

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591301

研究課題名(和文)肥満による肝インスリン抵抗性形成におけるプロテアソーム機能異常の意義

研究課題名(英文)Significance of proteasome dysfunction in the development of obesity-mediated hepatic insulin resistance

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：近年、肥満は小胞体(ER)ストレスを惹起することで肝臓および脂肪組織にインスリン抵抗性を誘導することが示された。本研究では、肥満がいかにERストレスを誘導するかの分子メカニズムを解明した。肥満状態の肝臓ではプロテアソーム(PS)活性が低下し、ポリユビキチン化蛋白質が蓄積した。このPS機能異常は、異常蛋白質の蓄積に起因するERストレスを誘導し、JNK活性化を介して肝臓にインスリン抵抗性を惹起した。これとは独立して、PS機能障害はFoxO1分解を抑制して肝糖新生を促進した。さらにPS機能障害によるタンパク分解抑制とERストレスの惹起がSREBP-1cを活性化して直接的に肝臓を脂肪化した。

研究成果の概要(英文)：Chronic endoplasmic reticulum (ER) stress is a major contributor to obesity-induced insulin resistance in the liver. Here, we investigated the molecular link between obesity and ER stress. Mouse models of obesity and diabetes and proteasome activator 28 (PA28)-null mice showed 30-40% reduction in proteasome activity and accumulation of poly-ubiquitinated proteins in the liver. PA28-null mice also showed hepatic steatosis, decreased hepatic insulin signaling, and increased hepatic glucose production. The link between proteasome dysfunction and hepatic insulin resistance involves ER stress leading to hyperactivation of c-Jun N-terminal kinase and forkhead box O1 (FoxO1) activation in the liver. Taken together, our data suggest that proteasome dysfunction mediates obesity-induced ER stress, leading to insulin resistance in the liver.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：インスリン抵抗性 肝臓 肥満 小胞体ストレス プロテアソーム エネルギー 糖質代謝異常

#### 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 SAGE や DNA Chip 等を用いてエネルギー代謝の司令塔であるヒト肝臓の発現遺伝子情報を整備し(Diabetologia 2004 & 2007, Obesity 2008, Curr Pharm Biotechnol 2008)、過栄養状態の肝臓から産生され2型糖尿病の病態を形成する新しいホルモンを同定した(Cell Metab 2010)。この過程で、2型糖尿病に肥満が伴った患者の肝臓で協調的発現亢進する代謝パスウェイとして、ミトコンドリア酸化リン酸化経路につながる糖・脂質代謝系遺伝子群に加えて、プロテアソーム関連遺伝子群を同定した(Obesity 2008)。

近年、タンパク合成系が臓器の機能維持、加齢、インスリン作用に関わっていることを示す基礎研究結果が報告されてきた。例えば、mTOR-S6K系を中心とするタンパク合成系が加齢やインスリン抵抗性を促進し、カロリー制限や糖尿病薬メトフォルミンがこの経路を阻害することが示された。一方、タンパク分解系に関しては、オートファジーの阻害が膵細胞などの臓器の機能維持に重要な役割を演じて可能性が示されたが、インスリン抵抗性における役割の解明は不十分である。プロテアソームはエネルギー依存性の選択的タンパク質分解を担い、細胞周期、免疫応答など広範囲な生命現象に関与している。プロテアソーム阻害が小胞体(ER)ストレスを生じ、癌治療の標的となることが示された。そこで申請者は、肥満に伴う肝臓インスリン抵抗性の原因と考えられている ER ストレスの上流にプロテアソーム機能異常が成因として関与する仮説を着想した。

#### 2. 研究の目的

本研究では、これまで不明であった肥満状態の肝臓におけるプロテアソームの機能破綻がインスリン作用に及ぼす影響とその分子機構を、肥満モデルマウスおよび Proteasome activator (PA) 28 ノックアウト(KO)マウスを用いて解明することを目的とする。

