

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461329

研究課題名(和文)細胞内蛋白分解系のエネルギー代謝恒常性維持における統合的役割の解明

研究課題名(英文)roles of intracellular proteolytic systems in maintaining energy metabolism homeostasis

研究代表者

簗 俊成 (Takamura, Toshinari)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：00324111

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、細胞内の蛋白分解系のエネルギー代謝恒常性維持における役割の統合的理解を目指し、次の3つの未解決課題に取り組んだ。肥満状態でプロテアソーム機能が低下する機序、プロテアソーム活性阻害下および飢餓状態での代償的オートファジーのエネルギー代謝における意義とその基質、骨格筋におけるプロテアソーム機能障害のインスリン感受性における意義

研究成果の概要(英文)：To understand the roles of intracellular proteolytic systems in maintaining energy metabolism homeostasis, the present study addressed the following three unresolved issues. Mechanisms underlying proteasome dysfunction in obesity, Significance of compensatory autophagy and its substrates under inhibition of proteasome activity and starvation, Significance of proteasome dysfunction in skeletal muscle in insulin sensitivity

研究分野：内分泌・代謝内科学

キーワード：エネルギー代謝 インスリン抵抗性 糖尿病 肥満症 脂肪肝

1. 研究開始当初の背景

肥満は小胞体(ER)ストレスを惹起することで肝臓にインスリン抵抗性を誘導することが示されたが(Ozcan U et al. Science 2004, 2006)、肥満がいかに ER ストレスを誘導するかの分子機構は不明であった。申請者はヒト肝臓発現遺伝子情報(Diabetologia 2004 & 2007, Cell Metab 2010)から、2型糖尿病患者に肥満が加わることで、選択的タンパク質分解を担うプロテアソーム関連遺伝子群が肝臓で発現変動することを観察した(Obesity 2008)。その意義を遺伝子改変マウスと培養細胞の実験から検証した結果、肥満による肝臓での ER ストレスの成因としてプロテアソーム機能障害をつきとめた(Diabetes 2013)。すなわち、肥満 プロテアソーム活性 ユビキチン化蛋白質蓄積 ER ストレス JNK 活性化 肝インスリン抵抗性という病態を証明した。さらにプロテアソーム活性 FoxO1 分解 肝糖新生、およびプロテアソーム活性によるタンパク分解と ER ストレス SREBP-1c 活性化 脂肪肝のモデルを示した。しかしながら、肥満状態でいかにプロテアソーム機能が障害されるのか、プロテアソーム活性化が肝インスリン抵抗性を改善しうるのかが不明のままである。またこの研究の過程で、選択的なプロテアソーム活性阻害が肝臓で代償的オートファジーを高めること、および骨格筋では奇異性にインスリン感受性が亢進することを新たに見出した。

2. 研究の目的

本研究では、上述の4つの未解決問題を探求することで、細胞内の蛋白分解系のエネルギー代謝恒常性維持における役割の統合的理解を目指す。

肥満状態でプロテアソーム機能が低下する機序

プロテアソーム活性阻害下での代償的オートファジーの意義とその基質
骨格筋におけるプロテアソーム機能障害がインスリン感受性を高める機序

3. 研究の方法

細胞内蛋白分解系がエネルギー代謝恒常性維持における役割を統合的に理解するために、本研究では、肥満からタンパク分解系異常に至る経路、エネルギー代謝調節におけるプロテアソームとオートファジーの役割分担、および肝臓と骨格筋の臓器連関を明らかにする。

具体的には、以下の実験を行う。

肥満状態でプロテアソーム機能が低下する機序を検討する。肥満モデルの共通病態である高インスリン血症、酸化ストレス、脂肪毒性、分枝鎖アミノ酸がプロテアソーム活性に及ぼす作用を培養肝細胞レベルで検討する。

プロテアソーム活性阻害下で生じる代

償的オートファジーのインスリン抵抗性病態への意義を解明し、その際の選択的基質を同定する。代償的オートファジーを阻害することがエネルギー代謝に及ぼす効果、および選択的オートファジーとしての標的基質を同定することで、プロテアソームとオートファジーという主要な細胞内タンパク分解系がエネルギー代謝調節に及ぼす役割分担を明らかにする。

