

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19503

研究課題名（和文）連続肝生検アプローチによる糖尿病性脂肪肝炎のバイオマーカー探索

研究課題名（英文）Biomarkers search for diabetic steatohepatitis based on serial liver biopsy approach

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） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、連続肝生検研究および糖尿病薬による介入研究から、NAFLDの肝線維化進展に高血糖が成因として寄与することを示した。既知のヒト肝臓の各細胞クラスターに特徴的な既知の遺伝子パスウェイへのエンリッチメントにより、単細胞RNAシーケンス様解析を行った。連続肝生検では、肝線維化進行に伴い、肝類洞内皮細胞（LSEC）に關与する遺伝子の発現が低下した。A1c上昇に伴い、中心静脈よりの肝細胞で低酸素・酸化ストレス応答遺伝子群の発現が亢進した。12ヶ月間のSGLT2阻害薬治療はLSEC遺伝子群の発現減弱を回復させた。メタボローム解析により、病理の変化を予知する血中のバイオマーカーを絞り込んでいく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非アルコール性脂肪肝炎（NASH）は肝硬変と肝細胞癌の主要な原因疾患である。肝生検による組織学的評価が診断に必須だが、患者に負担のかかる侵襲が大きく、生検部位による不均一性が課題である。また病理学的予後予測法や治療も確立していない。本研究の最終目標は、肝生検をせずとも肝病理を診断・予知する医療の実現である。本研究で得られた、ヒトNAFLD病理学的進展と關連する細胞クラスターと遺伝子プロファイルから、NAFLD病態の鍵となる細胞クラスターとパスウェイの候補が得られた。これらの意義を、申請者等が樹立したマウス糖尿病脂肪肝炎モデルで検証することで、NAFLDに対する診断・治療標的を明らかにしたい。

研究成果の概要（英文）：Our serial liver biopsy and diabetes agents intervention studies demonstrated that hyperglycemia independently contributes to liver fibrosis development in NAFLD. Single-cell RNA sequencing-like analyses showed that genes involved in hepatic sinusoidal endothelial cells (LSEC) are downregulated according to liver fibrosis progression. Genes involved in hypoxia and oxidative stress response were upregulated in central hepatocytes according to A1c elevation. SGLT2 inhibitor treatment for 12 months restored the attenuated expression of the LSEC genes. Metabolomic analyses are ongoing to identify blood biomarkers predicting liver pathological changes.

研究分野：内分泌・代謝学

キーワード：脂肪肝炎 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)は肝硬変と肝細胞癌の主要な原因疾患である。肝生検による組織学的評価が診断に必須だが、患者に負担のかかる侵襲が大きく、生検部位による不均一性が課題である。また病理学的予後予測法や治療も確立していない。本研究の最終目標は、肝生検をせずとも肝病理を診断・予知する医療の実現である。申請者は先に、日本人非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)患者を対照とした連続肝生検解析から、従来最も大きな寄与病態と考えられてきた肥満よりも、高血糖の方が脂肪肝から炎症・線維化への進展により寄与するという、糖尿病性脂肪肝炎 (Diabetic steatohepatitis, DiSH)の病理概念を想起した (Diabetes Care 2010)。

2. 研究の目的

本研究ではこの概念に基づき、20年間に亘る連続肝生検検体および血清サンプルを用い、肝組織像、臨床パラメーター、single-cell RNA sequence、メタボローム解析を統合することで、DiSH病理の脂肪化・炎症・線維化進展の寄与因子とバイオマーカーとなるパスウェイと代謝産物を同定することを目的とする。

3. 研究の方法

1 連続肝生検研究

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 (男性67名、女性51名)を最長15年 (平均3.8年)観察した。延べ342の肝生検サンプルの病理像 (脂肪化、ballooning変性、小葉内炎症、線維化)をMatteoni分類、NAFLD activity score、Brunt分類として一人の病理医により系統的に再スコア化した。

