

戦略的創造研究推進事業 **CREST**
研究領域「生物の発生・分化・再生」
研究課題
「脂肪細胞の分化・形質転換とその制御」

研究終了報告書

研究期間 平成13年12月～平成18年11月

門脇 孝

東京大学大学院医学系研究科
糖尿病・代謝内科 教授

1 研究実施の概要

基本構想

肥満・糖尿病・高血圧・高脂血症はメタボリックシンドロームと呼ばれ、我が国における第一の死因である心血管疾患の最大の原因である。メタボリックシンドロームの根本的な病態は脂肪細胞の肥大すなわち、脂肪細胞の脱分化・形質転換である。本研究では、脂肪細胞の発生・分化・再生の制御メカニズムの全容を解明し、その異常としての脂肪細胞形質転換の分子病態を明らかにすることを試みた。更に、その情報に立脚し我が国で健康寿命の増進を妨げているメタボリックシンドロームの原因に基づいた治療法を確立し、活力ある高齢社会の実現に貢献することを目的として研究を開始した。

実施・研究成果

[1] 脂肪細胞肥大化・形質転換・メタボリックシンドローム発症のメカニズム解明

A. 脂肪細胞肥大化のメカニズム解明

これまで脂肪細胞分化の主調節因子と考えられてきたリガンド応答性の核内受容体型転写因子 PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) γ が、遺伝子欠損マウスを用いた解析により、高脂肪食による肥満・脂肪細胞肥大化・インスリン抵抗性惹起、すなわち脂肪細胞形質転換の原因となっていることを示した (J. Biol. Chem. 276: 41245-41254, 2001)。次に種々の転写因子の共役因子 CBP (cAMP response element binding protein (CREB) binding protein) ヘテロ欠損マウスの抗肥満・抗糖尿病の表現型が PPAR γ ヘテロ欠損マウスに比べても強く認められたことより、脂肪細胞の肥大化・形質転換のパスウェイには PPAR γ に依存した経路と PPAR γ に依存しない経路の2つの経路があることを明らかにした。(Nat. Genet. 30:221-226, 2002 ; 特許出願済み)。

B. 肥大化した脂肪細胞がメタボリックシンドロームを引き起こすメカニズムの解明

我々は DNA チップを用いてメタボリックシンドロームのモデルマウスの脂肪組織の遺伝子発現解析を行い、インスリン感受性が亢進している PPAR γ 或いは CBP のヘテロ欠損マウスの小型脂肪細胞では、アデイポネクチンの発現が上昇、ケモカインである MCP (monocyte chemoattractant protein) -1 の発現が低下していることを見出していた (Nat. Med. 7: 941-946, 2001)。これとは独立に、罹患同胞対法を利用した全

ゲノムスキャンによって日本人 2 型糖尿病感受性遺伝子座を複数の染色体領域に同定し (Diabetes 51: 1247-1255, 2002)、1 塩基多型を利用した相関解析によってその中の 3q27 領域に存在する脂肪細胞特異的アディポネクチン遺伝子が日本人において脂肪細胞形質転換の原因遺伝子であることを明らかにした (Diabetes 51: 536-540, 2002)。さらにアディポネクチン欠乏をきたす脂肪萎縮や肥満 2 型糖尿病モデルマウスへの投与実験などにより、アディポネクチンがインスリン感受性を正に調節する主要なアディポカインであることを発見した。これらのことから脂肪細胞の形質転換がメタボリックシンドロームを来す主要な原因がアディポネクチン欠乏であることが明らかとなったが、さらにモデル動物への投与実験によってアディポネクチン補充療法がインスリン抵抗性を改善し、メタボリックシンドロームの原因に基づいた治療法となり得ることを実証してきた (Nat. Med. 7: 941-946, 2001 ; 特許出願済み)。

本研究においてはさらに、脂肪酸燃焼を促進するアディポネクチンの作用機序として、運動によるエネルギー消費促進を媒介する AMP キナーゼを活性化して作用することをドミナントネガティブ変異体を用いて世界ではじめて明らかにした (Nat. Med. 8:1288-1295, 2002 ; 特許出願済み)。さらにアディポネクチンは、PPAR α を活性化し、インスリン抵抗性・メタボリックシンドロームを改善することを見出した。また、アディポネクチン欠損マウスを作製・解析することによって、実際にアディポネクチンがインスリン感受性ホルモンであることを個体レベルで実証した (図 1) (J. Biol. Chem. 277: 25863-25866, 2002 ; 特許出願済み)。

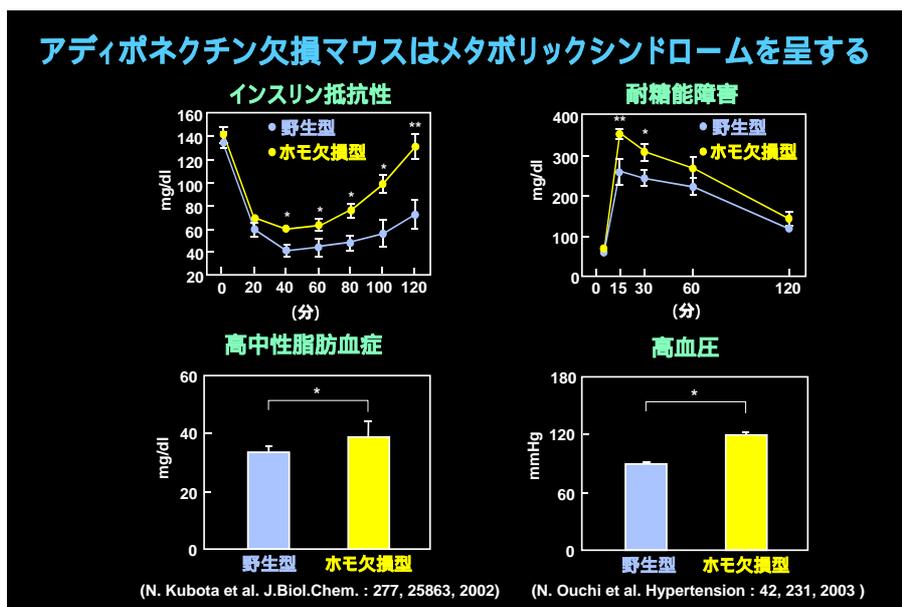


図 1

そして、アディポネクチン欠損マウスを用いたカフ障害モデルによる内膜肥厚の解析、及びアディポネクチン過剰発現マウスと動脈硬化のモデル動物である ApoE 欠損マウスの交配実験によって、アディポネクチンが直接あるいは間接的に抗動脈硬化作用を有することを世界ではじめて個体レベルで明らかにした。またアディポネクチンの抗動脈硬化作用のメカニズムとして、脂質蓄積の低減と抗炎症作用などによるものであることを見出した (図 2) (J. Biol. Chem. 278: 2461-2468, 2003 ; 特許出願済み)。

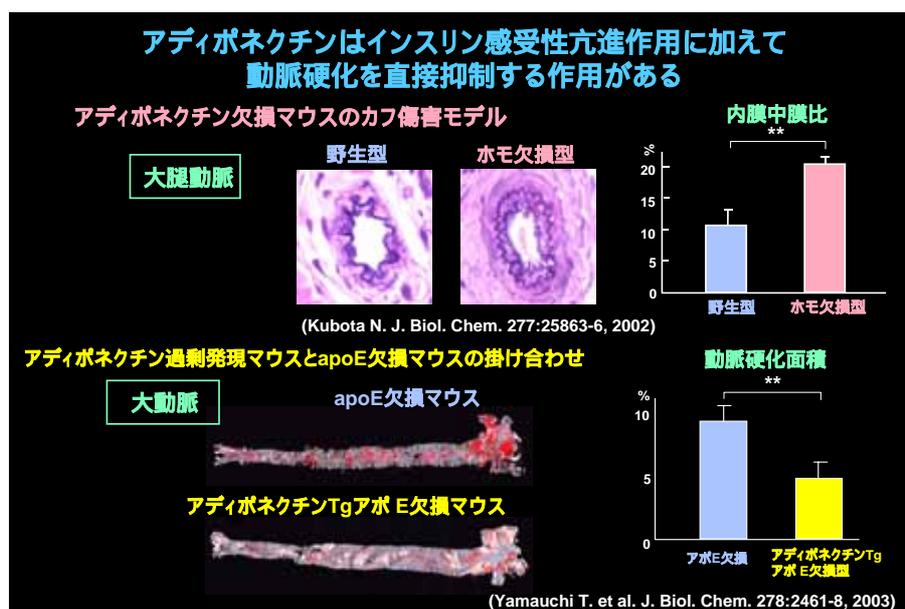


図 2

脂肪細胞由来の抗メタボリックシンドローム・抗動脈硬化ホルモン、アディポネクチン (図 3) の作用メカニズムと病態生理学的意義を明らかにするためにはアディポネクチン受容体の同定が最重要課題であった。我々は、特異的結合を指標にした発現クローニング法により、7 回膜貫通型ながら既知の G 蛋白質共役型受容体ファミリーとは構造的・機能的に異なったファミリーに属すると考えられる、アディポネクチン受容体 (AdipoR) 1 と AdipoR2 の同定に世界で初めて成功した (Nature 423: 762-769, 2003 ; 特許出願済み、一部特許取得済み)。siRNA を用いて内因性の発現レベルを低下させる実験などにより、AdipoR1 と R2 はそれぞれ、骨格筋に強く作用する C 末側の globular 領域のアディポネクチン及び肝臓に強く作用する全長アディポネクチンの受容体であり、AMP キナーゼ、及び PPAR α の活性化などを介し、脂肪酸燃焼や糖取込み促進作用を伝達していることを示した。

AdipoR1, AdipoR2 の発現がインスリン→PI3 キナーゼ→Foxo1 という細胞内情報伝達経路によって抑制的に調節されていることを明らかにした。さらに肥満・2型糖尿病のモデルマウスの骨格筋・脂肪組織においては、AdipoR1・R2 の発現量が低下し、アディポネクチン感受性の低下が存在することを示した (図 4) (J. Biol. Chem. 278: 30817-30822, 2004 ; 特許出願済み)。肥満では血中アディポネクチンレベルとアディポネクチン受容体の発現が低下し、糖尿病・メタボリックシンドロームとそれに伴う

