

酸化も低下していた。

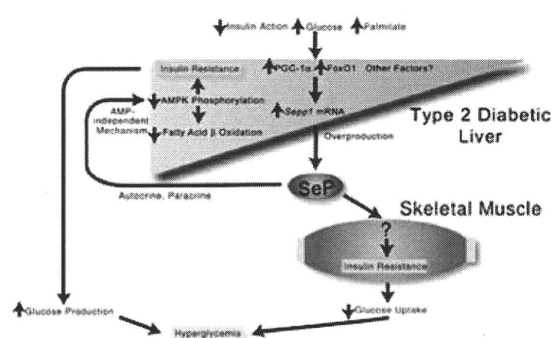
12. 精製SePタンパク1 mg/kgBWをC57BL/マウスに静脈投与し、6時間後に肝臓を摘出しタンパク発現を検討したところ、AMPKおよびACCのリン酸化は有意に低下していた。
13. Dominant negative alpha AMPKをコードするアデノウイルスを感染させたH4細胞では、SeP投与によるインスリン抵抗性誘導作用はほぼ消失した。
14. SeP投与でも細胞内AMP, ATP濃度には変化はなかった。
15. SeP投与細胞では、AMPKリン酸化を負に制御するプロテインフォスファターゼ2C (PP2C)のタンパク発現が亢進していた。一方、AMPKKであるLKB1、CaMKK betaの総タンパク発現量に差はなかった。

D. 考察

2型糖尿病患者の肝臓では分泌タンパクSePの産生が亢進しており、この過剰産生が全身のインスリン抵抗性と高血糖を生じさせている可能性がある。最近になって、サプリメントを通じてセレンを過剰に摂取すると糖尿病発症リスクが高まるとする疫学研究が報告され、セレンと糖尿病の関係についても注目されている。

本研究は、肝臓由来ホルモン「ヘパトカイン」が2型糖尿病の病態形成に寄与していること、ヘパトカインが2型糖尿病を代表とするインスリン抵抗性関連疾患の治療標的になりうることを示唆する。

SePはautocrine, paracrineとして肝細胞に作用し、AMPKのリン酸化を減弱させることで肝インスリン抵抗性を誘導する。SePのAMPKリン酸化減弱作用は主にAMP非依存性メカニズムを介すると思われるが、その詳細の解明にはさらなる検討を要する。



E. 結論

2型糖尿病患者肝臓の包括的発現遺伝子解析から同定した新規ヘパトカイン、セレノプロテインPは、抗酸化作用を有するにもかかわらず、一部にAMPキナーゼ活性の抑制を介して、全身のインスリン抵抗性を増大する。このことは、過栄養状態で脂肪化した肝臓が、糖尿病の病態に成因として関与する可能性を示唆する。

今後は、SeP受容体の同定と機能解析、SeP遺伝子のプロモーター解析から発現制御機構の解明、SeP産生を制御する薬剤のスクリーニング、迅速血中濃度アッセイ系の確立と臨床的意義の解明等が課題となる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Misu H, Takamura T, Takayama H, Hayashi H, Matsuzawa-Nagata N, Kurita S, Ishikura K, Ando H, Takeshita Y, Ota T, Sakurai M, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Miyamoto K, Kubota T, Kubota N, Kadowaki T, Kim HJ, Lee IK, Minokoshi Y, Saito Y, Takahashi K, Yamada Y, Takakura N, Kaneko S: A liver-derived secretory protein, selenoprotein p, causes insulin resistance. *Cell Metab* 12:483-495, 2010
2. Hamaguchi E, Takamura T, Sakurai M, Mizukoshi E, Zen Y, Takeshita Y, Kurita S, Arai K, Yamashita T, Sasaki M, Nakanuma Y, Kaneko S: Histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients: tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis. *Diabetes Care* 33:284-286, 2010
3. Ootsuji H, Honda M, Kaneko S, Usui S, Okajima M, Okada H, Sakai Y, Takamura T, Horimoto K, Takamura M: Altered hepatic gene expression profiles associated with myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Genet* 3:68-77, 2010
4. Komura T, Sakai Y, Honda M, Takamura T, Matsushima K, Kaneko S: CD14⁺ monocytes are vulnerable and functionally impaired under endoplasmic reticulum stress in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 59:634-643, 2010
5. Sakurai M, Takamura T, Miura K, Kaneko S, Nakagawa H: Abnormal liver function tests and metabolic syndrome--is fatty liver related to risks for atherosclerosis beyond obesity? *Intern Med* 48:1573-1574, 2009
6. Nakamura S, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Takayama H, Misu H, Noda H, Nabemoto S, Kurita S, Ota T, Ando H, Miyamoto K, Kaneko S: Palmitate induces insulin resistance in H4IIEC3 hepatocytes through reactive oxygen species produced by mitochondria. *J Biol Chem* 284:14809-14818, 2009
7. Ando H, Ushijima K, Yanagihara H, Hayashi Y, Takamura T, Kaneko S, Fujimura A: Clock gene expression in the liver and adipose tissues of non-obese type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Clin Exp Hypertens* 31:201-207, 2009
8. Ando H, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Shima KR, Nakamura S, Kumazaki M, Kurita S, Misu H, Togawa N, Fukushima T, Fujimura A, Kaneko S: The hepatic circadian clock is preserved in a lipid-induced mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun*

