcriptional activity and PEPCK-C gene expression in the liver. *J. Biol. Chem* 283; 33902-10, 2008 査読有
 17. Ono, H., Pocai, A., Asano, T. (8 人: 5 番目) Activation of hypothalamic S6 kinase mediates diet Sakoda, H., -induced hepatic insulin resistance in rats. *J. Clin. Invest.* 118; 2959-68, 2008 査読有
 18. Yamashita, A., Soga, Y., Asano, T., (7 人: 4 番目) DNA microarray analyses of genes expressed differentially in 3T3-L1 adipocytes co-cultured with murine macrophage cell line RAW264.7 in the presence of the toll-like receptor 4 ligand bacterial endotoxin. *Int J Obes (Lond).* 32(11):1725-9, 2008 査読有
 19. Koketsu, Y., Sakoda, H., Fujishiro M., Asano, T. (12 人: 12 番目) Hepatic overexpression of a dominant negative form of Raptor enhances Akt phosphorylation and restores insulin resistance in K/KAy mice. *Am. J. Physiol. Endo. Metab.* 294; E719-25, 2008 査読有
 20. Makita, R., Uchijima, Y., Asano, T. (20 人: 18 番目) Multiple renal cysts, urinary concentration defects, and pulmonary emphysematous changes in mice lacking TAZ *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 294; F542-53, 2008 査読有
 21. Kurihara, Y., Kawamura, Y., Asano, T. (8 人: 5 番目) Maintenance of genomic methylation patterns during preimplantation development requires the somatic form of DNA methyltransferase 1 *Developmental Biology.* 313; 335-46, 2008 査読有
 22. Ikegami, Y., Inukai, K., Awata, T., Asano, T., Katayama, S. SH3 domain of the phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit is responsible for the formation of a sequestration complex with insulin receptor substrate-1 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 365; 433-8, 2008 査読有
 23. Fujio, J., Kushiyaama, A., Sakoda, H., Fujishiro M., Asano, T. (12 人: 12 番目) Regulation of gut-derived resistin-like molecule b expression by nutrients *Diab. Res. Clin. Pract.* 79; 2-10, 2008 査読有

[学会発表] (計18件)

1. Ohno H, Y., Nakatsu, Y., Asano, T. et al. 4F2hc associates with and stabilizes GLUT1 protein and increases glucose transport activity アメリカ糖尿病学会 June 27, 2010 Orlando, Florida USA
2. Iwashita M., Nakatsu, Y., Asano, T. et al. Valsartan suppresses inflammatory response of LPS-induced activated macrophages and thereby improves adipose insulin resistance アメリカ糖尿病学会 June 27, 2010 Orlando, Florida USA
3. Nakatsu, Y., Sakoda, H., Asano, T. et al. Peptidyl prolyl cis/trans isomerase Pin1 interacts with CRTC2 and regulates gluconeogenesis アメリカ糖尿病学会 June 27, 2010 Orlando, Florida USA
4. Kushiya, A., Sakoda, H., Asano, T. et al. Involvement of xanthine oxidase pathway in pathogenesis of macrophage activation アメリカ糖尿病学会 June 27, 2010 Orlando, Florida USA
5. 浅野知一郎 (招待講演) タンパク複合体解析から見出された新規の代謝調節機序 第27回東北インスリン研究会 2010年10月29日 仙台
6. 大谷裕一郎, 中津祐介, 浅野知一郎 et. al. マクロファージ泡沫化に基づいた血管合併症予測のための新規バイオアッセイ系の確立 日本糖尿病学会 2010年5月29日 大阪
7. 大野晴也, 中津祐介, 浅野知一郎 et. al. GLUT1 と相互作用する膜タンパク質 4F2hc は、GLUT1 の安定性に関与し、糖取り込みを増加させる。 日本糖尿病学会 2010年5月29日 大阪
8. 櫛山暁史, 迫田秀之, 浅野知一郎 et. al. マクロファージより分泌されるレジスチン様分子βの生理的意義とインスリン抵抗性の発症機序 日本糖尿病学会 2010年5月29日 大阪
9. 菊池貴子, 迫田秀之, 浅野知一郎 et. al. LST8によるmTORおよびインスリンシグナル伝達系の調節機構の解明 日本糖尿病学会 2010年5月29日 大阪
10. 大久保博史, 中津祐介, 浅野知一郎 et. al. Pin1のマクロファージ及び脂肪細胞機能における役割解明 日本糖尿病学会 2010年5月29日 大阪
11. 中津祐介, 迫田秀之, 浅野知一郎 et. al. プロリル異性化酵素Pin1はTORC2と結合しCRE活性を抑制することで、肝の糖新生系を制御する 日本糖尿病学会 2010年5月29日 大阪
12. 齊藤徳郎, 片桐秀樹, 浅野知一郎 et. al. 血管内皮細胞NF-κBの血管病変形成に果たす役割 日本糖尿病学会 2010年5月29日 大阪
13. 中道淳仁, 中津祐介, 浅野知一郎 et. al. アロプリノールはマクロファージの泡沫化及びApoEノックアウトマウスにおける動脈硬化の進行を抑制する 日本糖尿病学会 2010年5月

29日 大阪

14. Kushiya, A., Asano, T. et al. Functionally distinct roles of each member of the resistin family in insulin resistance and atherosclerosis アメリカ糖尿病学会 2008年6月25日 米国、サンフランシスコ
15. Ono, H., Poci, A., Asano, T. et al. Hypothalamic S6 Kinase 1 is required for short-term diet-induced hepatic insulin resistance アメリカ糖尿病学会 2008年6月25日 米国、サンフランシスコ
16. 瀬藤優子, 迫田秀之, 浅野知一郎 他 糖尿病モデル動物のインスリン抵抗性におけるmTORシグナルの役割 日本糖尿病学会 2008年5月25日 日本、仙台
17. 櫛山暁史, 迫田秀之, 浅野知一郎 他 腸管由来RELM (resistin like molecule)βは動脈硬化・メタボリック症候群に関与する 日本糖尿病学会 2008年5月25日 日本、仙台
18. 長谷豊, 片桐秀樹, 浅野知一郎 他 血管内皮細胞におけるNF-κBの役割: 血管内皮特異的dominant negative IκBトランスジェニックマウスを用いた解析 日本糖尿病学会 2008年5月25日 日本、仙台

[その他]

ホームページ等

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/ikagaku/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浅野 知一郎 (Asano Tomoichiro)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号: 70242063

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

鎌田 英明 (Kamata Hideaki)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号: 10233925

中津 祐介 (Nakatsu Yusuke)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号: 20452584

迫田 秀之 (Sakoda hideyuki)

東京大学・大学院・助教

研究者番号: 50376464