##### 1. 肥満・糖尿病モデルマウスにおけるプロテアソーム機能異常と遺伝子発現異常の関連

種々の肥満・糖尿病モデルマウスの肝臓におけるプロテアソーム活性、プロテアソーム関連遺伝子群の発現レベル、ER ストレスとの相互関連を解析する。

##### 2. 肥満に起因するプロテアソーム機能異常モデルマウスの確立

プロテアソーム活性に関わる PA 28 を欠失したマウスが、肥満に伴うプロテアソーム機能低下のモデルとなることを、肝臓プロテアソーム活性、臓器特異性インスリン抵抗性、代謝異常、発現遺伝子解析等から明らかにする。

本研究では、PA28 KO マウスがインスリン抵抗性を生じる機序として以下の仮説を立て検証する。

##### 3. プロテアソーム機能異常と ER ストレスとの関係

プロテアソーム機能異常によりタンパク分解系が低下することがポリユビキチン化タンパクの蓄積を招き、肥満に起因する肝臓インスリン抵抗性の一経路である ER ストレスとストレスキナーゼ JNK の活性が生じる仮説を立てた。この検証のため、PA28 KO マウスの肝臓における ER 形態と ER ストレスマーカー、JNK 活性を評価する。さらに、培養肝細胞にプロテアソーム阻害薬および ER ストレスに対するケミカルシャペロンが ER ストレスとインスリン抵抗性に及ぼす効果を検討する。

#### 3. 研究の方法

##### 1. 肥満・糖尿病モデルマウスにおけるプロテアソーム機能異常と遺伝子発現異常の関連

種々の肥満・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)の肝臓における、プロテアソーム活性が対照マウスに比し亢進あるいは減弱しているかを検討する。また、ポリユビキチン化タンパク蓄積と ER ストレスが生じているかを確認する。

##### 2. 肥満に起因するプロテアソーム機能異常モデルマウスの確立

プロテアソーム機能異常がいかなる機序でインスリン抵抗性をもたらすのかを解析する目的で、プロテアソーム活性に関わる PA 28 を欠失したマウスの肝臓におけるプロテアソーム活性と耐糖能、インスリン感受性を評価する。高インスリン正常血糖下クランプ試験、および各臓器のインスリン誘導性 Akt リン酸化により、肝臓、骨格筋、各々の臓器特異的インスリン感受性を評価する。

#### 4. 研究成果

##### 1. 肥満モデルマウスの肝臓ではプロテアソーム機能が低下していた

肥満に関連した代謝経路を同定する目的で、ヒト肝生検を行い肝臓に発現する遺伝子を包括的に解析した。2型糖尿病、肥満患者および非肥満患者の肝臓組織を採取し、発現遺伝子を DNA チップ法により包括的に解析し、有意に変動しているパスウェイを抽出した。その結果、肥満2型糖尿病患者の肝臓では、肥満を有さない糖尿病患者の肝臓と比較して、プロテアソーム系関連遺伝子群の発現が協調的に亢進していた。特にその中でも、プロテアソーム活性化因子 PA28 遺伝子は有意に上昇していることを見出した。つぎに、食事性肥満モデルマウスである高脂肪食負荷 C57BL/6J マウスの肝臓における UPS 遺伝子発現およびプロテアソーム機能を定量した。三菱レイヨンが独自開発した新しい繊維型 DNA チップジェノパール<sup>®</sup>により遺伝子

発現を、キモトリプシン様プロテアーゼ活性を蛍光法で測定することにより、プロテアソーム活性を測定した。C57BL/6J マウスに 60%高脂肪食を負荷したところ、プロテアソーム活性は通常食飼育 C57L/6J の約 60% に低下し、ポリユビキチン化蛋白質が蓄積していた。一方、ヒト由来のデータと一致して、ユビキチン-プロテアソーム関連遺伝子群の発現は代償的に上昇していた。遺伝的肥満モデルマウスであるレプチン欠損 ob/ob マウスおよびレプチン受容体変異 db/db マウスにおいても肝臓でのプロテアソーム活性は低下し、ポリユビキチン化蛋白質が蓄積していた。