- 380:684-688, 2009
9. Ando H, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Shima KR, Eto T, Misu H, Shiramoto M, Tsuru T, Irie S, Fujimura A, Kaneko S: Clock gene expression in peripheral leucocytes of patients with type 2 diabetes. **Diabetologia** 52:329-335, 2009
 2. 学会発表（講演・シンポジウム、筆頭のみ）
 1. 篁 俊成：スローエイジングを拠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、金沢、2011 年 3 月 13 日
 2. 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 回北陸支部生涯教育講演会、金沢、2011 年 3 月 13 日
 3. 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、福岡、2011 年 2 月 18 日
 4. Hirofumi Misu, Kazuhide Ishikura, Hiroaki Takayama, Hiroto Hayashi, Tsuguhito Ota, Shuichi Kaneko, and Toshinari Takamura（発表者）: **Keystone Symposia - Obesity**, Keystone, Colorado, 2011 年 1 月 16 日
 5. Toshinari Takamura, Toshiki Otda, Hirofumi Misu, 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**, Keystone, Colorado, 2011 年 1 月 15 日
 6. Toshinari Takamura, Shuichi Kaneko: Nutrition and fitness for prevention / treatment of NAFLD / NASH. **The 9th Single Topic Conference NASH 2010**, 東京、2010 年 11 月 19 日
 7. 篁 俊成：スローエイジング糖尿病ケアにおけるインスリン療法のあり方. 第 25 回日本糖尿病合併症学会総会 ランチョンセミナー、滋賀、2010 年 10 月 23 日
 8. Ota T, Kitade H, Sawamoto K, Inoue H, Takamura T, Miyamoto K, Mukaida N, Kaneko S: CCR5 Promotes Adipose Tissue Inflammation and Whole-Body Insulin Resistance. 第 8 回国際糖尿病連合西太平洋地区会議、一般演題（ポスター）、2010 年 10 月 19 日
 9. Hirofumi Misu, Toshinari Takamura, Hiroaki Takayama, Hiroto Hayashi, Tetsuya Kubota, Naoto Kubota, Takashi Kadowaki, Yasuhiko Minokoshi, Shuichi Kaneko: Liver-derived hormone selenoprotein P is a novel suppressor of AMPK that induces insulin resistance. **FASEB SUMMER RESEARCH**