2 糖尿病薬による介入研究

NAFLD患者の肝病理に及ぼす血糖降下およびインスリンの作用を、同等に血糖低下させながら、内因性インスリン分泌を低下させるSGLT2阻害薬、および増加させるスルホニル尿素薬との比較から明らかにする臨床研究を行った。HbA1c 7.0%と血糖コントロール不十分なNAFLD合併2型糖尿病患者40症例を対象に、SGLT2阻害薬トグリフロジンあるいはスルホニル尿素薬グリメピリドをランダムに割り付けし、12ヶ月間前後で肝生検を行った。治療前後でのNAFLD肝組織スコアの変化を一次評価項目とした。

3 臨床病理学的解析

従来、臨床指標の変化と肝組織スコアの変化間の解析には、データや組織スコアの変化量同士の相関を検討してきた。しかし、この方法はベースラインデータや観察期間がばらつく場合には適切でない。本研究では、一般線形混合モデルを用いて、NAFLD病理の時間的・組織学的変化と、性別、年齢、BMI、HbA1c、血液データ、臓器特異的インスリン感受性 (クランプ試験)、糖尿病治療等の臨床パラメーターとの関連を解析し、肝脂肪化・炎症・線維化進展と関連して変動する因子を抽出する。

4 肝遺伝子発現解析

病理スコアが変化した (表)NAFLD症例39名から得た延べ94の肝生検サンプルからRNAを抽出し、RNAseq解析を行った。この際、既知のヒト肝臓の各細胞クラスターに特徴的な既知の遺伝子パスウェイへのエンリッチメントにより、単細胞RNAシーケンス様解析を行った。臨床指標と遺伝子発現相関、サブグループ間の発現比較、変動遺伝子のパスウェイ抽出の観点から

解析した。

5 肝臓と血清のメタボローム解析

肝生検サンプル及び血清のメタボローム解析により、病理の変化を予知する血中のバイオマーカーを絞り込んだ。

4 . 研究成果

1 連続肝生検研究

糖尿病群では、肝線維化進行は HbA1c の上昇と有意に関連し ($P = 0.038$)、BMI の変動とは関連しなかった (表 1)。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 上昇と ALT 低下であったのに対し、糖尿病群では GTP 上昇であった。

肝臓の線維化進行と関連して、肝臓類洞内皮細胞、クッパー細胞関連遺伝子発現は下方制御され、星細胞と胆管細胞の遺伝子セットは上方制御された。

一方、HbA1c 上昇と関連して、中心静脈周辺の肝細胞における低酸素・酸化ストレス応答遺伝子群が発現亢進した。

2 糖尿病薬による介入研究

SGLT2 阻害薬は肝臓の脂肪化、炎症、肝線維化、各スコアをそれぞれ 65%、50%、60% 低下させた (図 1)。肝脂肪化軽減には血糖低下と BMI 低下がともに寄与したのに対し、肝線維化軽減には BMI ではなく HbA1c の低下が有意に寄与した (表 2)。

トホグリフロジン内服前後で検討すると、肝脂肪化軽減には血糖低下と BMI 低下がともに寄与したのに対し、肝線維化軽減には BMI ではなく HbA1c の低下が有意に寄与した。

トホグリフロジン治療前、肝脂肪化が強い症例ほど、中心静脈よりの肝類洞内皮細胞 (LSEC) 及び肝細胞に関連した遺伝子群が発現減弱し、トホグリフロジン治療後に発現回復した。

一方、トホグリフロジン治療前、肝脂肪化が強い症例ほど、T 細胞、マクロファージ、肝星細胞、形質細胞に関連した遺伝子群が発現亢進し、トホグリフロジン治療後に発現減弱した。

以上の研究から、本研究で得られた、ヒト NAFLD 病理学的進展と関連する細胞クラスターと遺伝子プロファイルから、NAFLD 病態の鍵となる細胞クラスターとパスウェイの候補が得られた。