骨格筋におけるプロテアソーム機能障害がインスリン感受性を高める分子機構を解析する。マウス用トレッドミルで運動負荷後のインスリン感受性、AMPK 活性化、骨格筋線維の形質転換を観察する。

4. 研究成果

本研究では、細胞内の蛋白分解系のエネルギー代謝恒常性維持における役割の統合的理解を目指し、次の3つの未解決課題に取り組んだ。

肥満状態でプロテアソーム機能が低下する機序

申請者は先に、肥満による小胞体ストレス惹起の成因としてタンパク分解系の一つであるプロテアソーム機能異常を同定したが、本研究では、肥満症のいかなる病態がプロテアソーム機能を障害するかの解明を目指している。個体レベルでは、肥満・糖尿病モデルマウス(高脂肪食負荷マウス、自然発症肥満モデル ob/ob マウス、自然発症肥満 2 型糖尿病モデル db/db マウス)の肝臓で、キモトリプシン活性を指標としたプロテアソーム活性が低下することを確認した。その機序を探るため、細胞レベルで、肥満モデルの共通病態である高インスリン血症、酸化ストレス、脂肪毒性、分枝鎖アミノ酸がプロテアソーム活性に及ぼす作用を検討した。当初の予想に反し、上記病態を再現した細胞刺激は、培養肝細胞におけるプロテアソーム活性が亢進した。ごく最近、タンパク質合成系の制御因子 mTOR がプロテアソームを性あるいは負のいずれに制御するかが論争されている。申請者らの検討から、時間依存性に代償が生じる可能性を考えている。事実、インスリンはプロテアソーム活性を時相によってダイナミックに変化させた。その分子機構を検討中である。

プロテアソーム活性阻害下および飢餓状態での代償的オートファジーのエネルギー代謝における意義とその基質

プロテアソーム機能が減弱する PA28KO マウスの肝臓では、オートファジーが亢進した。培養肝細胞で代償的オートファジーを誘導する系を確立し、その選択的基質を探索した。現在までに、複数のエネルギー代謝鍵分子がオートファジー

の基質となることを見出した。その生理学的意義を検討するために、細胞飢餓および個体レベルでの絶食によって誘導されるオートファジーの基質をスクリーニングし、細胞・臓器ごとに複数のエネルギー代謝分子を同定した。選択的オートファジーが、エネルギー代謝を調節する可能性がある。

骨格筋におけるプロテアソーム機能障害のインスリン感受性における意義：

全身のプロテアソーム機能低下を有する PA28KO マウスでは、肝臓でインスリン抵抗性を示す一方、骨格筋ではインスリン感受性が亢進した。PA28KO マウスに対し、マウス用トレッドミルで運動を負荷し、インスリン感受性、AMPK 活性化を観察した。現在のところ、PA28KO マウスおよび野生型マウスの間で運動負荷による AMPK 活性に明確な差は認められない。今後は運動以外の骨格筋応答に対するプロテアソームの役割を検討する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 25 件)