- CONFERENCES, 一般演題(口演), 滋賀, 2010年10月8日
10. 篁 俊成: アンチエイジングを見据えた2型糖尿病の総合的治療戦略. **Bio Japan 2010** 講演、横浜, 2010年9月30日
11. Toshiki Otda, Hirofumi Misu, Seiichiro Kurita, Miyuki Yamamoto, Tsuguhito Ota, Kosuke R. Shima, Shoichi Iseki, Shigeo. Murata, Keiji Tanaka, Shuichi Kaneko, Toshinari Takamura: Proteasome dysfunction contributes to endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in type 2 diabetic liver. 第46回欧州糖尿病学会議 (EASD), 一般演題 (ポスター), Stockholm, Sweden, 2010年9月23日
12. Takamura T: Molecular pathology underlying insulin resistance in type 2 diabetic liver. **Symposium at Kangwon National University “Integrative approaches in the battle against diabetes”** 招待講演, Chuncheon, Korea, 2010年9月9日
13. 篁 俊成, 御簾博文, 金子周一: Molecular pathology underlying insulin resistance in type 2 diabetic liver. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム, 岡山, 2010年5月29日
14. 篁 俊成: 糖尿病臨床医として脂肪肝をどう捉えるか? 第44回糖尿病学の進歩 教育講演. 大阪. 2010年3月6日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
- ① 篁 俊成、金子周一、御簾博文、高倉伸幸: 「インスリン抵抗性誘導・血管新生抑制作用を有する糖尿病関連肝臓由来分泌蛋白」、特願2006-206747、PCT (国際特許) 出願(WO/2008/013324)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する 一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岡上 武	IV。肝、胆、膵疾患。9. NAFLD	菅野健太郎、上西紀夫、井廻道夫	消化器疾患の最新の治療 2011-2012	南江堂	東京	2011	316-318
岡上 武	NASH(非アルコール性脂肪肝炎), NAFLD (非アルコール性脂肪性肝疾患)		肝・胆道系症候群	株式会社日本臨床社	東京	2010	171-175
岡上 武	NASHからの肝発癌機序	日本肝臓学会	肝臓診療マニュアル	医学書院	東京	2010	9-11
岡上 武	非アルコール性脂肪性肝疾患の治療	林紀夫、日比紀文、上西紀夫、下瀬川 徹	Annual Review 2010消化器	中外医学社	東京	2010	131-135
岡上 武	脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎	監修：高久史磨、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄	新臨床内科学 第9版	医学書院	東京	2009	567-571
岡上 武	NASHとNAFLD	西原利治	NASH診療best approach	中外医学社	東京	2008	7-10
宇都浩文、上村修司、坪内博仁	消化器疾患におけるプロテオーム解析	戸田剛太郎、沖田極	肝臓フォーラム'08記録集	医事出版社	東京	2009	129-139

今村也寸 志、桶谷真 宇都浩文、 坪内博仁	脂肪肝は内 臓脂肪の指 標になりえ るか	飯田三雄	消化器病学の 進歩－原点か ら未来への情 報発信－	日本消 化器病 学会	東京	2009	23-26
宇都浩文、 上村修二、 坪内博仁	肝疾患の血 清プロテオ ミクスを用 いた診断	林紀夫、 日比紀 文、上西 紀夫、下 瀬川徹	Annual Review 消化器2009	中外医 学社	東京	2009	200-208
宇都浩文、 田ノ上史 郎、坪内博 仁	血液検査	西原利治	NASH診療 best approach	中外医 学社	東京	2008	177-182
篁 俊成	糖尿病・肥満 患者におけ る遺伝子発 現変化	寺内康 夫、伊藤 裕、石橋 俊	Annual Review 2011 糖尿病・代 謝・内分泌	中外医 学社	東京	2011	113-120

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arie S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, <u>Okanoue T</u>	Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma	Clin Gastroenterol Hepatol			2011 (in press)
<u>Okanoue T</u> , Umemura A, Yasui K, Itoh Y	Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis	J Gastroenterol Hepatol	26 (Supple 1)	153-162	2011
Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, <u>Okanoue T</u> .	Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease	J Gastroenterol	46	101-107	2011
Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada	A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7s for predicting steatohepatitis in	J Gastroenterol	46	257-268	2011