## 2. 肝プロテアソームはインスリン抵抗性を誘導する

そこで、プロテアソーム活性に関わる PA28 ノックアウトマウスを樹立した。肝プロテアソーム活性は上記の肥満モデルマウスと同程度であり、このマウスは肥満に伴うプロテアソーム機能低下を再現したモデルマウスと考え、以後の実験を行った。PA28 ノックアウトマウスは、糖負荷試験にて耐糖能異常を示し、高脂肪食負荷でさらに悪化した。インスリン負荷試験にて全身のインスリン抵抗性を評価したが有意な差は認めなかった。トレーサーを併用した高インスリン正常血糖クランプ法により臓器特異的インスリン抵抗性を評価したところ、PA28 ノックアウトマウスでは、野生型に比較し、肝糖産生量は 45% 亢進し、骨格筋の糖取込み率は上昇傾向で、全身のインスリン抵抗性には有意な差を示さなかった。PA28 ノックアウトマウスの肝臓では、インスリン受容体の主要な基質である IRS1 (insulin receptor substrate 1) の Ser307 残基がリン酸化され、インスリン刺激による PI3-キナーゼ活性および Akt リン酸化が減弱した。プロテアソーム機能障害は、肝臓でインスリン抵抗性を惹起することが明らかとなった。さらに、PA28 ノックアウトマウスの肝臓においてインスリンシグナル伝達タンパク質を解析したところ、肝インスリン作用に主要な役割を果たす IRS2 の発現が選択的に低下していることが見出された。

## 3. 肝プロテアソーム機能障害が、小胞体ストレスを誘導する

新規に合成されたタンパク質が機能を発揮するためには、ポリペプチドが適切にフォールドされ、正しい立体構造を形成する必要がある。外界からのストレスや遺伝的な要因などによりタンパク質のミスフォールディングが生じて、高次構造異常のたんぱく質が小胞体に蓄積されると小胞体ストレス負荷状態となる。小胞体には品質管理機構(ER quality control mechanism)と呼ばれるシステムが備わっていて、正しくフォールドされたタンパク質のみが分泌され、ミスフォールドしたタンパク質は小胞体内に留められるような仕組みになっている。このとき、センサータンパク質が働いて、翻訳を停止して小胞体への負担を軽くし、また、シャペロンたんぱく質を誘導して高次構造異常を正常化するが、これらのミスフォールドしたタンパク質の多くは、小胞体から細胞質に逆輸送されて、細胞質のプロテアソームに

よって分解される。電子顕微鏡により PA28 ノックアウトマウスの肝臓組織切片像を詳細に解析したところ、肥大した小胞体を認めた。肝臓組織中の小胞体ストレス状態を表す protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)、eukaryotic initiation factor 2 (eIF2) subunit や c-jun のリン酸化体及びシャペロンタンパク質 immunoglobulin heavy-chain binding protein (BiP) の mRNA、タンパク質発現などをリアルタイム RT-PCR およびウェスタンブロットにより解析した。PA28 ノックアウトマウスの肝臓では、PERK-eIF2 経路および IRE1-XBP1 といった unfolded protein response (UPR) が活性化し、BiP、転写因子 C/EBP homologous protein (CHOP) などの発現が増加した。さらに、小胞体ストレス関連キナーゼである c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) およびその基質 c-JUN のリン酸化が亢進していた。4-フェニル酪酸(PBA)はケミカルシャペロンの 1 つで、タンパク質が正しく折り畳まれるのを助けることにより、小胞体ストレスを解消することが知られている。もし、小胞体ストレスで PA28 ノックアウトマウスの肝臓におけるインスリン抵抗性が生じているのであれば、小胞体ストレスを軽減させる PBA によるレスキューが可能ならばである。そこで、PA28 ノックアウトマウスに PBA を経口投与したところ、肝での小胞体ストレスの軽減とインスリンシグナルの減弱が改善した。

つぎに、PA28 ノックアウトマウスで認められた肝のインスリン抵抗性に同様な分子機構が in vitro で再現できるかどうかについて検討を行った。ラット肝癌由来 H4IIEC3 細胞を用いて選択的プロテアソーム阻害剤 Bortezomib が小胞体ストレスとインスリン抵抗性を引き起こすかを検討した。PA28 ノックアウトマウスの肝臓での観察と同様、Bortezomib 処置により、ユビキチン化蛋白質の蓄積、小胞体ストレス、JNK 活性化、インスリン抵抗性が生じ、PBA により改善した。