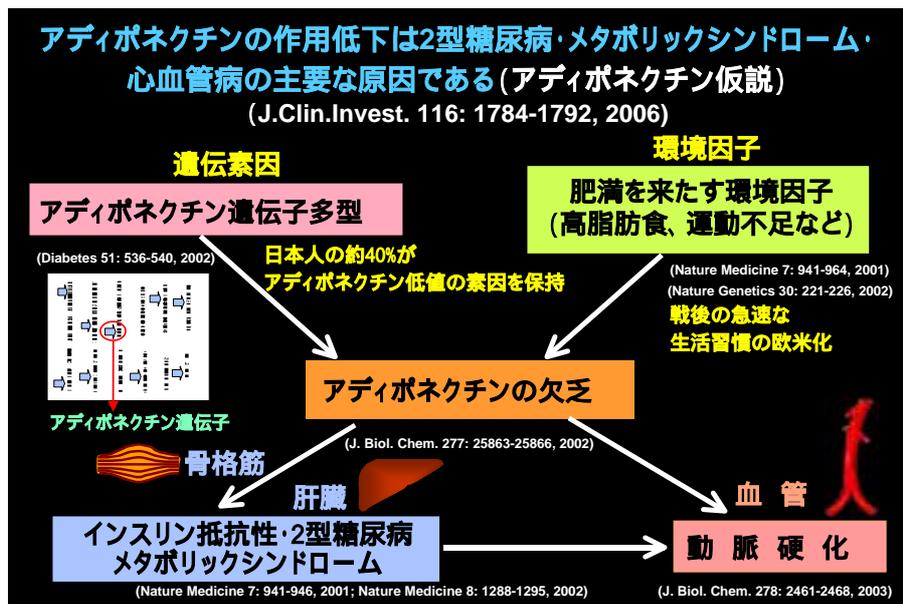


図 3

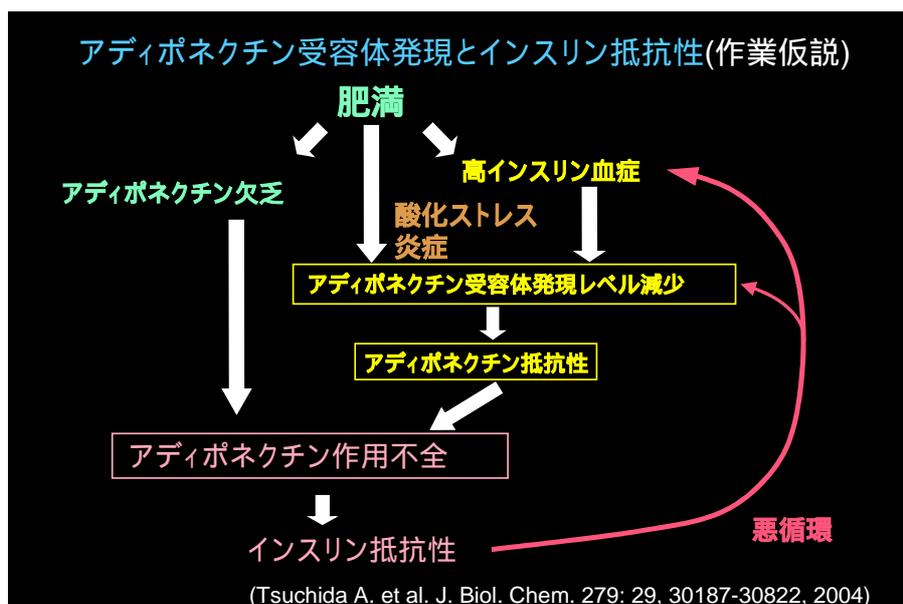


図 4

動脈硬化の原因となっている。AdipoR1・R2 が生体内においてアディポネクチンの結合・作用に必須の受容体であり、欠損すると実際にインスリン抵抗性・耐糖能障害を示すこと（特許出願済み）、逆に肥満・2型糖尿病のモデルマウスにおいて AdipoR1・R2 の発現量を戻すことによって、それぞれ AMP キナーゼ及び PPAR α の経路が活性化されて、これらが改善されることを示している。

次に、インスリン感受性が良好で、小型脂肪細胞を有する CBP ヘテロ欠損マウスで低下していたケモカイン MCP-1 の病態生理的意義を検討した。MCP-1 をメタボリックシンドロームのモデルマウスで増加している程度に脂肪細胞において過剰発現したトランスジェニックマウスを作製したところ、マクロファージが脂肪組織に浸潤してきて炎症が惹起され悪玉アディポカインの悪循環が引き起こされ、骨格筋・肝臓の両方のインスリン標的臓器において、インスリン抵抗性が惹起されるのが認められた。さらに、in vitro での骨格筋細胞へのふりかけ実験により、少なくとも骨格筋において MCP-1 は直接作用を発揮し、インスリン抵抗性を惹起する作用も有することを明らかにした（図 5）（J. Biol. Chem. 281: 26602-26614, 2006）。以上より、MCP-1 は悪玉アディポカインの親玉としての役割を果たしていることが明らかとなった。

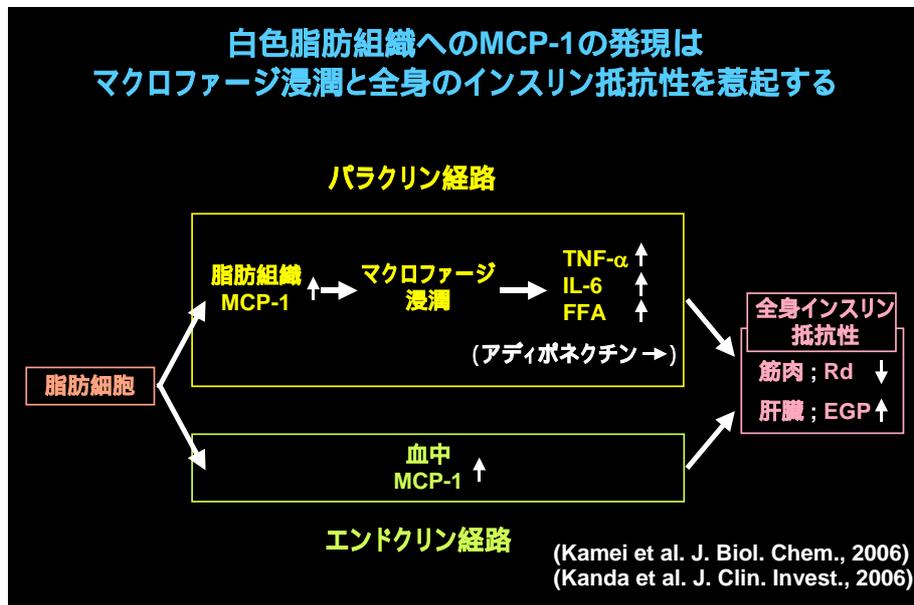


図 5

次にこの悪玉アディポカインの親玉である MCP-1 の増加と、唯一の善玉アディポカインであるアディポネクチン/AdipoR の低下のどちらがメタボリックシンドロームの病因として上流にあるかの検討を行った。MCP-1 がアディポネクチンを抑制しな

ったこと、MCP-1は高脂肪食負荷後メタボリックシンドロームが発症してから後に上昇してきたのに対し、ヒトにおいてアディポネクチンが低値であることが将来の糖尿病や心血管疾患発症の予知マーカーとなることが示されていること、すなわち疾患の発症に先立って低下し、発症の原因となっている可能性が示唆されていることより、アディポネクチン/AdipoR パスウェイの低下が脂肪細胞肥大化によるメタボリックシンドローム発症のより上流に位置していることが明らかとなった（図6）。

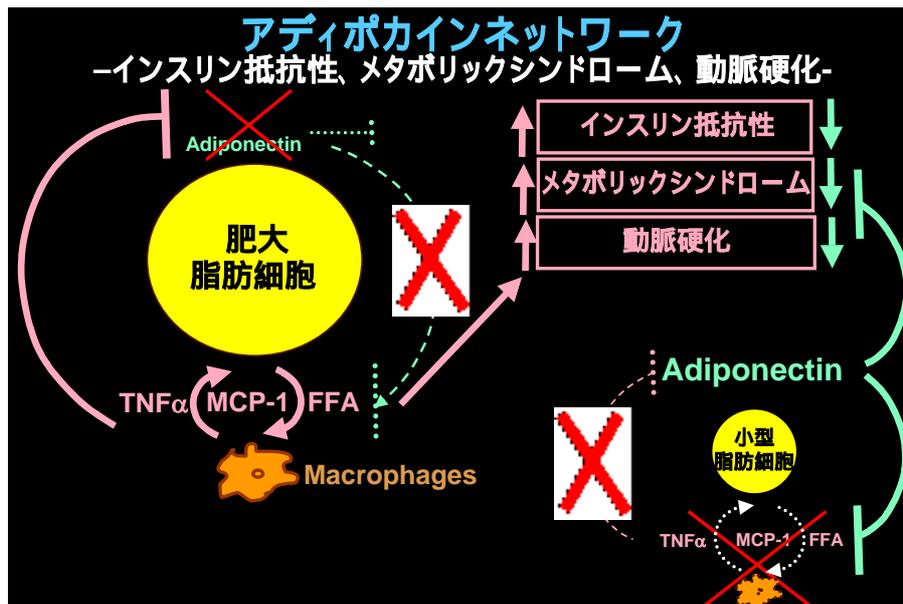


図6

C. 肥大脂肪細胞が形質転換を引き起こすメカニズム

-肥大脂肪細胞でアディポネクチンが低下するメカニズム-の解明

In vitro における脂肪細胞肥大化・形質転換のモデルを作製し、肥大化に伴ってアディポネクチンが低下するのに関わるプロモーター領域、配列及びそこに結合する転写因子を同定した。

[2] 脂肪細胞肥大化・形質転換の制御メカニズムに立脚した新規治療法の開発

A. 脂肪細胞肥大化の抑制による新規治療法の開発

PPAR γ 活性の部分的阻害剤が、新規抗肥満・インスリン抵抗性改善薬、すなわち脂肪細胞肥大化・形質転換の治療法となりうることを示した (J. Clin. Invest. 108: 1001-1013, 2001)。

B. 脂肪細胞形質転換の内容に立脚した治療法の開発

-アディポネクチン/AdipoR パスウェイ増強法の開発-

高活性型アディポネクチンの同定とその増加法、肥満で低下している AdipoR の増加法、AdipoR 活性化法を明らかにすることが脂肪細胞形質転換の内容に立脚した治療法の開発に繋がると考え、試みた。

アディポネクチンは血中において、高分子量、中分子量、低分子量の少なくとも3種類以上の多量体構造をとって、存在することが明らかとなっている。我々は、高分子量アディポネクチンを特異的に形成出来なくなる変異を有するヒトが、糖尿病になることを報告した (J. Biol. Chem. 278: 40352-40363, 2003)。さらに肥満・インスリン抵抗性においては、高分子量のアディポネクチンが特に低下することを見出した。そして、PPAR γ 活性化剤が高活性型高分子量アディポネクチンを増加させることを明らかにした (図 7)。PPAR γ 活性化剤の作用発現におけるアディポネクチンの寄与は、アディポネクチン欠損マウスを用いて決定することが出来る。我々は PPAR γ のアゴニストのインスリン抵抗性改善作用は、アディポネクチン依存性・非依存性両方の経路を介して作用を発揮していることを示した (J. Biol. Chem. 281: 8748-8755, 2006)。すなわち PPAR γ アゴニストは、転写促進を介してアディポネクチンを増加させ、主に肝臓に作用し、AMP キナーゼの活性化などにより、糖新生を抑制するなどして、インスリンの必要量を減らすことなどにより、インスリン抵抗性を改善させる作用を有していた。また一方、直接の転写促進を介したアディポネクチン増加に加え、