現在、肝生検サンプル及び血清のメタボローム解析により、病理の変化と関連する、あるいは予知する血中のバイオマーカーを絞り込んでいる。

これらのヒト知見は、体重増加とは独立して、高血糖が NAFLD 患者の肝線維化進展に寄与する糖尿病脂肪肝炎 (Diabetic steatohepatitis, DiSH) の病理を示唆する。肝臓遺伝子発現解析プロファイルから推測すると、糖尿病血管合併症として LSEC が損傷し、もとより低酸素にさらされる zone3 領域の低酸素状態を助長することで、炎症細胞の活性化と肝線維化の起点となる可能性がある。

ヒト研究から得た仮説を検証し、DiSH に対する治療を開発する目的で、雄性 C57BL/6J マウスに高脂肪食 (HFD) 四塩化炭素 (CCl₄)、ストレプトゾトシン (STZ) を組み合わせて投与することで、マウス DiSH モデルを確立した。本モデルマウスの肝臓 single-cell RNA sequence 解析を端緒に、DiSH を形成する細胞クラスターと分子病理を解析し、治療標的を検証している。

研究成果論文

1: 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. 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. **Diabetes Care**. 2022 Sep 1;45(9):2064-2075. doi: 10.2337/dc21-2049. PMID: 35894933; PMCID: PMC9472500.
- 2: Yao X, Takayama H, Kamoshita K, Oo HK, Tanida R, Kato K, Ishii KA, Takamura T. Cyclosporine A Downregulates Selenoprotein P Expression via a Signal Transducer and Activator of Transcription 3-Forkhead Box Protein O1 Pathway in Hepatocytes In Vitro. **J Pharmacol Exp Ther**. 2022 Aug;382(2):199-207. doi: 10.1124/jpet.121.001175. PMID: 35906096.
- 3: Kamoshita K, Ishii KA, Tahira Y, Kikuchi A, Abuduwaili H, Tajima-Shirasaki N, Li Q, Takayama H, Matsumoto K, Takamura T. Insulin Suppresses Ubiquitination via the Deubiquitinating Enzyme Ubiquitin-Specific Protease 14, Independent of Proteasome Activity in H4IIEC3 Hepatocytes. **J Pharmacol Exp Ther**. 2023 Apr;385(1):5-16. doi: 10.1124/jpet.122.001088. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36328485.
- 4: Shirasaki T, Yamagoe S, Shimakami T, Murai K, Imamura R, Ishii KA, Takayama H, Matsumoto Y, Tajima-Shirasaki N, Nagata N, Shimizu R, Yamanaka S, Abe A, Omura H, Kawaguchi K, Okada H, Yamashita T, Yoshikawa T, Takimoto K, Taharaguchi M, Takatsuka S, Miyazaki Y, Tamai T, Tanabe Y, Kurachi M, Yamamoto Y, Kaneko S, Matsumoto K, Takamura T, Honda M. Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is an antiviral regulator acting through the proto-oncogene MET. **Nat Commun**. 2022 Jun 8;13(1):3176. doi: 10.1038/s41467-022-30879-3. PMID: 35676290; PMCID: PMC9177837.
- 5: Kamoshita K, Tsugane H, Ishii KA, Takayama H, Yao X, Abuduwaili H, Tanida R, Taniguchi Y, Oo HK, Gafiyatullina G, Kaneko S, Matsugo S, Takamura T. Lauric acid impairs insulin-induced Akt phosphorylation by upregulating SELENOP expression via HNF4 α induction. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2022 May 2. doi: 10.1152/ajpendo.00163.2021. Epub ahead of print. PMID: 35499234.
- 6: 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. Selenoprotein P-mediated reductive stress impairs cold-induced thermogenesis in brown fat. **Cell Rep**. 2022 Mar 29;38(13):110566. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110566. PMID: 35354056.
- 7: Yamamoto R, Takeshita Y, Tsujiguchi H, Kannon T, Sato T, Hosomichi K, Suzuki K, Kita Y, Tanaka T, Goto H, Nakano Y, Yamashita T, Kaneko S, Tajima A, Nakamura H, Takamura T. Nutrigenetic Interaction Between Apolipoprotein C3 Polymorphism and Fat Intake in People with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Curr Dev Nutr**. 2023 Mar 2;7(4):100051. doi: 10.1016/j.cdnut.2023.100051. PMID: 37304843; PMCID: PMC10257212.
- 8: Sako S, Takeshita Y, Takayama H, Goto H, Nakano Y, Ando H, Tsujiguchi H, Yamashita T, Arai K, Kaneko S, Nakamura H, Harada K, Honda M, Takamura T. Trajectories of Liver Fibrosis and Gene Expression Profiles in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated With Diabetes. **Diabetes**. 2023 Sep 1;72(9):1297-1306. doi: 10.2337/db22-0933. PMID: 37343270.
- 9: Umemura A, Sasaki A, Takamura T, Takayama H, Takeshita Y, Toya Y, Kakisaka K, Hasegawa Y, Ishigaki Y. Relationship between the changes in hepatokine levels and metabolic effects after laparoscopic sleeve gastrectomy in severely obese patients. **Surg Today**. 2024 Jun;54(6):581-590.