## 4. 肝臓における FoxO1 の蛋白質量が増加した

Forkhead box protein O1 (FoxO1) は核内ホルモン受容体のコファクターであり、糖新生系酵素の遺伝子転写を促進する。FoxO1 は、インスリン刺激により、PI3-キナーゼ/Akt 依存性にリン酸化され、核内より核外へ転出されることによりその転写活性が抑制される転写因子である。さらに、spliced form of XBP-1 (XBP-1s) が転写因子 FoxO1 と結合して、プロテアソームによる FoxO1 分解を誘導されることが知られている。PA28 ノックアウトマウスの肝臓では小胞体ストレスにตอบสนองして XBP-1s の遺伝子発現および核内蛋白質量が増加しているにもかかわらず、FoxO1 リン酸化が減弱し、核内 FoxO1 の蛋白質量が増加し、Pck1 をはじめとする肝糖新生関連遺伝子の発現が亢進した。

## 5. プロテアソーム機能異常が、肝脂肪化を促進する

肥満患者では脂肪肝が観察されるため、肝脂肪化を評価した。脂質合成系の転写活性化因子として知られている Sterol responsive element binding protein (SREBP) は、膜タンパク質として

小胞体上に局在するが、小胞体ストレスにより小胞体膜からのプロセッシングを経て活性化されると、核内へ移行し遺伝子発現を制御する。核内へ移行した SREBP は、役割を果たした後にユビキチン化修飾を受け、速やかにプロテアソームによる分解を受ける。PA28 ノックアウトマウスの肝では、核内の mature cleaved form SREBP-1c が有意に増加し、膜の uncleaved form SREBP-1c は変化がなかった。それに相関して、SREBP-1c により発現調節を受けることが知られている lipogenic 酵素 ACC1 mRNA が亢進しており、中性脂肪含量が 50%増加した。PA28 ノックアウトマウスの肝臓の核には高いレベルで SREBP-1c が存在することから IRS-2 発現低下の原因であること、肝臓での IRS-2 低下により PI3-キナーゼ/Akt 経路を介するインスリンシグナル障害が惹起される可能性が考えられた。

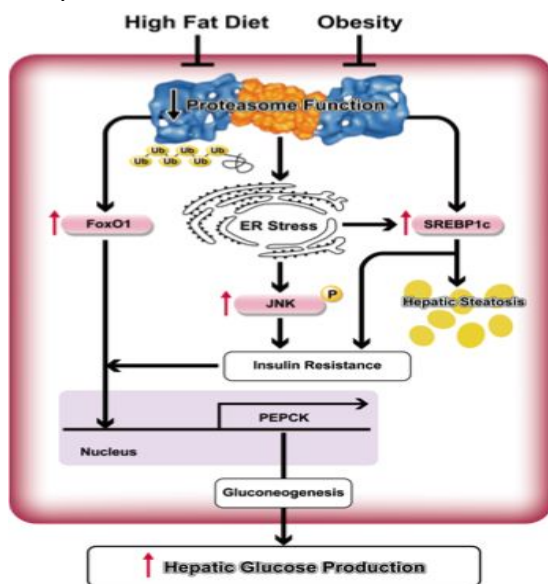


図1 肥満状態でのプロテアソーム機能障害に起因するエネルギー代謝異常 (Diabetes 2014)

以上の結果より、肥満状態の肝臓ではプロテアソーム活性が低下し、ポリユビキチン化蛋白質が蓄積する。このプロテアソーム機能異常は、異常蛋白質の蓄積に起因する小胞体ストレスを誘導し、JNK 活性化を介して肝にインスリン抵抗性を惹起する(図1)。これとは独立して、プロテアソーム機能障害は FoxO1 分解を抑制して肝糖新生を促進する(図1)。さらにプロテアソーム機能障害によるタンパク分解抑制により、さらに、小胞体ストレスに起因する転写後プロセッシングにより mature cleaved form SREBP-1c が増加し、肝を脂肪化する(図1)。近年、活性酸素種がプロテアソーム機能を低下させたことから、肥満に起因する酸化ストレスがプロテアソーム機能を低下させる可能性を考える。これまで糖尿病の治療薬としてさまざまな分子機構をもつ薬剤が臨床で使用されているが、肝プロテアソーム機能をターゲットとした薬剤はまったく存在しないのが現状である。これまでに登場した糖尿病治療薬ではまだ十分に血糖コントロールのできていない背景の一部に、こうしたまわれ