1. Tajima-Shirasaki N, Ishii KA, Takayama H, Shirasaki T, Iwama H, Chikamoto K, Saito Y, Iwasaki Y, Teraguchi A, Lan F, Kikuchi A, Takeshita Y, Muraio K, Matsugo S, Kaneko S, Misu H, Takamura T. Eicosapentaenoic Acid Downregulates Expression of the Selenoprotein P Gene by Inhibiting SREBP-1c Independently of the AMPK Pathway in H4IIEC3 Hepatocytes. *J Biol Chem*. 2017 May 2. pii: jbc.M116.747006. doi: 10.1074/jbc.M116.747006. 【査読有り】
2. H. Misu, H. Takayama, Y. Saito, Y. Mita, A. Kikuchi, K. Ishii, K. Chikamoto, T. Kanamori, N. Tajima, F. Lan, Y. Takeshita, M. Honda, M. Tanaka, S. Kato, N. Matsuyama, Y. Yoshioka, K. Iwayama, K. Tokuyama, N. Akazawa, S. Maeda, K. Takekoshi, S. Matsugo, N. Noguchi, S. Kaneko, T. Takamura. Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle. *Nat. Med.* 23 (2017). 508-516 doi:10.1038/nm.4295. 【査読有り】
3. Takegoshi K, Honda M, Okada H, Takabatake R, Matsuzawa-Nagata N, Campbell JS, Nishikawa M, Shimakami T, Shirasaki T, Sakai Y, Yamashita T, Takamura T, Tanaka T, Kaneko S. Branched-chain amino acids prevent hepatic fibrosis and development of hepatocellular carcinoma in a non-alcoholic steatohepatitis mouse model. *Oncotarget*. 2017 Mar 14;8(11):18191-18205. doi: 10.18632/oncotarget.15304. 【査読有り】
4. Igawa, H. & Takamura, T. High-carb or low-carb, that is a question, *Diabetol Int* (2017) 8: 1. 【査読なし】 doi:10.1007/s13340-016-0296-5
5. A. Kikuchi, T. Takamura. Where does liver fat go? A possible molecular link between fatty liver and diabetes, *J. Diabetes Investig.* (2016). doi:10.1111/jdi.12573. 【査読なし】
6. M. Sakurai, K. Nakamura, K. Miura, T. Takamura, K. Yoshita, S.Y. Nagasawa, Y. Morikawa, M. Ishizaki, T. Kido, Y. Naruse, M. Nakashima, K. Nogawa, Y. Suwazono, S. Sasaki, H. Nakagawa, Dietary carbohydrate intake, presence of obesity and the incident risk of type 2 diabetes in Japanese men, *J. Diabetes Investig.* 7 (2016) 343–351. doi:10.1111/jdi.12433. 【査読有り】
7. K. Chikamoto, H. Misu, H. Takayama, A. Kikuchi, K. Ishii, F. Lan, N. Takata, N. Tajima-Shirasaki, Y. Takeshita, H. Tsugane, S. Kaneko, S. Matsugo, T. Takamura. Rapid response of the steatosis-sensing hepatokine LECT2 during diet-induced weight cycling in mice, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 478 (2016) 1310–1316. doi:10.1016/j.bbrc.2016.08.117. 【査読有り】
8. M. Tanaka, Y. Saito, H. Misu, S. Kato, Y. Kita, Y. Takeshita, T. Kanamori, T. Nagano, M. Nakagen, T. Urabe, T. Takamura, S. Kaneko, K. Takahashi, N. Matsuyama, Development of a Sol Particle Homogeneous Immunoassay for Measuring Full-Length Selenoprotein P in Human Serum, *J. Clin. Lab. Anal.* 30 (2016) 114–122. doi:10.1002/jcla.21824. 【査読有り】
9. Y. Matsushima, Y. Takeshita, Y. Kita, T. Otoda, K. Kato, H. Toyama-Wakakuri, H. Akahori, A. Shimizu, E. Hamaguchi, Y. Nishimura, T. Kanamori, S. Kaneko, T. Takamura. Pleiotropic effects of sitagliptin versus voglibose in patients with type 2 diabetes inadequately controlled via diet and/or a single oral antihyperglycemic agent: a multicenter, randomized trial, *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 4 (2016) e000190. doi:10.1136/bmjdr-2015-000190. 【査読有り】
10. Y. Isobe, M. Sakurai, Y. Kita, Y. Takeshita,