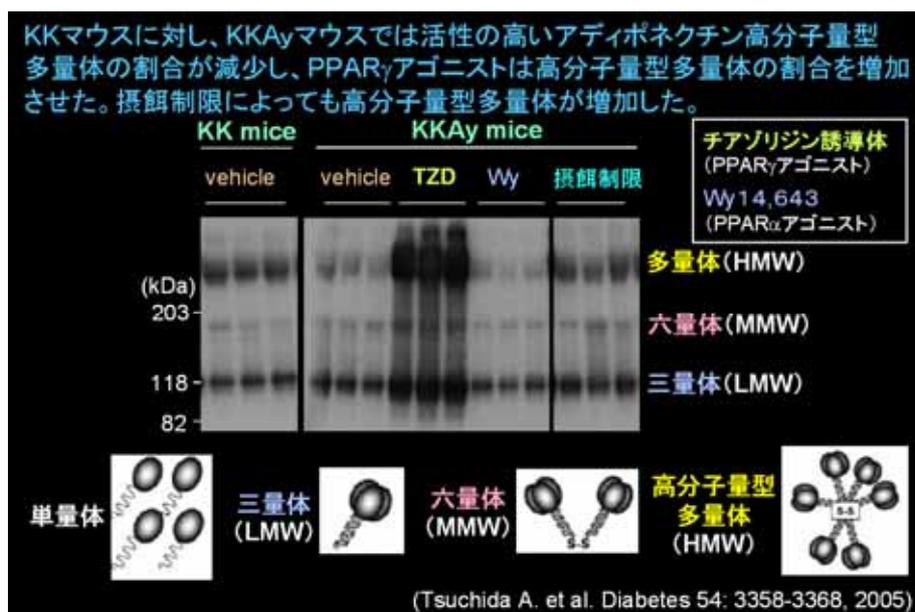


図 7

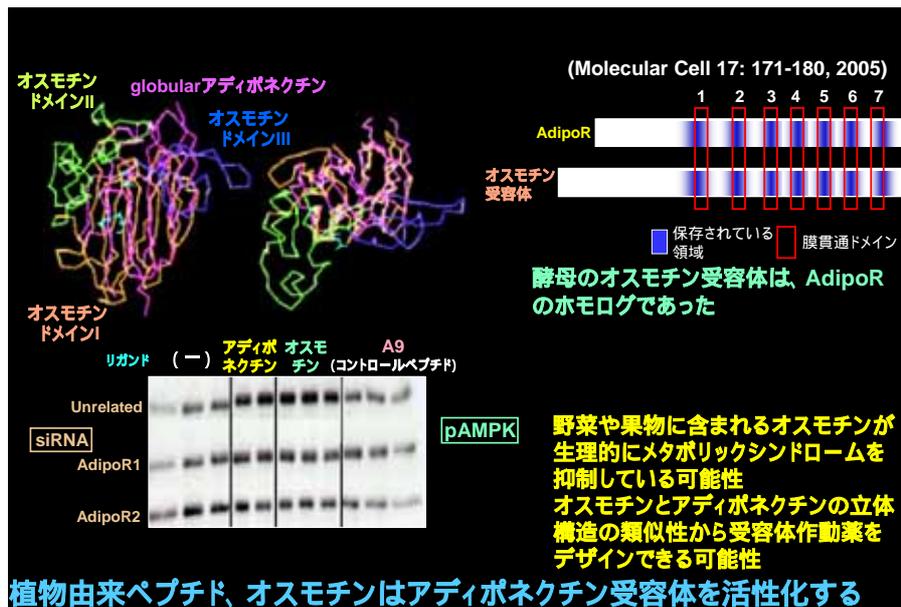


図 9

2 研究構想

肥満は脂肪細胞の肥大した状態であり、肥大脂肪細胞はインスリン抵抗性を惹起することを明らかにしてきた。逆に、脂肪細胞の分化障害により脂肪が出来ない脂肪萎縮は著しいインスリン抵抗性を呈することが知られている。マウスの実験から、この脂肪萎縮性糖尿病状態のインスリン抵抗性は正常な脂肪組織の移植により完全に改善することより、脂肪組織の存在がインスリン感受性の維持に重要であることが示唆された。従って、肥大化した脂肪細胞は一度分化した脂肪細胞が脱分化した状態、すなわち“形質転換”した脂肪細胞と捉えることが出来る。我々は分化障害により脂肪組織が存在しない状態と脂肪細胞が形質転換した状態がともにインスリン抵抗性を惹起する一つのメカニズムとして、脂肪組織から特異的に分泌される“インスリン感受性ホルモン”が形質転換した脂肪細胞では減少しているのではないかという仮説を提唱し、これを同定して、治療法に応用することを目標とした。また、“インスリン感受性ホルモン”遺伝子自体の多型や欧米型生活習慣と脂肪細胞の形質転換との関係を明らかにすることを試みた。さらに形質転換した脂肪細胞からはインスリン抵抗性惹起分子が分泌されている可能性が考えられた。更に、本研究では形質転換し生活習慣病を惹起する肥大脂肪細胞が増加している肥満症に対し、正常脂肪細胞の機能回復に向け、脂肪細胞の形質転換により増加したインスリン抵抗性惹起分子の阻害と減少したインスリン感受性ホルモンの補充、分化誘導による形質転換していない正常脂肪細胞の補給と形質転換した脂肪細胞の除去、

形質転換自体の抑制、に基づいた系統的・包括的な治療法の確立を目標とした。

すなわち、本研究では次の4点の研究課題の達成を目標とした。

[1] 脂肪細胞肥大化・形質転換・メタボリックシンドローム発症のメカニズム解明

A. 脂肪細胞分化・肥大のメカニズムを明らかにする

B. 脂肪細胞の形質転換がメタボリックシンドロームを起こすメカニズムを明らかにする

C. 脂肪細胞肥大が形質転換を起こすメカニズムを明らかにする

[2] 脂肪細胞の分化・肥大化・形質転換制御によるメタボリックシンドローム治療法の開発

その研究計画・進め方として、以下を立案した。

[1] 脂肪細胞肥大化・形質転換・メタボリックシンドローム発症のメカニズム解明

A. 脂肪細胞分化・肥大のメカニズム解明

a. 脂肪細胞肥大のメカニズム解明

・CBPヘテロ欠損マウスの解析（門脇グループ）

①種々の転写因子の共役因子CBP (cAMP response element binding protein (CREB) binding protein)ヘテロ欠損マウスの表現型を検討する。特にエネルギー消費や摂餌の調節作用に果たす役割を検討する。脂肪組織や骨格筋や肝臓におけるDNAチップを用いた遺伝子発現パターン網羅的解析により、脂肪細胞肥大・インスリン感受性制御のメカニズム解析を行う。

②レプチン欠損ob/obマウス、又はアディポネクチン欠損マウスと掛け合わせを行い、CBPヘテロ欠損マウスで認められる脂肪細胞肥大抑制・肥満抑制及びインスリン感受性亢進の表現型におけるレプチンあるいはアディポネクチンの寄与を決定する。さらに掛け合わせたマウスの骨格筋や肝臓、脂肪組織におけるDNAチップを用いた遺伝子発現パターン網羅的解析により、脂肪細胞肥大・肥満抑制抑制及びインスリン感受性亢進に関わるレプチン/アディポネクチン非依存性の新規情報伝達経路を同定する。

・ApoE欠損マウスを用いた解析（岩倉グループ）

PPAR γ による脂肪細胞肥大化の経路において、遺伝子発現パターン網羅的解析により、ApoEが重要な役割を果たすことが示唆されるデータを得た。ApoE欠損マウスを用いて、PPAR γ 依存性の脂肪蓄積調節のパスウェイの探索を行う。ApoE欠損マウスで認められる肥満抑制の表現型におけるアディポネクチンの寄与を決定する目的で、ア

ディポネクチン欠損マウスと掛け合わせを行い、その表現型を詳細に解析することによって、抗肥満・抗糖尿病におけるアディポネクチン依存性情報伝達経路の役割を解明する。さらに掛け合わせたマウスの骨格筋や肝臓、脂肪組織におけるDNAチップを用いた遺伝子発現パターンの網羅的解析により、肥満抑制、インスリン感受性亢進に関わるApoE/アディポネクチン非依存性あるいは非依存性の情報伝達経路を同定する。

b. 脂肪細胞分化のメカニズム解明

・脂肪細胞分化のメカニズム解明:PPAR ホモ欠損マウスを用いた新規転写カスケード探索 (門脇グループ)

- ①PPAR γ ホモ欠損細胞と野生型マウス由来の細胞の脂肪細胞への分化誘導後の遺伝子発現パターンの違いを経時的にDNAチップを用いて比較検討することにより、脂肪細胞分化の転写カスケードにおいてPPAR γ より上流に位置する遺伝子群、PPAR γ 発現誘導以降に発現してくるPPAR γ 依存性、及び非依存性の遺伝子群を系統的網羅的に明らかにする。
- ②脂肪細胞分化においてインスリンは促進的に作用することが知られている。Akt, PKC λ はIRS-1/IRS-2によって活性化されるPI3キナーゼの下流のエフェクター分子である。IRS-1/IRS-2、Akt, PKC λ の脂肪細胞分化とアディポネクチンの発現・分泌調節作用における役割を検討した。(赤沼グループ)
- ③SREBP(sterol response element binding protein)は脂肪合成等に重要な役割を果たす。SREBPの活性化酵素S1Pの特異的な阻害剤を開発し脂肪細胞分化に与える影響を検討した。(福山グループ)

B. 脂肪細胞の形質転換がメタボリックシンドロームを惹起するメカニズムの解明 (門脇グループ)

a. 善玉アディポカイン-アディポネクチン-の生理的・病態生理的意義解明

・アディポネクチン欠乏によるメタボリックシンドローム発症メカニズムの解明

予備的検討における罹患同胞対法による全ゲノムスキャンで示唆された2型糖尿病感受性遺伝子座のうち3q27領域に存在するアディポネクチンは脂肪萎縮では枯渇、2型糖尿病では減少していること、インスリン感受性であるPPAR γ ヘテロ欠損マウスにおいてその発現が亢進していることからインスリン感受性物質であることを想定

してきた。そしてアディポネクチンのrecombinant proteinを作製し、糖尿病のモデルマウスに投与しインスリン抵抗性や高血糖を改善させることを示してきたので、そのインスリン感受性物質としての作用メカニズムを解明。

- **アディポネクチン作用の全面的解明**

アディポネクチン欠損マウスを作製し、その表現型を解析することによってアディポネクチンの作用を全面的に解明する。

- **アディポネクチン受容体の単離・同定・機能解析**

発現クローニング法によってアディポネクチンに特異的に結合する受容体の単離・同定を行う。具体的にはアディポネクチンとの結合を利用して、mammalianの骨格筋の発現ライブラリーのスクリーニングを用いて同定する。その上でRNAiによるノックダウンや発生工学的手法による遺伝子改変動物の作製とその表現型の詳細な解析によってアディポネクチン受容体の機能や発現調節のメカニズムを解明する。

実際にアディポネクチンと細胞膜表面で結合して、アディポネクチンによる脂肪酸燃焼促進などの作用を伝達するアディポネクチン受容体を実際に世界ではじめて同定することに成功した(Nature 423:762-769, 2003 ; 特許出願済み、一部特許取得済み)。このアディポネクチン受容体を過剰発現させたアディポネクチン受容体過剰発現マウス及び遺伝子を欠損させたアディポネクチン受容体欠損マウスを作製してその表現型を解析することにより、アディポネクチン受容体の機能を個体レベルで明らかにする。

- **AdipoR1, AdipoR2 のアディポネクチンの受容体としての機能解析**

AdipoR1とAdipoR2が生体内においてアディポネクチン受容体として機能していることを証明するために、アディポネクチンが枯渇しているアディポネクチン欠損マウス、あるいはさらにAdipoR1とAdipoR2の発現レベルが低下している脂肪萎縮性糖尿病モデルのA-ZIPマウスにアデノウイルスを用いてAdipoR1とAdipoR2の発現をアディポネクチンの補充の有る無しで増加させ、アディポネクチンを介してその作用を発揮しているかどうかを解析する。またインスリンシグナルの主要な細胞内基質であるIRS-1/2の臓器特異的欠損マウスを用いて各インスリン作用臓器におけるAdipoR1, AdipoR2それぞれのin vivoにおける既知・未知の役割・機能を明らかにする。

- b. **悪玉アディポカインの親玉としての MCP-1 の生理的・病態生理的意義解明**

インスリン感受性が良好で、小型脂肪細胞を有する CBP ヘテロ欠損マウスでケモカイン MCP (monocyte chemoattractant protein)-1 が低下していることを予備検討で見出したので生理的・病態生理的意義の検討を試みる。MCP-1 をメタボリックシンドロームのモデルマウスで増加している程度に脂肪細胞において過剰発現したトランスジェニックマウスを作製し、実際に脂肪組織にマクロファージが浸潤してきて炎症が惹起され悪玉アディポカインの悪循環が引き起こされるかどうかを検討する。骨格筋・肝臓の両方のインスリン標的臓器において、インスリン抵抗性が惹起されるのが認められるかどうか検討する。さらに、in vitro での培養細胞へのふりかけ実験により、どの組織において MCP-1 は直接作用を発揮しうるかを検討する。

c. アディポカインネットワークの破綻とメタボリックシンドローム発症

悪玉アディポカインの親玉である MCP-1 の増加と、唯一の善玉アディポカインであるアディポネクチン/AdipoR の低下はメタボリックシンドロームの病態でどちらもが観察され、アディポカインネットワークの破綻と捉えることが出来る。どちらがメタボリックシンドロームの病因として上流にあるかの検討を遺伝子改変マウスを用いて行う。