われがアプローチできていないインスリン抵抗性の分子機構のある可能性は否定できない。本研究は、肥満による肝インスリン抵抗性に対する新規治療標的としてプロテアソームの機能保持を新たに提案するものである。

#### 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14件)(すべて査読あり)

1. Ishikura K, Misu H, Kumazaki M, Takayama H, Matsuzawa-Nagata N, Tajima N, Chikamoto K, Lan F, Ando H, Ota T, Sakurai M, Takeshita Y, Kato K, Fujimura A, Miyamoto K, Saito Y, Kameo S, Okamoto Y, Takuwa Y, Takahashi K, Kidoya H, Takakura N, Kaneko S, Takamura T. Selenoprotein P as a diabetes-associated hepatokine that impairs angiogenesis by inducing VEGF resistance in vascular endothelial cells. *Diabetologia*, in press (2014 予定)
2. Takamura T. Remodeling of nutrient homeostasis by unfolded protein response (Commentary). *Diabetes* 63:841-3, 2014
3. Lan F, Misu H, Chikamoto K, Takayama H, Kikuchi A, Mohri K, Takata N, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Takeshita Y, Noda H, Matsumoto Y, Ota T, Nagano T, Nakagen M, Miyamoto KI, Takatsuki K, Seo T, Iwayama K, Tokuyama K, Matsugo S, Tang H, Saito Y, Yamagoe S, Kaneko S, Takamura T. LECT2 functions as a hepatokine that links obesity to skeletal muscle insulin resistance. *Diabetes* 63:1649-64, 2014
4. Takeshita Y, Takamura T, Honda M, Kita Y, Zen Y, Kato KI, Misu H, Ota T, Nakamura M, Yamada K, Sunagozaka H, Arai K, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 57:878-90, 2014
5. Takayama H, Misu H, Iwama H, Chikamoto K, Saito Y, Murao K, Teraguchi A, Lan F, Kikuchi A, Saito R, Tajima N, Shirasaki T, Matsugo S, Miyamoto K, Kaneko S, Takamura T. Metformin Suppresses Expression of the Selenoprotein P Gene via an AMP-activated Kinase (AMPK)/FoxO3a Pathway in