doi: 10.1007/s00595-023-02767-w. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37957316; PMCID: PMC11102872.

10: Takamura T, Kaku K, Yoshida A, Kusakabe H, Nakamura H, Suganami H. Reductions in liver enzymes are associated with anti-hyperglycaemic and anti-obesity effects of tofogliflozin in people with type 2 diabetes: Post-hoc analyses. **Endocrinol Diabetes Metab.** 2024 Jan;7(1):e461. doi: 10.1002/edm2.461. Epub 2023 Nov 20. PMID: 37986236; PMCID: PMC10782046.

11: Abuduyimiti T, Goto H, Kimura K, Oshima Y, Tanida R, Kamoshita K, Leerach N, Abuduwaili H, Oo HK, Li Q, Galicia-Medina CM, Takayama H, Ishii KA, Nakano Y, Takeshita Y, Iba T, Naito H, Honda M, Harada K, Yamamoto Y, Takamura T. Diabetes Accelerates Steatohepatitis in Mice: Liver Pathology and Single-Cell Gene Expression Signatures. **Am J Pathol.** 2024 May;194(5):693-707. doi: 10.1016/j.ajpath.2024.01.007. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38309428.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Takeshita Yumie, Honda Masao, Harada Kenichi, Kita Yuki, Takata Noboru, Tsujiguchi Hiromasa, Tanaka Takeo, Goto Hisanori, Nakano Yujiro, Iida Noriho, Arai Kuniaki, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Nakamura Hiroyuki, Kaneko Shuichi, Takamura Toshinari	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 Yamamoto Reina, Takeshita Yumie, Tsujiguchi Hiromasa, Kannon Takayuki, Sato Takehiro, Hosomichi Kazuyoshi, Suzuki Keita, Kita Yuki, Tanaka Takeo, Goto Hisanori, Nakano Yujiro, Yamashita Tatsuya, Kaneko Shuichi, Tajima Atsushi, Nakamura Hiroyuki, Takamura Toshinari	4. 巻 7
2. 論文標題 Nutrigenetic Interaction Between Apolipoprotein C3 Polymorphism and Fat Intake in People with Nonalcoholic Fatty Liver Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Developments in Nutrition	6. 最初と最後の頁 100051 ~ 100051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cdnut.2023.100051	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 Takamura Toshinari	4. 巻 111
2. 論文標題 2. Pathological and Therapeutic Perspective in Japanese Type 2 Diabetes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nihon Naika Gakkai Zasshi	6. 最初と最後の頁 560 ~ 565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/naika.111.560	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 Swe Mar, Oo Hein Ko, Takayama Hiroaki, Ishii Kiyo-aki, Takeshita Yumie, Goto Hisanori, Nakano Yujiro, Kohno Susumu, Takahashi Chiaki, Nakamura Hiroyuki, Saito Yoshiro, Matsushita Mami, Okamatsu-Ogura Yuko, Saito Masayuki, Takamura Toshinari	4. 巻 38
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 Reports	6. 最初と最後の頁 110566 ~ 110566
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 Kamoshita Kyoko, Tsugane Hirohiko, Ishii Kiyo-aki, Takayama Hiroaki, Yao Xingyu, Abuduwaili Halimulati, Tanida Ryota, Taniguchi Yasumasa, Oo Hein Ko, Gafiyatullina Guzel, Kaneko Shuichi, Matsugo Seiichi, Takamura Toshinari	4. 巻 in press