C. 脂肪細胞肥大が形質転換を惹起するメカニズムの解明 (門脇グループ)

a. 脂肪細胞形質転換の転写レベルでのメカニズム解明

・アディポネクチンの発現調節機構の解明

①肥満によってアディポネクチンの転写が抑制されるメカニズムを、アディポネクチン遺伝子プロモーター領域に結合しアディポネクチンの転写を調節する転写因子を同定することによって明らかにする。具体的には先ずアディプシンとアディポネクチン遺伝子の肥満による転写抑制に関わるプロモーター領域の配列を同定し、ここに結合する転写因子をこの DNA 配列をプローブとし、マウス 3T3L1 由来の cDNA ライブラリーから one hybrid 法により結合タンパク質を同定する。

②脂肪細胞肥大によるアディポネクチンの発現低下に関わるプロモーター領域の配列と当該配列に結合する転写因子を同定した後、アディポネクチン遺伝子のプロモーター領域にインスリンやチアゾリジン誘導体により転写が促進される領域の責任配列を決定し、肥満による転写抑制に関わるプロモーター領域との一致や重なりの有無を決定し、脂肪細胞形質転換を制御する薬剤を開発する。

[2] 脂肪細胞の分化・肥大化・形質転換制御によるメタボリックシンドローム治療法の開発

A. 脂肪細胞肥大化の抑制による新規治療法の開発（門脇グループ）

予備的検討で PPAR γ 遺伝子の量的低下あるいは質的低下がインスリン感受性・2 型糖尿病発症抑制の方向に働く可能性を見出しており、PPAR γ 遺伝子を標的としてその活性を低下させる薬剤がインスリン抵抗性・2 型糖尿病の治療につながると推測された。そこで PPAR γ とヘテロダイマーを形成している RXR に結合し PPAR γ ・RXR ヘテロダイマーの阻害剤として働く新規化合物 HX531 を肥満・2 型糖尿病モデル動物の KKA γ マウスに投与しその生物学的活性を検討する。

B. 脂肪細胞形質転換の内容に立脚した治療法の開発

・アディポネクチン/AdipoR パスウェイ増強法の開発-(門脇グループ)

アディポネクチン高活性型多量体の同定と臨床応用

アディポネクチンの高活性型を同定した上でアディポネクチン、あるいは高活性型アディポネクチンを増加させる低分子化合物をスクリーニングしメタボリックシンドロームの画期的治療法となるアディポネクチン増加薬を開発する。

アディポネクチン受容体増加物質の同定

アディポネクチン受容体を同定した上でアディポネクチン受容体を増加させる低分子化合物をスクリーニングしメタボリックシンドロームの画期的治療法となるアディポネクチン受容体増加薬を開発する。

アディポネクチン受容体作動物質の同定

アディポネクチン受容体を同定した上でアディポネクチン受容体に結合する低分子化合物をスクリーニングしメタボリックシンドロームの画期的治療法となるアディポネクチン受容体作動薬を開発する。

C. 脂肪細胞形質転換のメカニズムに立脚した治療法の開発

a. アディポネクチン増加法の開発-(門脇グループ)

脂肪細胞肥大に伴って低下したアディポネクチンの発現レベルを増加させる化合物、あるいは機能性食品素材を探索する。

D. 形質転換した肥大脂肪細胞の除去（福山グループ）

形質転換した脂肪細胞の除去に関しては、以前我々はチアゾリジン誘導体が大型脂肪細胞のアポトーシスを誘導することを報告した (J. Clin. Invest. 101: 1354-1361, 1998)。形質転換脂肪細胞にアポトーシスを誘導する化合物を探索する。

E. インスリン抵抗性惹起因子の共通経路 (IKK) の阻害による新しいインスリン抵抗性改善薬の開発 : (赤沼グループ)

脂肪細胞由来インスリン抵抗性惹起分子である FFA や TNF α は共通して IKK β を活性化し、IRS-1 の 307 番目のセリンをリン酸化してインスリン抵抗性を惹起することが明らかとなってきた。逆に、脂肪細胞由来インスリン感受性ホルモンであるレプチンやアディポネクチンは共通して、AMP キナーゼを活性化し、ACC 活性を阻害して、インスリン抵抗性を改善させることが、我々を含めた研究により明らかとなってきた。コンピュータを用いて IKK β の立体構造からアンタゴニストを分子設計し、化合物をスクリーニングする。

3 研究内容

(1) 研究チームの構成

門脇グループ (門脇 孝) 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

研究実施項目 :

[1] A. 脂肪細胞分化・肥大のメカニズム解明

a. 脂肪細胞肥大のメカニズム解明

・CBP ヘテロ欠損マウスの解析

我々は先に、PPAR γ が脂肪蓄積において生理的に重要な役割を果たしていることを報告した。本研究では PPAR γ を含めた種々の転写因子の共役因子である CBP ヘテロ欠損マウスの脂肪細胞肥大化に関わる表現型の解析を行った。さらにその脂肪細胞肥大化の制御におけるレプチンの寄与を遺伝子改変マウスを用いて明らかにすることを試みた。

レプチン欠損マウスである ob/ob マウスと CBP ヘテロ欠損マウス、もしくはアディポネクチン過剰発現マウスの掛け合わせを行い、エネルギー代謝に関する表現型を解析した。

CBP ホモ欠損マウスは胎生致死であった。CBP ヘテロ欠損マウスでは体重当りの摂餌量に著変を認めなかったが、エネルギー消費が亢進しており、野生型マウスの 2/3

程度の体重を示した。本マウスの体重当たりの組織重量は白色脂肪組織においてのみ著減していた。in vivo においては脂肪細胞分化の障害は認められず、白色脂肪組織量の著減は脂肪細胞の数の減少ではなく、脂肪細胞のサイズが小さいこと、すなわち脂肪蓄積が抑制されていることに起因しているものと考えられた。本マウスでは普通食、高脂肪食下共に、より良好な耐糖能、インスリン感受性を示した。これらは、レプチン感受性が亢進していたこと、及びインスリン抵抗性を惹起する遊離脂肪酸の血中濃度、TNF α の発現量が低下していたことによるものと考えられた。白色脂肪組織では脂肪酸流入に関わる分子の発現低下、肝臓・骨格筋・脂肪組織では脂肪合成に関わる酵素の発現低下及び脂肪酸 β 酸化酵素やUCP2の発現増加を認め、これらが骨格筋、肝臓での中性脂肪含量の低下をもたらし、良好な耐糖能、インスリン感受性に寄与していると考えられた (Nat. Genet. 30: 221-226, 2002 ; 特許出願済み)。

CBP ヘテロ欠損マウスの表現型は PPAR γ ヘテロ欠損マウスより顕著であったことより、PPAR γ 依存性・非依存性の両方の情報伝達経路を介して発揮されていることが示唆され、PPAR γ 非依存性の抗糖尿病の新たな情報伝達経路を探索するのに有用なモデルであると考えられた。

野生型マウスでは、レプチンの欠損により著明な体重増加が認められたが、極めて興味深いことに、CBP ヘテロ欠損マウスでは、レプチンの欠損によっても体重の変化は認められなかった。CBP ヘテロ欠損マウスでは、血中のアディポネクチンレベルが増加しているが、ob/ob マウスに CBP ヘテロ欠損マウスと同程度にアディポネクチンを発現するトランスジェニックマウスを掛け合わせても、体重に変化は認められなかった。

野生型マウスでは、レプチンの欠損により著明な血糖値の上昇が認められたが、極めて興味深いことに、CBP ヘテロ欠損マウスでは、レプチンの欠損によっても血糖値の上昇は極軽微であった。CBP ヘテロ欠損マウスでは、血中のアディポネクチンレベルが増加しているが、ob/ob マウスに CBP ヘテロ欠損マウスと同程度にアディポネクチンを発現するトランスジェニックマウスを掛け合わせても、血糖値の低下は部分的であった。

ob/ob マウスの肥満・高血糖が、CBP のヘテロ欠損によって、レプチンが無い状態のまま野生型と同程度にまで改善されたのは非常に興味深い結果と考えられた。CBP による体重・糖・脂質代謝調節の情報伝達経路には PPAR γ 非依存性およびレプチン

/アディポネクチン非依存性の極めて強力な経路も存在することが示唆された。これらのパスウェイの同定は、CBP 経路の抑制による新規の抗肥満・抗メタボリックシンドローム薬の開発につながる可能性があり、極めて重要と考えられる。

CBP ヘテロ欠損マウスと PPAR γ ヘテロ欠損マウスを用いた網羅的な遺伝子発現パターンの解析を行い、新規の抗生活習慣病因子の同定を試みた。種々の因子の発現が増減しており機能解析から、Angiopoietin-related growth factor (AGF) が抗生活習慣病因子であり (Nat Med. 11: 400-408, 2005)、MCP-1 が生活習慣病惹起因子であることが認められている (J. Biol. Chem. 281: 26602-26614, 2006)。

b. 脂肪細胞分化のメカニズム解明

・脂肪細胞分化のメカニズム解明: PPAR γ ホモ欠損マウスを用いた新規転写カスケード探索

脂肪細胞分化に伴って増加してくる遺伝子のうち、PPAR γ 非依存性に比較的分化初期に増加してくる遺伝子は、PPAR γ の発現を誘導する PPAR γ の上流の極めて重要な遺伝子である可能性がある。我々はその候補として、共同研究者と共に KLF5 と KLF15 を同定した。KLF5 または KLF15 の過剰発現により、PPAR γ の発現増加を伴って脂肪細胞分化が誘導されるのが認められた。逆に、siRNA を用いて、KLF5 または KLF15 の発現を抑制すると、PPAR γ の発現低下を伴って脂肪細胞分化が抑制されるのが認められた。極めて興味深いことに、我々が作製した PPAR γ ホモ欠損胎児線維芽細胞は、KLF5 または KLF15 の過剰発現によっても、脂肪細胞分化が全く起こらず、KLF5 または KLF15 は脂肪細胞分化誘導において、PPAR γ の上流として作用し、PPAR γ が必要であることが示された (Cell Metabolism 1: 27-39, 2005; J. Biol. Chem. 280: 12867-12875, 2005)。

B. 脂肪細胞の形質転換がメタボリックシンドロームを惹起するメカニズムの解明

a. 善玉アディポカイン-アディポネクチン-の生理的・病態生理的意義解明

-1.

肥満・インスリン抵抗性モデルマウスを用いたアディポネクチンの発現解析
インスリン感受性調節におけるアディポネクチンの役割 -アディポネクチン欠乏は肥満、2型糖尿病のインスリン抵抗性の重要な原因である-

脂肪萎縮性糖尿病マウスのインスリン抵抗性は正常な脂肪組織の移植により完全に改善することより、脂肪組織の存在がインスリン感受性の維持に重要であり、正常な脂肪組織はインスリン感受性ホルモンを分泌しているという可能性も成り立つ。我々は脂肪萎縮の状態と脂肪細胞が肥大した状態がともにインスリン抵抗性を惹起するメカニズムとして、脂肪細胞から分泌されるインスリン感受性ホルモンの発現が肥大した脂肪細胞では減少しているという仮説を立てた。先ずレプチンにインスリン抵抗性改善作用があることが報告されたが、生理的な濃度のレプチンの補充では脂肪萎縮性糖尿病のインスリン抵抗性が部分的にしか改善しなかったことより、レプチン以外の脂肪組織由来インスリン感受性ホルモンの存在の可能性が想定された。

そこで、高脂肪食下の野生型マウスの白色脂肪組織と、高脂肪食下でも脂肪細胞肥大化が抑制されインスリン感受性が良好な PPAR γ ヘテロ欠損マウスの白色脂肪組織における遺伝子の発現パターンの違いを DNA チップを用いて比較検討し、脂肪組織由来のインスリン感受性ホルモンを系統的・網羅的に探索した。高脂肪食下でもインスリン感受性が良好な PPAR γ ヘテロ欠損マウスの小型脂肪細胞では、レプチンに加えて、アディポネクチンが野生型と比較して、多く発現しているのが認められた。アディポネクチンは脂肪細胞特異的に発現している分泌蛋白である。これらの結果から、アディポネクチンはレプチンと共に、脂肪組織由来のインスリン感受性因子の有力な候補と考えられた (Nat.Med. 7: 941-946, 2001 ; 特許出願済み)。

-2.