N, Fujimoto K, Kohgo Y, <u>Okanoue T</u>	nonalcoholic fatty liver disease				
<u>岡上 武</u>	非アルコール性脂 肪性肝疾患の治療	総合臨床	60	102-106	2011
Sumida Y, Yonei Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Hibino S, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami M, Itoh Y, naito Y, Yoshikawa T, <u>Okanoue T</u>	Lower circulating levels of dehydroepiandroste rone, independent of insulin resistance, is an important determinant of severity of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients.	Hepatol Res	40	901-910	2010
Yasui K, Harada Y, Mitsuyoshi H, Tsuji K, Endo M, Nakajima T, Minami M, Itoh Y, Zen Y, Nakanura Y, Yoshikawa T, <u>Okanoue T</u>	Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus.	J Gastroenterol	45	95-104	2010
Park H, Ishigami A, Shima T, Mizuno M, Maruyama N, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T,	Hepatic senescence marker protein-30 is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease	J Gastroenterol	45	426-434	2010

Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, <u>Okanoue T.</u>					
角田圭雄、吉川敏一、 <u>岡上 武</u>	III。臨床的メカニズムの解明、3. NASH患者と酸化ストレス	The Lipid	21	270-277	2010
<u>岡上 武</u> 、安居 幸一郎	NASHの長期的予後と発癌	カレントセラピー	28	1120-1122	2010
水野雅之、関耕次郎、橋本宏明、榎村敦詩、松本美加、島 俊英、 <u>岡上 武.</u>	NAFLD/NASH診療の医療連携パス	肝胆膵	61	829-835	2010
岡上 武	非アルコール性脂肪肝炎	日本医師会雑誌	139	1880-1881	2010
<u>岡上 武</u> 、安居 幸一郎	NASHからの発癌とその予防	消化器の臨床	13	692-695	2010
<u>岡上 武</u> 、光吉博則、安居 幸一郎	糖尿病・肥満・非アルコール性脂肪肝(NAFLD)と鉄代謝異常	日本医師会雑誌	139	316-318	2010
Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y, Endo M, Tsuji K, Minami M, Itoh Y, <u>Okanoue T</u> , Yoshikawa T.	Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease.	Hepatol Res	39	366-373	2009
Sumida Y, Yoshikawa T, <u>Okanoue T</u>	Role of hepatic iron in non-alcoholic steatohepatitis	Hepatol Res	39	212-222	2009
Nishikawa T, Nakajima T, Katagishi T, Okada Y,	Oxidative stress may enhance the malignant potential	Liver Int	29	846-856	2009

Jo M, Kagawa K, <u>Okanoue T</u> , Itoh Y, Yoshikawa T	of human hepatocellular carcinoma by telomerase activation				
岡上 武	非アルコール性脂 肪性肝疾患 (NAFLD)-その成 因と診断	日本医師会 雑誌	138	1113-1116	2009
岡上 武	知っておきたい生 活習慣病と肝発癌	コンセンサ ス癌治療	18	126-127	2009
榎村敦詩、松本美加、 水野雅之、島 俊英、 朴 孝憲、 <u>岡上 武</u>	わが国における疫 学と背景、2. 糖尿病 とNASH	治療学	43	1051-1053	2009
岡上 武	NASH/NAFLDの診 断—血液検査、画像 診断、病理	Medical Science Digest	34	309-312	2008
Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, <u>Kohgo Y</u> , Okanoue T	A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7s for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease	J Gastroenterol	46	257-268	2011
大竹孝明, 生田克 哉, 澤田康司, 阿部 真美, 三好茂樹, 鈴 木康秋, <u>高後裕</u> , 佐々木勝則	NAFLDにおける非ト ランスフェリン結 合鉄 (NTBI) 測定意 義に関する検討	アルコール と医学生物 学	29	110-115	2010
大竹孝明, 鈴木康 秋, <u>高後裕</u>	【NASH/NAFLDのUp to Date】	肝・胆・膵	60	915-921	2010