- H. Misu, S. Kaneko, T. Takamura. Fat-free mass and calf circumference as body composition indices to determine non-exercise activity thermogenesis in patients with diabetes, *J Diabetes Investig*. 7 (2016) 352–358. doi:10.1111/jdi.12421. 【査読有り】
11. M. Odawara, J. Miyagawa, N. Iwamoto, Y. Takita, T. Imaoka, T. Takamura. Dulaglutide significantly decreases glycated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study, *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(3):249-57. 【査読有り】
 12. A Takazakura, M Sakurai, Y Bando, H Misu, Y Takeshita, Y Kita, A Shimizu, T Hayakawa, K Kato, S Kaneko, T Takamura. Renoprotective effects of atorvastatin compared with pravastatin on progression of early diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig* 2015 6(3):346-53. doi: 10.1111/jdi.12296. 【査読有り】
 13. K Kato, Y Takeshita, H Misu, Y Zen, S Kaneko, T Takamura. Liver steatosis is associated with insulin resistance in skeletal muscle rather than in the liver in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig* 6(2), 158–163, 2015 【査読有り】
 14. Y Takeshita, T Takamura, Y Kita, T Oota, K Kato, H Wakakuri, M Yamada, H Misu, Y Matsushima, S Kaneko and the Establishment of Rationale for Antiaging Diabetic Medicine (ERA-DM) Study Chapter 2 Group. Vildagliptin vs liraglutide as a second-line therapy switched from sitagliptin-based regimens in patients with type 2 diabetes: A randomized, parallel-group study. *J Diabetes Investig* 6(2), 192-200, 2015 【査読有り】
 15. K Yamada, E Mizukoshi, H Sunagozaka, K Arai, T Yamashita, Y Takeshita, H Misu, T Takamura, S Kitamura, Y Zen, Y Nakanuma, M Honda, S Kaneko. Characteristics of hepatic fatty acid compositions in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 35(2):582-90, 2015 Feb. 【査読有り】
 16. Miyagawa J, Odawara M, Takamura T, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide is non-inferior to once-daily liraglutide and superior to placebo in Japanese patients with type 2 diabetes: a 26-week randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(10):974-83. doi: 10.1111/dom.12534. 【査読有り】
 17. K Ishikura, H Misu, M Kumazaki, H Takayama, N Matsuzawa-Nagata, N Tajima, K Chikamoto, F Lan, H Ando, T Ota, M Sakurai, Y Takeshita, K Kato, A Fujimura, KI Miyamoto, Y Saito, S Kameo, Y Okamoto, Y Takuwa, K Takahashi, H Kidoya, N Takakura, S Kaneko, T Takamura. Selenoprotein P as a diabetes-associated hepatokine that impairs angiogenesis by inducing VEGF resistance in vascular endothelial cells. *Diabetologia* 57(9):1968-76, 2014 【査読有り】
 18. M Sakurai, K Nakamura, K Miura, K Yoshita, T Takamura, SY Nagasawa, Y Morikawa, M Ishizaki, T Kido, Y Naruse, M Nakashima, K Nogawa, Y Suwazono, H Nakagawa. Association between a serum thyroid-stimulating hormone concentration within the normal range and indices of obesity in Japanese men and women. *Intern Med* 53(7):669-74, 2014 【査読有り】
 19. M Sakurai, K Nakamura, K Miura, T Takamura, K Yoshita, SY Nagasawa, Y Morikawa, M Ishizaki, T Kido, Y Naruse, Y Suwazono, S Sasaki, H Nakagawa. Sugar-sweetened beverage and diet soda consumption and the 7-year risk for type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Eur J Nutr* 53(4):1137-8, 2014 Jun. 【査読有り】
 20. F Lan, H Misu, K Chikamoto, H Takayama, A Kikuchi, K Mohri, N Takata, H Hayashi, N Matsuzawa-Nagata, Y Takeshita, H Noda, Y Matsumoto, T Ota, T Nagano, M Nakagen, KI Miyamoto, K Takatsuki, T Seo, K Iwayama, K Tokuyama, S Matsugo, H Tang, Y Saito, S Yamagoe, S Kaneko, T Takamura. LECT2 functions as a hepatokine that links obesity to skeletal muscle insulin resistance. *Diabetes* 63(5):1649-64, 2014 【査読有り】
 21. Y Takeshita, T Takamura, M Honda, Y Kita, Y Zen, KI Kato, H Misu, T Ota, M Nakamura, K Yamada, H Sunagozaka, K Arai, T Yamashita, E Mizukoshi, S Kaneko. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 57(5):878-90, 2014 【査読有り】
 22. Hosohata K, Ando H, Takeshita Y, Misu H, Takamura T, Kaneko S, Fujimura A. Urinary Kim-1 is a sensitive biomarker for the early stage of diabetic nephropathy in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(4):243-250.