ヒトゲノムサンプルを用いたアディポネクチン遺伝子解析

アディポネクチン遺伝子は日本人 2 型糖尿病の主要な疾患感受性遺伝子である

モデル動物を用いた遺伝子発現解析とは独立にフランスパスツール研究所の Froguel 博士との共同研究で、日本人 2 型糖尿病の原因遺伝子を同定するために、224 組の罹患同胞について全ゲノムスキャンを行った。その結果、9 ヶ所の染色体領域で日本人 2 型糖尿病との連鎖が示唆された (Diabetes 51: 1247-1255, 2002)。これらの領域で 3q26-q28 領域には大変興味深いことにアディポネクチン遺伝子が存在する。そこで我々はアディポネクチン遺伝子の SNP (single nucleotide polymorphism) を検索し、患者対照相関解析によってインスリン抵抗性・2 型糖尿病原因遺伝子としての意義を検討した。アディポネクチン遺伝子を含む 16kb の染色体領域について SNP を検

索したところ、比較的頻度の高い SNP を計 10 個同定した (Diabetes 51: 536-540, 2002)。

その中のひとつの SNP の遺伝子型保持者は血中アディポネクチンが低値であった。興味深いことに、その血中アディポネクチンが低値となる遺伝子型保持者は BMI に差を認めないものの、インスリン抵抗性指標が有意に高値で、2 型糖尿病発症リスクも有意に高いことが示された (Diabetes 51: 536-540, 2002)。つまり、血中アディポネクチンが低値のためにインスリン抵抗性が惹起され、糖尿病発症リスクが高いことが明らかとなった。

-3.

遺伝子組み換えタンパクを用いたアディポネクチンの機能解析

アディポネクチンは白色脂肪細胞由来の主要なインスリン感受性ホルモンである
-アディポネクチン補充は脂肪萎縮性糖尿病のインスリン抵抗性を改善する-

次にアディポネクチンの機能を直接解析するために、レプチン欠乏と共にアディポネクチン欠乏を有する脂肪萎縮性糖尿病マウス (J. Clin. Invest. 108: 1001-1013, 2001) に対して遺伝子組み換えで作成した全長のアディポネクチンを生理的な濃度で補充したところ、インスリン抵抗性、高 FFA 血症、高中性脂肪血症の改善が認められた。脂肪萎縮性糖尿病のインスリン抵抗性は、生理的な濃度のレプチン投与によっても部分的に改善したが、生理的な濃度のアディポネクチンとレプチンの同時投与によって、ほぼ完全に改善した。これらの成績から、アディポネクチンが脂肪細胞由来のインスリン感受性ホルモンであること、レプチンとアディポネクチンにより脂肪組織由来のインスリン感受性ホルモンの主要部分を説明出来ることが初めて明らかとなった (Nat. Med. 7: 941-946, 2001 ; 特許出願済み)。

我々は次に、このインスリン抵抗性改善のメカニズムを明らかにする目的で脂肪萎縮性マウスの骨格筋に対するアディポネクチンの効果を検討した。脂肪組織の消失は、インスリン抵抗性の原因となる組織内中性脂肪含量を増加させた。アディポネクチンの補充により、組織内中性脂肪含量は低下した。アディポネクチンの補充により、脂肪酸の燃焼の増加が認められ、これらが組織内中性脂肪含量低下の原因と考えられた (Nat. Med. 7: 941-946, 2001 ; 特許出願済み)。

- 4 .

遺伝子組み換えタンパクを用いたアディポネクチンの機能解析

肥満、2 型糖尿病ではアディポネクチン不足が存在しインスリン抵抗性が惹起される
-アディポネクチン補充はインスリン抵抗性を改善する-

我々は次に肥満・インスリン抵抗性・2 型糖尿病を有するモデルである KKAY マウスにおけるアディポネクチンの病態生理学的意義、及びその治療戦略としての可能性を検討した。KKAY マウスでは、高脂肪食の負荷により、アディポネクチンの血中レベルは低下し、これに伴い、インスリン抵抗性、高 FFA 血症、高中性脂肪血症が惹起された。

これに対して生理的な濃度のアディポネクチンの補充を行うと、インスリン抵抗性、高 FFA 血症、高中性脂肪血症が改善した。これらの成績から、肥満ではアディポネクチンの分泌が低下し、インスリン抵抗性や 2 型糖尿病の原因となっていること、アディポネクチン補充は肥満に伴うインスリン抵抗性や糖尿病の効果的な治療手段となることが明らかとなった。

以上のデータより、脂肪萎縮でも、脂肪細胞肥大をともなう肥満でも血中アディポネクチンレベルは低下し、脂肪組織量との関係でみると逆 U 字型を呈する。これとは対照的にインスリン抵抗性・高血糖・高脂血症といった代謝異常は U 字型を呈することが明らかとなった (Nat. Med. 7: 941-946, 2001 ; 特許出願済み)。

-5

遺伝子欠損マウスを用いたアディポネクチンの生理的意義の解析

アディポネクチンは生体内で抗糖尿病因子として作用している。 -アディポネクチンホモ欠損マウスは耐糖能低下を示す-

次にアディポネクチンの生理的な役割を明らかにする目的で、癌研究会研究所細胞生物部の野田哲生部長らとの共同研究で、アディポネクチン欠損マウスを作製しその表現型を解析した。インスリン感受性試験において、アディポネクチンヘテロ欠損マウスでは野生型マウスと比較して、インスリンによる血糖降下作用が有意に減弱しており、インスリン抵抗性が存在することが示唆された。ホモ欠損マウスではヘテロ欠損マウスと比較してもさらに血糖降下作用が減弱しており、さらに強いインスリン

抵抗性が存在することが示唆された。また糖負荷試験において、アディポネクチンホモ欠損マウスでは野生型マウスと比較して有意に血糖が上昇しており、耐糖能障害が存在することが示唆された (図 1) (J. Biol. Chem. 277: 25863-25866, 2002 ; 特許出願済み)。

-6.

アディポネクチンによる脂肪酸燃焼促進メカニズムの解析

-アディポネクチンは PPAR を活性化する-

我々はアディポネクチンによる脂肪酸燃焼促進のメカニズム解明を試みた。インスリン抵抗性を呈する脂肪萎縮性糖尿病マウスや KKAy マウスへのアディポネクチンの投与実験 (Nat. Med. 7: 941-946, 2001 ; 特許出願済み)、あるいは肥満・インスリン抵抗性のモデルマウスである ob/ob マウスとアディポネクチン過剰発現トランスジェニックマウスとの掛け合わせ実験 (J. Biol. Chem. 278: 2461-2468, 2003 ; 特許出願済み) によって、アディポネクチンは脂肪酸燃焼に関わる ACO やエネルギー浪費に関わる UCP の発現を増加させることが明らかとなった。これらの遺伝子は PPAR α の標的遺伝子であるので、次にまずは PPAR α の発現量を検討したところ、アディポネクチンの投与により、PPAR α の発現量そのものが増加しているのが認められた (Nat. Med. 7: 941-946, 2001 ; 特許出願済み)。さらにアディポネクチンによって PPAR α の内因性リガンド活性が増加しているのも認められた (J. Biol. Chem. 278: 2461-2468, 2003 ; 特許出願済み)。

-7.

アディポネクチンによる脂肪酸燃焼促進メカニズムの解析

-アディポネクチンは AMP キナーゼを活性化する-

in vitro の骨格筋のモデル細胞である C2C12 で、アディポネクチンが 1 時間という短い時間で脂肪酸燃焼を促進することが認められた。我々はまず、転写の阻害剤であるアクチノマイシン D によって、1 時間のアディポネクチン添加によって促進される脂肪酸燃焼が抑制されるかどうかを検討した。アクチノマイシン D は、1 時間のアディポネクチン添加によって促進される脂肪酸燃焼を全く抑制しなかった。このこと

より、1 時間のアディポネクチン添加は転写を介さないで脂肪酸燃焼を促進する可能性が示唆された。

転写を介さない脂肪酸燃焼促進のパスウェイとして AMP キナーゼの活性化によるリン酸化を介した情報伝達経路が存在することが知られている。AMP キナーゼは元々運動によって活性化されることが知られていた分子であり、インスリン非依存性の糖の取り込みや脂肪酸の燃焼を促進して、運動に必要なエネルギーの供給を司る分子と考えられている。この AMP キナーゼの活性化による脂肪酸燃焼促進のメカニズムは次のように考えられている。すなわち、AMP キナーゼは ACC をリン酸化して ACC の活性を抑制し、CPT-1 の活性を抑制するマロニル CoA の量を低下させる。ミトコンドリアへの脂肪酸の流入を促進し、脂肪酸を燃焼させる CPT-1 の活性の抑制の解除が脂肪酸の燃焼を促進するものと考えられている。さらに最近 AMP キナーゼはインスリン感受性ホルモンであるレプチンや、抗糖尿病薬であるメトホルミンによって活性化されることが報告され、非常に注目を集めている。

1 時間のアディポネクチン添加による転写を介さない脂肪酸燃焼促進は AMP キナーゼの活性化によるものである可能性も想定され得たので、アディポネクチンが AMP キナーゼを活性化するかどうか検討した。興味深いことに、アディポネクチンが AMP キナーゼを活性化するのが認められた。ドミナントネガティブ AMP キナーゼを用いた検討により、アディポネクチンによる骨格筋での脂肪酸燃焼、糖取り込み、糖利用の促進、肝臓での糖新生の抑制、*in vivo* でのアディポネクチンの急性の投与で認められる血糖値の低下は、少なくとも一部 AMP キナーゼの活性化を介したものである可能性が示された (Nat. Med. 8: 1288-1295, 2002 ; 特許出願済み)。

-8.

アディポネクチンによる血管壁に対する直接的抗動脈硬化作用の検討

-アディポネクチンは血管壁において脂質取り込み・炎症を抑制する-

アディポネクチンが *in vitro* 培養細胞の系で直接的に抗動脈硬化因子として作用しうることが報告されていたので、アディポネクチンホモ欠損マウスを用いて、*cuff injury* に対する内膜肥厚を評価する系で、アディポネクチンの *in vivo* での抗動脈硬化因子としての機能を解析した。このアディポネクチンホモ欠損マウスでは野生型マウスと比較して *cuff injury* に対して、内膜肥厚が 2 倍程度有意に増加していた。血

管内径や中膜の厚さには有意な差を認めず、所謂内膜 (I) /中膜(M) 比は約 2 倍程度に有意に増加しており、アディポネクチンが生理的に *in vivo* で抗動脈硬化因子として作用していることが示された (図 2) (J. Biol. Chem. 277: 25863-25866, 2002 ; 特許出願済み)。

更に、apoE 欠損マウスにアディポネクチンを transgene として発現させることにより、血中の糖・脂質のパラメーターに有意な差を認めない量で、アディポネクチンが動脈硬化巣に対して直接的にも *in vivo* において抗動脈硬化作用を有することを示した。その作用機構として、スカベンジャー受容体の発現抑制を介する脂質蓄積の低減と TNF (tumor necrosis factor) α などの炎症に関わる分子の発現抑制などの作用を有することを示した (J. Biol. Chem. 278:2461-2468, 2003 ; 特許出願済み)。

-9.