	NASH/NAFLDの分子病態メカニズム 鉄関連分子動態と病態進展				
大竹孝明, 鈴木康秋, <u>高後裕</u>	NASH/NAFLDのすべて 成因から栄養療法まで】 NASH/NAFLDの診断・治療 診断法 血液・生化学的検査	臨床栄養	116	672-676	2010
Hosoki T, Ikuta K, Shimonaka Y, Sasaki Y, Yasuno H, Sato K, Ohtake T, Sasaki K, Torimoto Y, Saito K, <u>Kohgo, Y</u>	Heterogeneous expressions of hepcidin isoforms in hepatoma-derived cells detected using simultaneous LC-MS/MS.	Proteomics -Clinical Applications	3	1256-1264	2009
Tsuchiya Y, Takahashi N, Yoshizaki T, Tanno S, Ohhira M, Motomura W, Tanno S, Takakusaki K, <u>Kohgo Y</u> , Okumura T	A Jak2 inhibitor, AG490, reverses lipin-1 suppression by TNF-alpha in 3T3-L1 adipocytes.	Biochem Biophys Res Commun	382	348-352	2009
<u>Kohgo Y</u> , Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J	Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload.	Int J Hematol	88	7-15	2008
<u>Kohgo Y</u> , Ohtake T, Ikuta K, Suzuki Y, Torimoto Y, Kato J	Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases.	J Gastroenterol Hepatol	23 Suppl 1	S78-81	2008
Nishise Y, Saito T, Makino N, Okumoto K, Ito J, Watanabe H,	Relationship between alcohol consumption and serum	J Clin Endocrinol	95	3828-3835	2010

Saito K, Togashi H, Ikeda C, Kubota I, daimon M, Kato T, Fukao A, <u>Kawata S.</u>	adiponectin levels: The Takahata study- A cross-sectional study of a healthy Japanese population.	Metab			
Yokozawa J, Sasaki T, Ohwada K, Sasaki Y, Ito JI, Saito t, <u>Kawata S.</u>	Down-regulation of hepatic stearyl-CoA desaturase 1 expression by angiotensin II receptor blocker in the obese fa/fa Zucker rat: possible role in amelioration of insulin resistance and hepatic steatosis.	J Gastroeneter ol	44	583-591	2009
Saito T, Nishise Y, Makino N, Haga H, Ishii R, Okumoto K, Ito JI, Watanabe H, Saito K, Takeda H, Togashi H, Kubota I, Daimon M, Kato T, <u>Kawata S.</u>	Impact of metabolic syndrome on elevated serum alanine aminotransferase levels in the Japanese population.	Metabolism	58	1067-1075	2009
Sakamoto A, Ishizaka Y, Toda EI, Nagai R, <u>Koike K</u> , Yamakado M, Ishizaka N.	Impact of Changes in Obesity Parameters on Glucose Metabolism and Insulin Resistance Over a One-Year Period.	J Atheroscler Thromb			2010
Ohtomo N, Tomiya T, Tanoue Y, Inoue Y, Nishikawa T, Ikeda	Expression of alpha-taxilin in hepatocellular	Int J Oncol	37	1417-23.	2010

H, Seyama Y, Kokudo N, Shibahara J, Fukayama M, <u>Koike K</u> , Shirataki H, Fujiwara K.	carcinoma correlates with growth activity and malignant potential of the tumor.				
Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, <u>Koike K</u> , Nagai R.	Association between gamma-glutamyltrans ferase levels and insulin resistance according to alcohol consumption and number of cigarettes smoked.	J Atheroscler Thromb	17	476-85	2010
Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, <u>Koike K</u> , Nagai R.	Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals.	J Rheumatol	37	410-6	2010
Ishizaka N, Hongo M, Matsuzaki G, Furuta K, Saito K, Sakurai R, Sakamoto A, <u>Koike K</u> , Nagai R.	Effects of the AT(1) receptor blocker losartan and the calcium channel blocker benidipine on the accumulation of lipids in the kidney of a rat model of metabolic syndrome	Hypertens Res	33	263-8	2010
Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, <u>Koike K</u> , Yamakado M, Nagai R.	Impacts of changes in obesity parameters for the prediction of blood pressure change in Japanese individuals.	Kidney Blood Press Res	32	421-427	2009

Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamakado M, Toda E, <u>Koike K</u> , Nagai R.	Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test.	Atherosclerosis	204	619-623	2009
Newell P, Villanueva A, Friedman SL, <u>Koike K</u> , Llovet JM.	Experimental models of hepatocellular carcinoma.	J Hepatol	48	858-879	2008
Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, Kozono H, Takahashi T, Inoue M, Itoh S, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kawai T, Hashimoto S, Kobayashi T, Sato M, Tokuyama K, Nishimura S, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Yamazaki T, Ezaki O, Kawamura K, Masuda H, Moroi M, Sugi K, Oike Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R, Kamata K, Inoue K, Kodama T, <u>Ueki K</u> and Kadowaki T.	Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle.	<i>Cell Metab</i>	13	294-307,	2011

Winnay JN, Boucher J, Mori MA, <u>Ueki K</u> and Kahn CR.	A regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase increases the nuclear accumulation of X-box-binding protein-1 to modulate the unfolded protein response.	<i>Nat Med</i>	16	438-445	2010
Park SW, Zhou Y, Lee J, Lu A, Sun C, Chung J, <u>Ueki K</u> and Ozcan U.	The regulatory subunits of PI3K, p85alpha and p85beta, interact with XBP-1 and increase its nuclear translocation.	<i>Nat Med</i>	16	429-437	2010
Watanabe T, Kubota N, Ohsugi M, Kubota T, Takamoto I, Iwabu M, Awazawa M, Katsuyama H, Hasegawa C, Tokuyama K, Moroi M, Sugi K, Yamauchi T, Noda T, Nagai R, Terauchi Y, Tobe K, <u>Ueki K</u> and Kadowaki T.	Rimonabant Ameliorates Insulin Resistance via both Adiponectin-dependent and Adiponectin-independent Pathways.	<i>J Biol Chem</i>	284	1803-1812	2009
Takazawa T, Yamauchi T, Tsuchida A, Takata M, Hada Y, Iwabu M, Okada-Iwabu M, <u>Ueki K</u> and Kadowaki T.	Peroxisome proliferator-activated receptor {gamma} agonist rosiglitazone increases the expression of very low density	<i>J Biol Chem</i>	284	30049 - 30057	2009

	lipoprotein receptor gene in adipocytes.				
Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, <u>Ueki K</u> , Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T and Nagai R.	CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity.	<i>Nat Med</i>	15	914-920	2009
Hashimoto H, Arai T, Mori A, Kawai K, Hikishima K, Ohnishi Y, Eto T, Ito M, Hioki K, Suzuki R, Ohsugi M, Saito M, Ueyama Y, Okano H, Yamauchi T, Kubota N, <u>Ueki K</u> , Tobe K, Tamaoki N, Kadowaki T and Kosaka K.	Reconsideration of insulin signals induced by improved laboratory animal diets, Japanese and American diets, in IRS-2 deficient mice.	<i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i>	117	577-586	2009
Awazawa M, <u>Ueki K</u> , Inabe K, Yamauchi T, Kaneko K, Okazaki Y, Bardeesy N, Ohnishi S, Nagai R and Kadowaki T.	Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	382	51-56	2009
Yano W, Kubota N, Itoh S, Kubota T, Awazawa M, Moroi M, Sugi K, Takamoto I, Ogata H, Tokuyama	Molecular mechanism of moderate insulin resistance in adiponectin-knockout mice.	<i>Endocr J</i>	55	515-522	2008

K, Noda T, Terauchi Y, <u>Ueki K</u> and Kadowaki T.					
Kubota N, Kubota T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Mineyama T, Ogata H, Tokuyama K, Ohsugi M, Sasako T, Moroi M, Sugi K, Kakuta S, Iwakura Y, Noda T, Ohnishi S, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, <u>Ueki K</u> and Kadowaki T.	Dynamic Functional Relay between Insulin Receptor Substrate 1 and 2 in Hepatic Insulin Signaling during Fasting and Feeding.	<i>Cell Metab</i>	8	49-64	2008
Yoshikawa S, Iijima H, Saito M, Tanaka H, Imanishi H, Yoshimoto N, Yoshimoto T, Futatsugi-Yumikura S, Nakanishi K, Tsujimura T, Nishigami T, Kudo A, <u>Arii S</u> , Nishiguchi S.	Crucial role of impaired Kupffer cell phagocytosis on the decreased Sonazoid-enhanced echogenicity in a liver of a nonalcoholic steatohepatitis rat model.	Hepatol Res	40	823-831	2010
Takamatsu S, Noguchi N, kudo A, Nakamura N, Kawamura T, Teramoto K, Igari T, <u>Arii S</u> .	Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma.	Hepatogastr oenterology	55	609-614	2008