- 【査読有り】
23. T Takamura. Remodeling of nutrient homeostasis by unfolded protein response. *Diabetes* 63(3):841-3, 2014 【査読なし】
 24. K Kato, T Takamura, Y Takeshita, Y Ryu, H Misu, T Ota, K Tokuyama, S Nagasaka, M Matsuhisa, O Matsui, S Kaneko. Ectopic fat accumulation and distant organ-specific insulin resistance in Japanese people with nonalcoholic Fatty liver disease. *PLoS One* 9(3): e92170, 2014 【査読有り】
 25. H Takayama, H Misu, H Iwama, K Chikamoto, Y Saito, K Murao, A Teraguchi, F Lan, A Kikuchi, R Saito, N Tajima, T Shirasaki, S Matsugo, KI Miyamoto, S Kaneko, T Takamura. Metformin Suppresses Expression of the Selenoprotein P gene via an AMPK-FoxO3a Pathway in H4IIEC3 Hepatocytes. *J Biol Chem* 289(1):335-45, 2014 【査読有り】

〔学会発表〕(計 22 件)

1. 篁 俊成:日本人 NAFLD/NASH の病理におよぼす糖尿病の意義、第 51 回糖尿病学の進歩、招待講演、2017 年 2 月 17 日、京都
2. 篁 俊成:日本人 NAFLD の病理におよぼす高血糖の重要性、第 31 回日本糖尿病合併症学会総会、ランチョンセミナー(新たな糖尿病合併症に迫る)、2016 年 10 月 8 日、仙台
3. 篁 俊成:肝臓代謝リモデリングによる栄養恒常性の維持と破綻、第 48 回日本臨床分子形態学会学術集会、ワークショップ(新時代の慢性肝疾患研究)、2016 年 9 月 23 日、熊本
4. 篁 俊成:肝臓のエネルギー代謝調節におけるタンパク質分解系の意義、第 3 回肝臓と糖尿病・代謝研究会、ワークショップ(過栄養に対する肝臓代謝リモデリング(肝臓の内的応答))、2016 年 7 月 16 日、金沢
5. 篁 俊成, 御簾 博文:セレノプロテイン P の運動抵抗性における意義と骨格筋型受容体の同定、第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会、シンポジウム(肝と代謝制御)、2016 年 5 月 21 日、京都
6. 篁 俊成:インクレチンと NAFLD のあやしい関係、第 30 回日本糖尿病合併症学会総会、ランチョンセミナー、2015 年 11 月 28 日、愛知県
7. 篁 俊成: Diabetic Cirrhosis Revisited . 第 30 回日本糖尿病合併症学会総会、シンポジウム(新たな糖尿病合併症に迫る)、2015 年 11 月 28 日、愛知県
8. 篁 俊成:栄養バランスから再考する 2 型糖尿病の病態と治療、第 89 回日本糖尿病学会中部地方会、指定講演、2015 年 10 月 4 日、静岡
9. 篁 俊成:肥満に伴う肝障害の基礎と臨床、第 36 回日本肥満学会総会、教育講演、2015 年 10 月 2 日、名古屋
10. 篁 俊成:基礎・臨床研究と地域連携で挑む糖尿病医療、第 13 回日本予防医学学会学術総会、シンポジウム、2015 年 6 月 20 日、石川
11. Toshinari Takamura, Jun-ichiro Miyagawa, Masato Odawara, Yasushi Takita, Noriyuki Iwamoto, Takeshi Imaoka: Efficacy and Safety of Once-weekly Dulaglutide versus Once-daily Liraglutide in Japanese patients with Type 2 Diabetes. 75th Scientific Sessions American Diabetes Association (ADA). 2015/6/7, Boston, USA
12. 篁 俊成:栄養代謝経路間クロストークを介した肝臓代謝リモデリング、第 2 回肝臓と糖尿病・代謝研究会、ワークショップ(糖尿病と NAFLD/NASH・肝臓) 2015 年 5 月 23 日、山口
13. 篁 俊成, 宮川 潤一郎, 小田原 雅人, 多喜田 保志, 岩本 紀之, 今岡 丈士: 2 型糖尿病患者における週 1 回投与 デュラグルチド単独療法の有効性及び安全性 プラセボ及びリラグルチド対照 並行群間比較試験 . 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、一般演題、2015 年 5 月 21 日、山口
14. 篁 俊成, 竹下 有美枝:インクレチンの多面的作用 NASH・NAFLD を改善するか? 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、シンポジウム(インクレチン療法現状と未来への可能性)、2015 年 5 月 21 日、山口
15. Takamura T, Natsumi N, Takayama H, Misu H, Kaneko S: Palmitate and eicosapentaenoic acid oppositely regulate selenoprotein P gene expression in H4IIEC hepatocytes, Poster, Keystone Symposia, Liver Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) (X8), 2015/3/25, Whistler, British Columbia, Canada
16. 篁 俊成:ヘパトカイン解析から見えてきた糖尿病の新病態、第 49 回糖尿病学の進歩、招待講演、2015 年 2 月 21 日、岡山
17. 篁 俊成:食と肥満による肝臓代謝リモデリング、第 35 回日本肥満学会、シンポジウム、2014 年 10 月 25 日、宮崎
18. 篁 俊成:肝臓代謝リモデリングによる栄養恒常性の維持と破綻、第 35 回日本肥満学会、ランチョンセミナー、2014 年 10 月 25 日、宮崎
19. Takamura T: Remodeling of nutrient homeostasis by obesity-associated proteasome dysfunction. 2014 International Conference on Diabetes and Metabolism (ICDM), Invited lecture, 2014/10/17, Gyeonggido (South Korea)