アディポネクチン活性化酵素の探索

In vitro 培養細胞においては好中球エラスターゼがアディポネクチンを切断し globular アディポネクチンに変換させて活性化する

アディポネクチンは抗糖尿病・抗動脈硬化作用をもつ脂肪細胞由来のホルモンで、C 末側の globular ドメインと N 末側のコラーゲン様ドメインよりなる。現在までに、全長アディポネクチンと globular ドメインの生理活性の様々な違いが知られ、血中に僅かではあるが切断された globular ドメインの存在が報告され、アディポネクチンがプロテアーゼによる切断を受ける可能性が示唆されている。プロテアーゼによる蛋白質切断は生理活性制御においても重要な役割を果たすことが知られており、我々は培養細胞系を用いてアディポネクチンの切断活性を検討し、プロテアーゼの同定を試みた。

各種培養細胞の上清中にアディポネクチンを添加し、Western blot で切断の有無を検討した。肝細胞・脂肪細胞・骨格筋細胞・線維芽細胞等には明らかな切断活性を認められなかったが、単球系培養細胞においてアディポネクチンの切断が認められた。この切断断片は抗 globular ドメイン抗体に加え、抗 C 末ペプチド抗体でも認識され、またリコンビナントの globular ドメインより大きいことから、N 末のコラーゲンドメイン側で起こっていることが推測された。

切断が培養細胞系のどこで起こっているかを特定するために、細胞成分を除いた培養上清に切断活性が存在するかを検討したところ、切断活性は細胞培養上清中に確

認められ、さらに限外濾過膜で保持され、熱処理により失われることが示され、この活性は単球系細胞より分泌されるプロテアーゼによることが推測された。

各種プロテアーゼ阻害剤への反応を検討したところ、一般的な阻害剤のカクテルを用いた場合には切断活性が部分的に阻害される事が示され、この条件下で PMSF、Pefabloc SC、Aprotinin 等により部分的に阻害されることから、この活性がセリンプロテアーゼに属している可能性が示唆された。

単球系細胞での切断活性は PMA により増強したが、PMA はこの単球系培養細胞のマクロファージへの分化刺激の一つであるため、マクロファージへと分化させて切断活性を検討したところ、分化した細胞では切断活性が認められなかった。

以上の結果より単球に存在するある酵素がこれらの条件を満たす事が示唆されたため、この酵素＝好中球エラスターゼの精製標品で切断活性を検討したところ、単球系細胞の培養上清と同様のパターンで切断活性が見られた。この酵素＝好中球エラスターゼの活性は特異的なペプチド性阻害剤で消失した。

この阻害剤により、単球系細胞で切断活性の阻害を検討したところ、ほぼ完全な阻害が認められ、この酵素が単球系細胞のアディポネクチン切断プロテアーゼであることが強く示唆された (Endocrinology 146: 790-796, 2005)。

-1.

アディポネクチン受容体のクローニング

肥満ではアディポネクチンの分泌が低下し、糖尿病・高脂血症などのリスクファクターを増大させる作用と血管壁に対する直接作用の両者によって糖尿病・メタボリックシンドロームとそれに伴う大血管障害の原因となっており、アディポネクチンの作用を増加させる治療は糖尿病・大血管症の根本的な治療法となることが示唆された(図3)。しかしながらこれまで、アディポネクチン受容体同定の報告はなかったもので、試みた。

Globular アディポネクチンとの特異的結合を指標に骨格筋の cDNA ライブラリーからアディポネクチン受容体 (AdipoR) 1 をクローニングした。

AdipoR1 は種を超えて酵母にまで保存されていた。興味深いことに、この酵母ホモログは脂肪酸酸化に重要な役割を果たすことが報告されている蛋白であった。Mammalian に高い相同性 (アミノ酸レベルで 66.7%) を示す遺伝子が 1 つだけ存在し、

AdipoR2 と名付けた。AdipoR1 は骨格筋に多く発現が認められたのに対し、AdipoR2 は肝臓に多く発現が認められた。

AdipoR1 と R2 は 7 回膜貫通型の構造を有すると予想され、G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) である可能性が考えられたが、抗体を用いた免疫染色などの実験により、N 末端側が細胞内、C 末端側が細胞外となる topology を示すと考えられた。過去に topology が報告されている全ての GPCR は N 末端側が細胞外、C 末端側が細胞内であったので、AdipoR1 と R2 は、過去に topology が報告されている全ての GPCR と反対の topology を示すものと考えられた。

以上より、AdipoR1 と R2 は構造上、GPCR とは異なった新規の受容体ファミリーを形成している可能性が考えられた (Nature 423: 762-769, 2003 ; 特許出願済み、一部特許取得済み)。

-2.

アディポネクチン受容体の細胞内情報伝達と機能解析

AdipoR1 と R2 は 7 回膜貫通型の構造を有すると予想され、GPCR と共通の細胞内情報伝達経路を活性化する可能性も考えられたので、既知の GPCR のセカンドメッセンジャーについて検討を行なったが、これまでのところ、Ca や cAMP, cGMP などに対して影響を及ぼす、というポジティブな結果は得られていない。しかしながら、実験条件が最適でない可能性を除外出来ず、今後も引き続き検討が必要と考えられた。今後、アディポネクチンとその受容体 AdipoR1・R2 による細胞内情報伝達経路を明らかにしていく過程で、GPCR の間でよく保存されているモチーフやアミノ酸配列で、保存されている部分、及び保存されていない部分に変異を導入してその影響を検討していく実験も重要である可能性が高いものと考えられた。

これまで、アディポネクチンによる細胞内情報伝達経路として AMPK、p38MAPK 及び PPAR α が活性化されて、糖取り込みや脂肪酸燃焼が促進されたり、糖新生が抑制されることを我々や他のグループが報告していた。これらアディポネクチン作用を、AdipoR1 と R2 が伝達しているかどうかを検討する目的に、AdipoR1 と R2 の過剰発現や遺伝子ノックダウンを行ない、アディポネクチンとの結合や作用について検討を行なった。

AdipoR1 もしくは R2 の培養細胞への発現は、globular アディポネクチン及び全長

アディポネクチンの特異的結合を増加させ、アディポネクチンによる AMPK、p38MAPK 及び PPAR α の活性化を増強し、脂肪酸燃焼及び糖取り込みの促進を増強した。アディポネクチンによる AdipoR を介した脂肪酸燃焼及び糖取り込みの促進作用は、優性抑制型 AMPK あるいは p38MAPK の特異的阻害剤によって、部分的ではあるが抑制された。これらの結果より、アディポネクチンは AdipoR を介した AMPK 及び p38MAPK の活性化によって少なくとも一部、脂肪酸燃焼及び糖取り込みを促進していることが示唆された。

逆に siRNA を用いて内因性 AdipoR1 もしくは R2 の発現レベルを低下させると、globular アディポネクチン及び全長アディポネクチンの細胞膜表面への特異的結合が減少し、アディポネクチンによる PPAR α の活性化や脂肪酸燃焼・糖取り込み促進効果が減弱した。

以上より AdipoR1 と R2 は globular アディポネクチン及び全長アディポネクチンの受容体であり、AMPK、p38MAPK 及び PPAR α の活性化を介し、脂肪酸燃焼や糖取り込み促進作用を伝達していることが示唆された (Nature 423: 762-769, 2003 ; 特許出願済み、一部特許取得済み)。

-3.

AdipoR1・R2 の発現制御とアディポネクチン感受性制御の解析

-肥満におけるアディポネクチン低下・アディポネクチン感受性低下の悪循環の存在-

AdipoR1・R2 の発現制御を明らかにする目的に、先ず生理的・病態生理学的な条件下での発現量の変化を検討した。骨格筋・肝臓における AdipoR1・R2 の発現量は絶食で増加し、再摂食で低下し、血糖値、インスリン値と逆相関する傾向を認めた。ストレプトゾトシンによるインスリンの枯渇と高血糖により AdipoR1・R2 の発現量は増加し、高血糖に対するインスリン治療により低下したことより、インスリン値と逆相関している可能性が考えられた。実際、インスリンの添加により、骨格筋・肝細胞において AdipoR1・R2 発現量が低下するのが認められた。この作用は PI3 キナーゼ阻害剤・恒常的活性化型 Foxo1 により抑制されたことより、これらの分子を介したものであることが示唆された。ob/ob マウスの骨格筋・脂肪組織においては、AdipoR1・R2 の発現量が低下し、それと共にアディポネクチンの膜分画への結合、AMP キナーゼ活性化が低下した。

AdipoR1・R2 発現量がインスリン/PI3 キナーゼ/Foxo1 によって制御されているこ

と、及び AdipoR1・R2 発現量がアディポネクチン感受性制御に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。また肥満でアディポネクチンが低下してインスリン抵抗性が惹起された状態では、高インスリン血症、あるいはインスリン抵抗性や肥満そのものにより AdipoR1・R2 も低下し、さらにアディポネクチン作用が低下するという“vicious cycle”が形成されている可能性も示唆された (図 4) (J. Biol. Chem. 278: 30817-30822, 2004 ; 特許出願済み)。

-1

アデノウイルスを用いた過剰発現による AdipoR の機能解析

肝臓でのアディポネクチン受容体の過剰発現は AMPK, PPAR 経路の活性化を介し、耐糖能障害を改善させる

我々は、肥満でアディポネクチンの血中レベルが低下し糖尿病・動脈硬化が惹起される事、およびアディポネクチンの補充が AMPK の活性化などを介してこれら病態の治療法となる事を報告した。さらに発現クローニング法によりアディポネクチン受容体 (AdipoR) を同定した (Nature 423: 762, 2003)。肥満においては AdipoR の発現低下が認められ、アディポネクチン抵抗性が存在することを報告した。本研究では、AdipoR の発現を回復させることが肥満に伴う耐糖能障害を改善させるかどうか、生体内での病態生理的意義を明らかにするために、肝臓に AdipoR の発現を増加させ、その表現型を解析した (Nat. Med. published on line Feb 1, 2007)。

アデノウイルスを用いて肥満・2 型糖尿病モデルマウスである db/db マウスの肝臓で AdipoR の発現を増加させ、糖・脂質代謝、アディポネクチンによる AMPK の活性化、脂肪の合成や燃焼および糖新生に関わる遺伝子の発現レベルや活性を検討した。

AdipoR1 の肝臓への過剰発現は、db/db マウスの耐糖能障害を改善させた (図 10)。このときアディポネクチンによる肝臓での AMP キナーゼの活性化が増強されるのが認められた。AMP キナーゼは肝臓において、糖新生に関わる PEPCK や G6Pase、脂肪合成に関わる SREBP1c の mRNA レベルを低下させる作用や、脂肪酸燃焼を促進することが報告されている。実際、AdipoR1 の過剰発現により、PEPCK や G6Pase、SREBP1c の mRNA レベルが低下していること、および肝臓での脂肪酸燃焼の活性が有意に増加し、肝臓内中性脂肪含量が低下する傾向が認められた (図 11)。一方、AdipoR2 の肝臓での過剰発現も db/db マウスの耐糖能障害を改善させた (図 10)。この時、PPAR α の標的遺伝

子で脂肪酸燃焼に関わる ACO やエネルギー消費に関わる UCP2 の発現が増加しており、肝臓での脂肪酸燃焼の活性が有意に増加し、肝臓内中性脂肪含量が低下する傾向が認められた (図 12)。これら AdipoR の効果がアディポネクチンを必要とするかどうか検討する目的に、アディポネクチンを欠損した db/db マウスあるいは脂肪組織が消失してアディポネクチンが枯渇している脂肪萎縮糖尿病のモデルである A-ZIP トランスジ