2. 論文標題 Lauric acid impairs insulin-induced Akt phosphorylation by upregulating SELENOP expression via HNF4 induction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00163.2021	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 Kamoshita Kyoko, Tajima-Shirasaki Natsumi, Ishii Kiyo-aki, Shirasaki Takayoshi, Takayama Hiroaki, Abuduwaili Halimulati, Abuduyimiti Tuerdiguli, Oo Hein Ko, Yao Xingyu, Li Qifang, Galicia-Medina Cynthia M., Kaneko Shuichi, Takamura Toshinari	4. 巻 in press
2. 論文標題 Forkhead box protein O1 (FoxO1) knockdown accelerates the eicosapentaenoic acid (EPA)-mediated Selenop downregulation independently of sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) in H4IIEC3 hepatocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0392	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 Yumie, Teramura Chisato, Kamoshita Kyoko, Takayama Hiroaki, Nakagawa Hiromi, Enyama Yasufumi, Ishii Kiyo Aki, Tanaka Takeo, Goto Hisanori, Nakano Yujiro, Osada Sachie, Tanaka Yoshiaki, Tokuyama Kumpei, Takamura Toshinari	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 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	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 Yoshio, Nasti Alessandro, Takeshita Yumie, Okumura Miki, Kitajima Shinji, Honda Masao, Wada Takashi, Nakamura Seiji, Takamura Toshinari, Tamura Takuro, Matsubara Kenichi, Kaneko Shuichi	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 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16564
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 Kazunori, Sakai Yoshio, Terashima Takeshi, Shimode Tetsuhiro, Seki Akihiro, Orita Noriaki, Takeshita Yumie, Shimakami Tetsuro, Takatori Hajime, Arai Kuniaki, Kitamura Kazuya, Yamashita Taro, Yamashita Tatsuya, Takamura Masayuki, Mizukoshi Eishiro, Takamura Toshinari, Honda Masao, Wada Takashi, Kaneko Shuichi	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	6. 最初と最後の頁 e26835 ~ e26835
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 Enyama Yasufumi, Takeshita Yumie, Tanaka Takeo, Sako Saori, Kanamori Takehiro, Takamura Toshinari	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 Endocrine Journal	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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 篁 俊成
2. 発表標題 糖尿病合併症としてのmetabolic dysfunction-associated fatty liver disease(MAFLD)
3. 学会等名 第37回日本糖尿病合併症学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 簗 俊成
2. 発表標題 MAFLD/NAFLD病理における糖尿病の意義
3. 学会等名 第57回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 簗 俊成
2. 発表標題 MAFLD/NAFLD病理における肥満症の意義
3. 学会等名 第43回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 簗 俊成
2. 発表標題 MAFLD/NAFLD病理における糖尿病の意義
3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝Update（招待講演）
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, 簗 俊成
2. 発表標題 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（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 簗 俊成 (総編集者 矢崎 義雄、小室 一成)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 2572
3. 書名 内科学 第12版	

1. 著者名 簗 俊成 (矢崎 義雄、小室 一成 編)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 2572
3. 書名 内科学 第12版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

金沢大学 内分泌・代謝内科学 https://metabology.w3.kanazawa-u.ac.jp/ 金沢大学 内分泌・代謝内科学 https://metabology.w3.kanazawa-u.ac.jp/ 金沢大学 内分泌・代謝内科学 https://www.facebook.com/TakamuraLab/

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