20. Takamura T: A satiety-induced hepatokine LECT2 causes skeletal muscle insulin resistance via JNK activation. 2014 International Conference on Diabetes and Metabolism (ICDM), Invited lecture, 2014/10/18, Gyeonggido (South Korea)
21. 篁 俊成: 肝臓から考える糖尿病に対する食事・運動療法、第 29 回日本糖尿病合併症学会、シンポジウム、2014 年 10 月 3 日、東京
22. 篁 俊成: ヘパトカインを介した肝臓-骨格筋連関によるエネルギー代謝調節 . 第 57 回 日本糖尿病学会年次学術集会、シンポジウム、2014 年 5 月 23 日、大阪

〔図書〕(計 8 件)

1. Takamura T, Misu H, Kaneko S: Ectopic Fat Accumulation in the Liver and Glucose Homeostasis. *In* Inaba M (ed), Musculoskeletal Disease Associated with Diabetes Mellitus, Springer Tokyo Heidelberg New York Dordrecht London, pp185-199, 2016
2. 齊藤 麗奈、篁 俊成: 肝臓病と糖代謝異常、*In* 羽田 勝計、門脇 孝、荒木 栄一 編、糖尿病 最新の治療 2016-2018、南江堂、東京、pp18-21、2015
3. 篁 俊成: NAFLD, NASH、*In* 門脇 孝、荒木 栄一、稲垣 暢也、植木 浩二郎、羽田 勝計、綿田 裕孝 編、糖尿病学、西村書店、東京、pp536-539、2015
4. 篁 俊成: 「何を、いかに、食べるか」のサイエンス、*In* 日本予防医学会 編、予防医学テキスト(改訂第 2 版) 日本予防医学会、岡山、pp81-96、2015
5. 乙田 敏城、篁 俊成: 栄養素の恒常性と小胞体ストレス、*In* 寺内 康夫、伊藤 裕、石橋 俊 編、Annual Review 2015 糖尿病・代謝・内分泌、中外医学社、東京、pp17-24、2014
6. 御簾 博文、篁 俊成: 過栄養関連疾患の病態形成における肝由来分泌タンパク“ヘパトカイン”の役割、*In* 寺内 康夫、伊藤 裕、石橋 俊 編、Annual Review 2015 糖尿病・代謝・内分泌、中外医学社、東京、pp85-88、2014
7. 篁 俊成: 肝疾患、*In* 糖尿病学会編・著、糖尿病専門医研修ガイドブック(第 6 版) 診断と治療社、東京、pp196-199、2014
8. 篁 俊成: NAFLD・NASH、*In* 糖尿病学会編・著、糖尿病専門医研修ガイドブック(第 6 版) 診断と治療社、東京、pp328-332、2014

〔その他〕

ホームページ

<http://metabology.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

<https://www.facebook.com/TakamuraLab/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

篁 俊成 (TAKAMURA, Toshinari)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：00324111