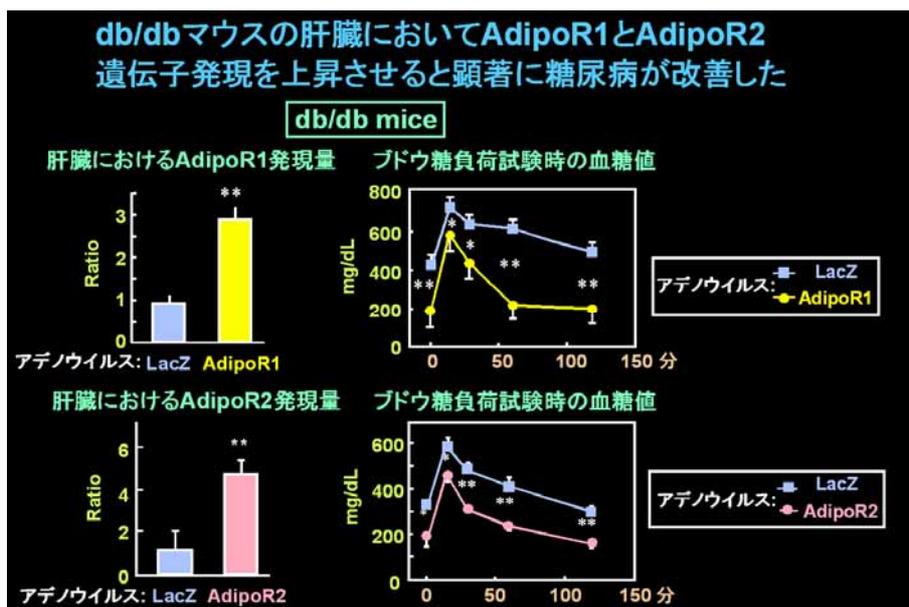


図 10

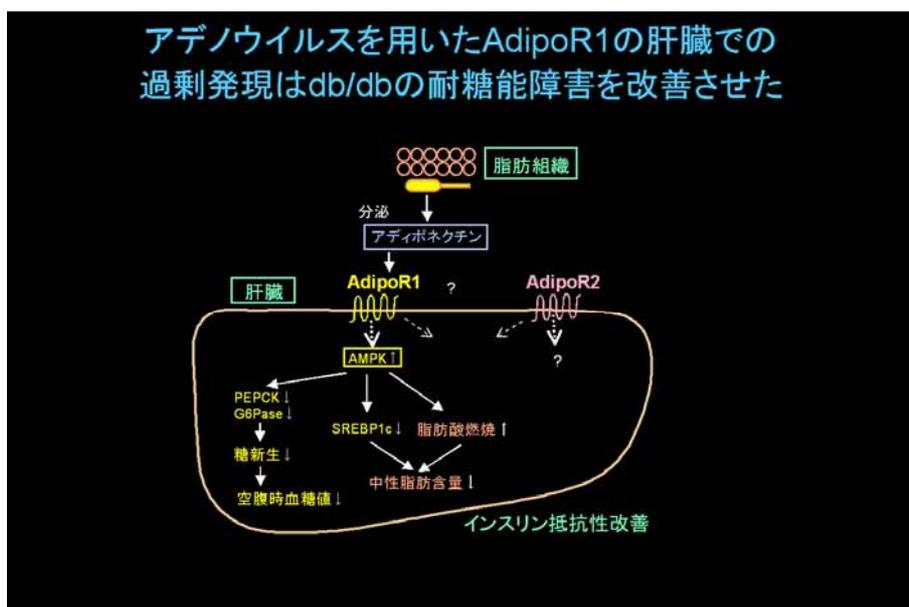


図 11

エニックマウスでその効果を検討したが、顕著にその効果が消失する傾向が認められた。

アデノウイルスによる AdipoR1 あるいは AdipoR2 の肝臓への過剰発現は肥満に伴う糖尿病を改善させ、その発現制御が糖尿病の治療法となりうる可能性が考えられた。AdipoR1 はアディポネクチンによる AMPK 活性化の情報伝達経路と、AdipoR2 は肝臓での PPAR α 活性化の経路と、それぞれより強くリンクしている可能性が示唆された。

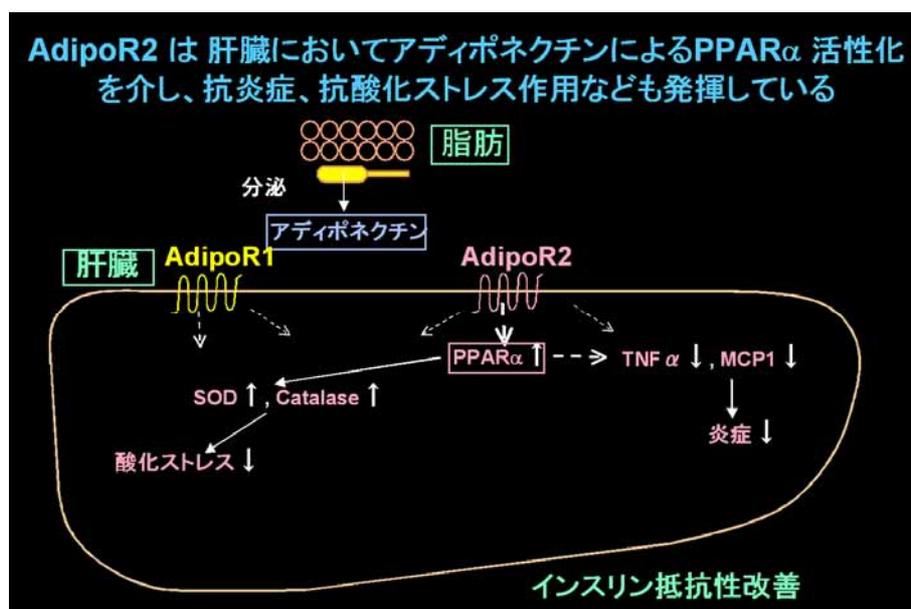


図 12

-2

遺伝子欠損マウスによる AdipoR の機能解析

アディポネクチン受容体の生理的意義

本研究では、AdipoR の生体内での生理的意義を明らかにするために、遺伝子欠損マウスを作製しその表現型を解析した。

相同組換えを用いた定法によって、AdipoR の欠損マウスを作製した。野生型マウスおよび AdipoR1 欠損マウスにおいて、糖負荷試験を施行した。AMPK のリン酸化をウエスタンブロッティング法にて検討した。脂肪の合成や燃焼および糖新生に関わる遺伝子の発現は TaqMan PCR 法にて検討した。

最も重要なことは、AdipoR1・AdipoR2 のダブル欠損でアディポネクチンの細胞膜

表面への特異的結合やアディポネクチンによる血糖降下作用が消失したことである (図 13)。このことから AdipoR1 及び AdipoR2 は個体レベルでアディポネクチンの主要な受容体である、ということが初めて証明された。次に糖代謝に関する表現型の解析を行った。AdipoR1 欠損マウスおよび AdipoR1・AdipoR2 のダブル欠損では、耐糖能障害およびインスリン抵抗性が認められた (図 14)。AdipoR2 欠損マウスでは、インスリン抵抗性が認められた (図 14)。AdipoR1 欠損マウスでは、AMP キナーゼによって発現が抑制される糖新生に関わる PEPCK や G6Pase、脂肪合成に関わる SREBP1c の発現が上昇するのが認められた。実際、アディポネクチンによる AMP キナーゼの活性化は AdipoR1 あるいは AdipoR1・AdipoR2 のダブル欠損で認められなくなったのに対し、AdipoR2 の欠損では、正常に活性化された。一方、AdipoR2 の欠損により、PPAR α の標的遺伝子である脂肪酸燃焼に関わる ACO やエネルギー消費に関わる UCP2 の発現が低下する傾向を認めた。

AdipoR1・R2 が生体内において、実際に糖代謝に重要な役割を果たしていることがはじめて示された。AdipoR1 は、生体内においてアディポネクチンによる AMP キナーゼ活性化に、AdipoR1・AdipoR2 はアディポネクチンの細胞膜表面への特異的結合に必須であることがはじめて示された。AdipoR1 はアディポネクチンによる AMP キナーゼ活性化の情報伝達経路と、AdipoR2 は PPAR α 活性化の経情報伝達経路と、それぞれより強くリンクしている可能性が示唆された (Nat. Med. published on line Feb 1, 2007 ; 特許出願済み)。

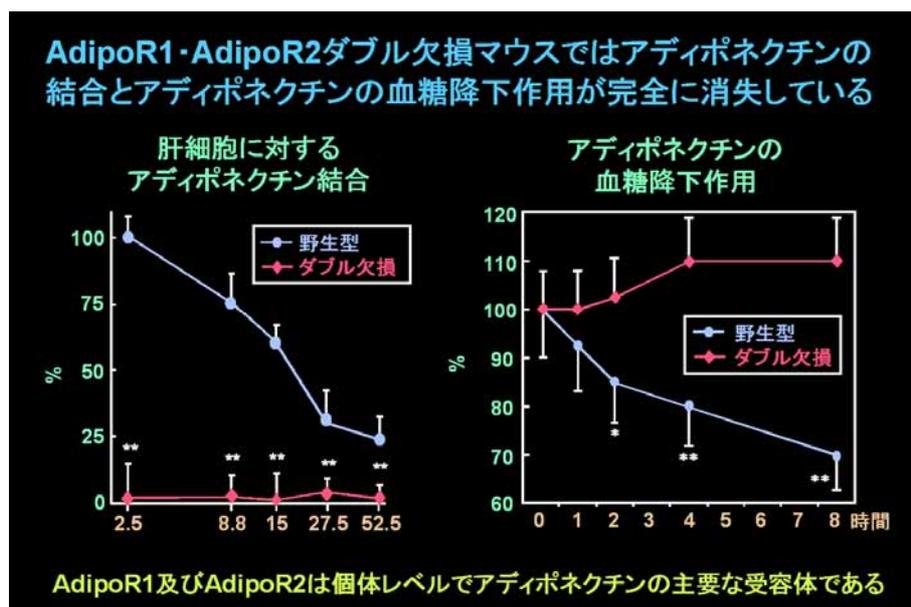


図 13

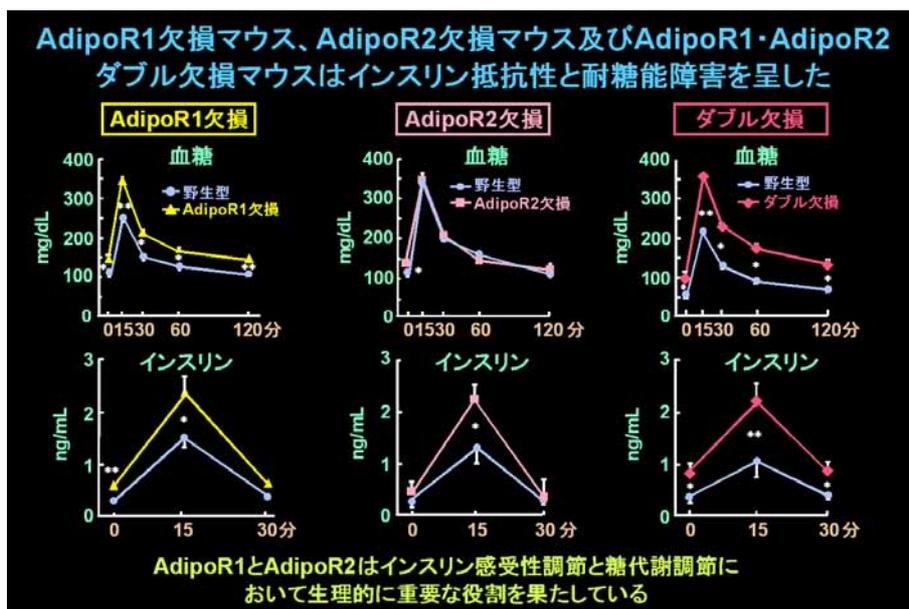


図 14

b. 悪玉アディポカインの親玉としての MCP-1 の生理的・病態生理的意義解明

次に、インスリン感受性が良好で、小型脂肪細胞を有する CBP ヘテロ欠損マウスで低下していたケモカイン MCP-1 の病態生理的意義を検討した。MCP-1 をメタボリックシンドロームのモデルマウスで増加している程度に脂肪細胞において過剰発現したトランスジェニックマウスを作製したところ、マクロファージが脂肪組織に浸潤してきて炎症が惹起され悪玉アディポカインの悪循環が引き起こされ、骨格筋・肝臓の両方のインスリン標的臓器において、インスリン抵抗性が惹起されるのが認められた。さらに、*in vitro* での骨格筋細胞へのふりかけ実験により、少なくとも骨格筋において MCP-1 は直接作用を発揮し、インスリン抵抗性を惹起する作用も有することを明らかにした (図 8) (J. Biol. Chem. 281: 26602-26614, 2006)。以上より、MCP-1 は悪玉アディポカインの親玉としての役割を果たしていることが明らかとなった。

c. アディポカインネットワークの破綻とメタボリックシンドローム発症

悪玉アディポカインの親玉である MCP-1 の増加と、唯一の善玉アディポカインであるアディポネクチン/AdipoR の低下はメタボリックシンドロームの病態でどちらも観察され、アディポカインネットワークの破綻と捉えることが出来る。どちらがメタボリックシンドロームの病因として上流にあるかの検討を行った。