- H4IIEC3 Hepatocytes. *J Biol Chem* 289:335-45, 2014
6. Kato K, Takamura T, Takeshita Y, Ryu Y, Misu H, Ota T, Tokuyama K, Nagasaka S, Matsuhisa M, Matsui O, Kaneko S. Ectopic fat accumulation and distant organ-specific insulin resistance in Japanese people with nonalcoholic Fatty liver disease. *PLOS ONE* 20;9:e92170, 2014
  7. Otda T, Takamura T, Misu H, Ota T, Murata S, Hayashi H, Takayama H, Kikuchi A, Kanamori T, Shima KR, Lan F, Takeda T, Kurita S, Ishikura K, Kita Y, Iwayama K, Kato KI, Uno M, Takeshita Y, Yamamoto M, Tokuyama K, Iseki S, Tanaka K, Kaneko S. Proteasome Dysfunction Mediates Obesity-Induced Endoplasmic Reticulum Stress and Insulin Resistance in the Liver. *Diabetes* 62:811-24, 2013
  8. Seki A, Sakai Y, Komura T, Nasti A, Yoshida K, Higashimoto M, Honda M, Usui S, Takamura M, Takamura T, Ochiya T, Furuichi K, Wada T, Kaneko S. Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a murine steatohepatitis-induced cirrhosis model. *Hepatology* 58:1133-42, 2013
  9. Takamura T, Misu H, Ota T, Kaneko S. Fatty liver as a consequence and cause of insulin resistance: Lessons from type 2 diabetic liver (Review). *Endocr J* 59:745-63, 2012
  10. Misu H, Ishikura K, Kurita S, Takeshita Y, Ota T, Saito Y, Takahashi K, Kaneko S, Takamura T. Inverse Correlation between Serum Levels of Selenoprotein P and Adiponectin in Patients with Type 2 Diabetes. *PLOS ONE* 7:e34952, 2012
  11. Kita Y, Takamura T, Misu H, Ota T, Kurita S, Takeshita Y, Uno M, Matsuzawa-Nagata N, Kato K, Ando H, Fujimura A, Hayashi K, Kimura T, Ni Y, Otda T, Miyamoto K, Zen Y, Nakanuma Y, Kaneko S. Metformin prevents and reverses inflammation in a non-diabetic mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *PLOS ONE* 7:e43056, 2012
  12. H Kitade, K Sawamoto, M Nagashimada, H Inoue, Y Yamamoto, Y Sai, T Takamura, H Yamamoto, K Miyamoto, H N. Ginsberg, N Mukaida, S Kaneko, T Ota. CCR5 plays a critical role in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance by regulating both macrophage recruitment and M1/M2 status. *Diabetes* 61:1680-90, 2012
  13. Nakamura S, Kawai K, Takeshita Y, Honda M, Takamura T, Kaneko S, Matoba R, Matsubara K. Identification of blood biomarkers of aging by transcript profiling of whole blood. *Biochem Biophys Res Commun* 418:313-8,2012
  14. Iwakami S, Misu H, Takeda T, Sugimori M, Matsugo S, Kaneko S, Takamura T. Concentration-dependent dual effects of hydrogen peroxide on insulin signal transduction in H4IIEC hepatocytes. *PLOS ONE* 6:e27401, 2011
- 〔学会発表〕(計 20 件)
1. 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 13「インスリン抵抗性の新展開ーアディポサイトカインから慢性炎症までー」、2014 年 5 月 23 日、大阪
  2. 篁 俊成:食事療法のサイエンス. 第 48 回糖尿病学の進歩、シンポジウム「食事療法と運動療法の科学的側面をさぐる」、2014 年 3 月 7 日、札幌
  3. Takamura T, Kato K-I, Misu H, Takeshita Y, Kaneko S: Organ-specific fat accumulation and insulin resistance among the liver, skeletal muscle and adipose tissue in people with nonalcoholic fatty liver disease. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2013/9/26, Barcelona (Spain)
  4. 篁 俊成:スローエイジングを目指す血糖制御とその向こうにあるもの. 日本循環器予防学会、教育講演、2013 年 6 月 15 日、金沢
  5. 篁 俊成:糖尿病医療における食事療法の課題. 第 56 回 日本糖尿病学会年次学術集会、シンポジウム、2013 年 5 月 17 日、熊本
  6. 篁 俊成:疫学・臨床・基礎研究を統合して挑む糖尿病医療. 第 83 回日本衛生学会、シンポジウム、2013 年 3 月 24 日、金沢
  7. 篁 俊成:高血糖昏睡の治療. 糖尿病学の進歩、教育講演、2013 年 2 月 15 日、四日市市
  8. Takamura T: Positioning of vildagliptine vs. liraglutide as a step-up from sitagliptine-based regimens in people with type 2 diabetes: ERA-DM Study Chapter 2. 9th IDF-WPR Congress and 4th AASD Scientific Meeting (第 9 回国際糖尿病連合西太平洋地区会議 / 第 4 回