Kon K, Ikejima K, Okumura K, Arai K, Aoyama T, <u>Watanabe S</u>	Diabetic KK-A ^y mice are highly susceptible to oxidative hepatocellular damage induced by acetaminophen.	<i>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol</i>	299	G329-337	2010
池嶋健一, 福原京子, <u>渡辺純夫</u>	臨時増刊 NASH/NAFLDのすべて 成因から栄養療法まで NASH/NAFLDと関連疾患 Topics 線維化の成立機構と診断法	臨床栄養	116	665-670	2010
池嶋健一, 宮地隆史, <u>渡辺純夫</u> .	特集 NASH II. 基礎的メカニズムの解明 1. NASHモデル	The Lipid	21	38-45	2010
今一義, 池嶋健一, <u>渡辺純夫</u>	特集 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) -病態の解明と診断・治療法の確立 NASH/NAFLDの治療法 インスリン抵抗性改善薬.	Current Therapy	28	37-42	2010
Aoyama T, Ikejima K, Kon K, Okumura K, Arai K, <u>Watanabe S</u> .	Pioglitazone promotes survival and prevents hepatic regeneration failure after partial hepatectomy in obese and diabetic KK-A ^y mice.	<i>Hepatology</i>	49(5)	1636-44	2009

Takashima M, Parsons CJ, Ikejima K, Watanabe S, White ES, Rippe RA	The tumor suppressor protein PTEN inhibits rat hepatic stellate cell activation.	<i>J. Gastroent erol.</i>	44(8)	847-55	2009
柳沼礼子, 池嶋健一, <u>渡辺純夫</u>	特集: 肝疾患を生活 習慣から考える II. 非アルコール性 脂肪性肝障害の最 近の動向 2) NASH ①病因、病 態の新しい展開	成人病と生活 習慣病	39(4)	365-370	2009
柳沼礼子, 池嶋健一, <u>渡辺純夫</u> .	特集: 生活習慣病クリ ニック 生活習慣病 の予防と治療 効果 的対策とは? 予防と 治療 効果的対策; 非 アルコール性肝疾患.	Modern Physician	29(6)	801-807	2009
池嶋健一, <u>渡辺純夫</u> .	特集 NASH NAS Hの治療 2 薬物 療法.	治療学	43(10)	69-74	2009
高島基樹, 池嶋健一, 今一義, 山科俊平, 鈴木聡子, <u>渡辺純夫</u> .	特集 肝病態生理研究 のあゆみ 16. 肝星細 胞活性化に対するPTE Nの抑制効果.	薬理と治療 (JPT)	37 suppl	S99-S101	2009
今一義, 池嶋健一, 青山友則, 山形寿文, <u>渡辺純夫</u> .	特集 肝病態生理研究 のあゆみ 17. 肝細胞 内脂肪的蓄積と肝細胞 しにおける肝細胞内貯 蔵鉄の役割.	薬理と治療 (JPT)	37 suppl	S103-S105	2009
青山友則, 池嶋健一, 今一義, 山形寿文, 山 科俊平, 佐藤信紘, <u>渡 辺純夫</u> .	脂肪性肝炎における肝 再生不全に対するpiogl itazoneの改善効果.	アルコールと 医学生物学	28	141-144	2009
青山友則, <u>池嶋健一</u> , 今一義, 奥村京子, <u>渡 辺純夫</u> .	セッション5—肝疾患 と酸化ストレス2— 一般演題13. メタボ リック症候群における 肝再生不全: pioglitazo neによる改善効果とそ	酸化ストレス と肝疾患	5	128-132	2009