- アジア糖尿病学会学術集会), 2012/11/26, Kyoto (Japan)
9. 篁 俊成: 肝臓における栄養代謝: その基礎と進歩. 平成 24 年度日本肝臓学会前期教育講演会(第 48 回日本肝臓学会総会)、教育講演、2012 年 6 月 9 日、金沢
  10. 篁 俊成: 糖質制限食療法をアートではなくサイエンスとして確立するための課題とロードマップ. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、シンポジウム、2012 年 5 月 18 日、横浜
  11. 篁 俊成: NAFLD: Cause and Consequence of Diabetes. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、教育講演、2012 年 5 月 18 日、横浜
  12. 篁 俊成: ヘパトカインが形成する 2 型糖尿病の病態(教育講演). 第 46 回糖尿病学の進歩、2012 年 3 月 3 日、盛岡
  13. Takamura T, Mitsu H, Kaneko S: Dual effects of ROS and possible reductive stress on insulin signal transduction in hepatocytes. Keystone Symposia- Pathogenesis of Diabetes: Emerging Insights into Molecular Mechanisms, 2012/2/2, Santa Fe, New Mexico (USA)
  14. Takamura T: Selenoprotein P as a hepatokine that causes insulin resistance. The 2011 International Conference on Diabetes and Metabolism, Lecture, Grand Hilton Seoul Hotel, 2011/11/11, Seoul (Korea)
  15. 篁 俊成: セレノプロテイン P による VEGF 抵抗性とメトホルミンによる制御の可能性. 第 16 回アディポサイエンス研究会、講演、2011 年 8 月 20 日、大阪
  16. 篁 俊成、御簾博文、金子周一: 肝臓と糖代謝—Lessons from Type 2 Diabetic Liver. 第 47 回日本肝臓学会総会、講演、2011 年 6 月 2 日、東京
  17. 篁 俊成: スローエイジングを見据えた糖尿病の総合的治療戦略. 第 50 回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会、第 322 回日本臨床化学会、東海・北陸支部例会 連合大会、シンポジウム、2011 年 3 月 13 日、金沢
  18. 篁 俊成: スローエイジングを目指す 2 型糖尿病の全人的ケア. 第 52 回日本内科学会北陸支部、生涯教育講演会、2011 年 3 月 13 日、金沢
  19. 篁 俊成: 過栄養状態の肝臓が形成する 2 型糖尿病の病態. 第 45 回糖尿病学の進歩、2011 年 2 月 18 日、福岡
  20. Toshinari Takamura, Toshiki Otoda, Hirofumi Mitsu, Tsuguhito Ota, and Shuichi Kaneko: Proteasome dysfunction in obesity contributes to ER stress, enhanced autophagy and insulin resistance in type 2 diabetic liver. Keystone Symposia- Type 2 Diabetes, Insulin Resistance and Metabolic Dysfunction, 2011/1/15, Keystone, Colorado (USA)
- 〔図書〕(計 5 件)
1. 篁 俊成 (編): 「Team DIET の糖尿病療養メソッド」. 全 133 頁、日本医事新報社、東京、2013
  2. 篁 俊成、金子周一: 肝臓由来分泌蛋白セレノプロテイン P とインスリン抵抗性. In 「肝疾患 Review 2012-2013」(小俣政男監修、河田純男、横須賀収、工藤正俊、榎本信幸 編) p189-193. 日本メディカルセンター、東京、2012
  3. 篁 俊成: 肝臓由来生理活性分子(ヘパトカイン)が形成する 2 型糖尿病の病態. In 糖尿病学の進歩 第 46 集(日本糖尿病学会編) p161 -166, 診断と治療社、東京、2012
  4. Sakurai M, Ota T, Miura K, Nakagawa H, Kaneko S, Takamura T (corresponding author). BMI, waistcircumference and metabolic syndrome: Lessons from Japanese perspectives. In The Handbook of Anthropometry: Physical Measures of Human Form in Health and Disease. (V.R. Preedy, Eds.) p1973-1988. Springer Science+Business Media, New York, USA., 2012
  5. 篁 俊成: 糖尿病・肥満症患者における遺伝子発現変化 In Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2011(寺内康夫、伊藤裕、石橋 俊 編) p113-120. 中外医学社、東京、2011
- 〔その他〕
- ホームページ等  
<http://www.m-kanazawa.jp/index.html>  
<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
  - (2) 研究分担者  
 該当なし
  - (3) 連携研究者  
 村田 茂穂 (MURATA, Shigeo)  
 東京大学・薬学研究科(研究院)・教授  
 研究者番号: 20344070
- 井関 尚一 (ISEKI, Shoichi)  
 金沢大学・医学系・教授  
 研究者番号: 50167251