MCP-1 がアディポネクチンを抑制しなかったこと、MCP-1 は高脂肪食負荷後メタボ

リックシンドロームが発症してから後に上昇してきたのに対し、ヒトにおいてアディポネクチンが低値であることが将来の糖尿病や心血管疾患発症の予知マーカーとなることが示されていること、すなわち疾患の発症に先立って低下し、発症の原因となっている可能性が示唆されていることより、アディポネクチン/AdipoR パスウェイの低下が脂肪細胞肥大化によるメタボリックシンドローム発症のより上流に位置していることが明らかとなった（図 6）。

C. 脂肪細胞肥大が形質転換を惹起するメカニズムの解明

a. 脂肪細胞形質転換の転写レベルでのメカニズム解明

・アディポネクチンの発現調節機構の解明

脂肪細胞形質転換がメタボリックシンドロームを惹起するメカニズムは、インスリン感受性ホルモンの減少とインスリン抵抗性惹起分子の増加である。興味深いことに、脂肪細胞が高脂肪食負荷などにより形質転換する時には、アディポネクチンなどのインスリン感受性ホルモンが協調的に減少し、TNF α やレジスチンなどのインスリン抵抗性惹起分子も協調的に増加することを見出した（*J. Biol. Chem.* 276: 41245-41254, 2001）。我々はこの協調的な転写調節のメカニズムの一つの候補に転写レベルでの共通の制御機構が存在することを示唆する極めて興味深い知見を得た。これまでに脂肪細胞特異的に発現しているにも関わらず、肥満によってその発現レベルが低下する分子としてアディポネクチン以外にアディプシンが報告されていた。我々は先ずアディポネクチンとアディプシンの肥満による発現の低下が、脂肪細胞の肥大化／形質転換とリンクしていることを見出した。次にこの脂肪細胞の形質転換によって発現が低下するのに関与するプロモーター領域をレポーターアッセイを用いて同定した。興味深いことにその配列を比較してみると、肥満によって発現が低下するマウスアディプシン、マウスアディポネクチン、ヒトアディポネクチンには共通に存在し、肥満によっては発現が低下しないヒトアディプシンには存在しない配列が見い出された。さらにこの共通の配列を含んだそれぞれのプロモーター領域を用いた EMSA (electrophoretic mobility shift assay) を行ってみると、ほぼ同じ高さにバンドが検出された。以上より、この共通の転写因子を同定し、その活性の制御メカニズムを明らかにすることによって、脂肪細胞形質転換によって協調的にインスリン感受性ホルモンが減少し、インスリン抵抗性惹起分子が増加するメカニズムが明らかとなる可能性があり、その制御により、脂肪細胞形質転換に

よるメタボリックシンドロームを全面的に治療しうる可能性があると考えられたので試みた。

アディポネクチンは脂肪組織特異的に発現・分泌されるアディポカインであるが、その血中レベルおよび mRNA の発現は、脂肪組織量が多い肥満者、糖尿病病態モデル動物において減少している。今回、この発現レベル減少のメカニズムを明らかにするために、アディポネクチン遺伝子プロモーター上の責任領域、および結合タンパク質を同定した。

アディポネクチンの発現量およびインスリン感受性が低下した 3T3-L1 脂肪細胞（肥大化脂肪細胞）におけるアディポネクチンのプロモーター活性を、発現量が多くインスリン感受性である肥大化前の脂肪細胞（小型脂肪細胞）と比較検討した。小型脂肪細胞から構築した cDNA ライブラリーを用いた ONE-hybrid system により結合タンパク質を単離し、electrophoresis gel mobility shift assay (EMSA) において DNA との結合を確認した。

肥大化脂肪細胞におけるアディポネクチンのプロモーター活性は、小型脂肪細胞におけるプロモーター活性の約 20%にまで低下した。我々は、肥大化脂肪細胞におけるアディポネクチンの発現抑制に関与するプロモーターの責任領域を deletion study より見出した。その配列をタンデムに並べたコンストラクトは小型脂肪細胞においてエンハンサー活性を有し、結合タンパク質量は肥大化脂肪細胞より多かった。その配列に対する ONE-hybrid system により結合タンパク質を単離した。その発現はアディポネクチンと同様に脂肪細胞分化とともに増大し、肥大化に伴って減少した。また EMSA において 2bp の変異を導入した配列に対しては著明に結合量が低下した。siRNA により発現を抑制した小型脂肪細胞ではアディポネクチンの発現量が 20%まで低下した。

本研究において、肥大化脂肪細胞においてアディポネクチンの発現が低下していること、および発現低下に関わるプロモーター領域を明らかとした。この領域に結合する新規転写因子の発現が肥大化脂肪細胞において減少することが、アディポネクチンの発現低下に関与していることが示唆された。その発現をコントロールすることが、肥満による 2 型糖尿病の原因解明、病態本態の治療に結びつきうると思われる。

[2] 脂肪細胞の分化・肥大化・形質転換制御によるメタボリックシンドローム治療法の開発

A. 脂肪細胞肥大化の抑制による新規治療法の開発

PPAR 活性の中等度の抑制は抗肥満・抗糖尿病作用を有する

PPAR γ 遺伝子の量的低下 (PPAR γ ヘテロ欠損マウス) あるいは質的低下 (ヒト PPAR γ 遺伝子 Pro12Ala 多型) がインスリン感受性・2型糖尿病発症抑制の方向に働くことが明らかとなった。従って PPAR γ 遺伝子を標的としてその活性を低下させる薬剤はインスリン抵抗性・2型糖尿病の治療につながると推測された。そこで PPAR γ とヘテロダイマーを形成している RXR に結合し、PPAR γ /RXR ヘテロダイマーの阻害剤として働く新規化合物 HX531 の作用を肥満・2型糖尿病モデル動物の KKAy マウスで検討した。

KKAy マウスは高脂肪食負荷によって著明な体重増加を呈したが、HX531 の投与を行うと高脂肪食下でも体重の増加が完全に抑制されていた。また、高脂肪食による脂肪細胞肥大も HX531 によりほぼ完全に抑制された。更に、KKAy マウスの高脂肪食による高血糖・高インスリン血症・インスリン抵抗性が、HX531 によりほぼ正常化した。以上より PPAR γ 活性を中等度に低下させる薬剤は抗肥満、抗糖尿病作用を有することが示された (J. Clin. Invest. 108: 1001-1013, 2001)。

B. 脂肪細胞形質転換の内容に立脚した治療法の開発

・アディポネクチン/AdipoR パスウェイ増強法の開発-

アディポネクチン高活性型多量体の同定と臨床応用

アディポネクチンは血中において、高分子量、中分子量、低分子量の少なくとも3種類以上の多量体構造をとって、存在することが明らかとなっている。我々は、高分子量アディポネクチンを特異的に形成出来なくなる変異を有するヒトが、糖尿病になるという観察から (J. Biol. Chem. 278: 40352-40363, 2003)、高分子量、中分子量、低分子量の少なくとも3種類以上の多量体構造に活性や機能が異なる可能性を考え、それぞれを精製して比較検討を行った。高分子量アディポネクチンが細胞膜表面に最も強く結合し、AMP キナーゼを最も強く活性化することを見出した。さらにモデルマウスにおいて肥満・インスリン抵抗性においては、総量のアディポネクチンが低下するだけでなく、高分子量のアディポネクチンが特に低下することを見出した (図 13) (Diabetes 54: 3358-3370, 2005)。

そこで次に、高分子量のアディポネクチンの量を増加させる薬剤を探索したところ、PPAR γ のアゴニストが増加させることを見出した。また、カロリー制限によっても、部分的ではあるが、増加させることが出来ることも見出している (Diabetes 54: 3358-3370, 2005)。PPAR γ アゴニストの作用発現におけるアディポネクチンの寄与は、アディポネクチン欠損マウスを用いて決定することが出来る。我々は PPAR γ のアゴニストのインスリン抵抗性改善作用は、アディポネクチン依存性・非依存性両方の経路を介して作用を発揮していることを示した。すなわち PPAR γ アゴニストは、転写促進を介してアディポネクチンを増加させ、主に肝臓に作用し、AMP キナーゼの活性化などにより、糖新生を抑制するなどして、インスリンの必要量を減らすことなどにより、インスリン抵抗性を改善させる作用を有していた。また一方、直接の転写促進を介したアディポネクチン増加に加え、PPAR γ アゴニストは、脂肪細胞分化を促進して脂肪細胞を小型化させ、MCP-1 の発現レベルを低下させるなどして、FFA や TNF α 、レジスチンといったインスリン抵抗性惹起性のアディポカインを低下させるなどして、主に骨格筋のインスリン抵抗性を改善させていることを示した (図 14) (J. Biol. Chem. 281: 8748-8755, 2006)。

アディポネクチン受容体増加物質の同定

PPAR 作動薬は肥満で低下した AdipoR を増加させる

我々は先ず、AdipoR1・R2 発現量を回復させる薬剤のスクリーニングを行った。興味深いことに、PPAR α アゴニストが脂肪組織において AdipoR1・R2 発現量を回復させることを見出した。最近、脂肪組織におけるマクロファージの浸潤が炎症を引き起こし、インスリン抵抗性惹起のメカニズムになっている、という仮説が提唱され、非常に注目を集めている。PPAR α アゴニストは脂肪組織において AdipoR1・R2 発現量を回復させ、MCP-1 の発現を抑制し、マクロファージの浸潤を抑制し、炎症が惹起されるのを低減させているのが認められた。アディポネクチンの血中レベルを増加させる PPAR γ アゴニストとの併用、あるいは PPAR α γ のデュアルアゴニストは実際にモデルマウスで相加効果を発揮しており、現在臨床治験が進んでいる PPAR α γ のデュアルアゴニストの作用機構を少なくとも一部説明するものと考えられた (Diabetes 54: 3358-3370, 2005)。

③アディポネクチン受容体作動物質の同定

野菜・果物に含まれるオスモチンが骨格筋細胞において AdipoR を介して AMP キナーゼを活性化した

我々は、肥満ではアディポネクチンの血中レベルが低下し糖尿病・動脈硬化が惹起される事、およびアディポネクチンの補充が AMP キナーゼの活性化などを介してこれら病態の治療法となる事を報告した。従って我々が発現クローニング法により同定したアディポネクチン受容体 (AdipoR) (*Nature* 423: 762, 2003) のアゴニストの探索は、これらの病態に対する新規の画期的な治療法の開発に繋がる事が予想されたが、これまで報告は無かった。我々は、共同研究により、酵母の AdipoR のホモログのリガンドが、植物防御ペプチドファミリーに属するオスモチンであることを見出したので、本研究では、このオスモチンが mammalian AdipoR のアゴニストとなり得るかどうか検討を行なった。

オスモチン及びその不活性型ホモログである A9 をマウス C2C12 骨格筋細胞に添加して、AMP キナーゼのリン酸化量をウエスタンブロットティングで定量することにより、AMP キナーゼを活性化するかどうか評価した。また、このオスモチン作用が AdipoR を介したものであるかどうかを、AdipoR 1・AdipoR2 の発現レベルを siRNA を用いて低下させてオスモチン作用を検討することにより、評価した。

オスモチンはアディポネクチンと比較して、アミノ酸配列レベルのホモロジーは低かったが、立体構造上のホモロジーを有していた。オスモチンは C2C12 骨格筋細胞において AMP キナーゼのリン酸化量を濃度依存性に増加させたが、不活性型 A9 では認められなかった。RNAi による AdipoR の遺伝子ノックダウンにより、オスモチンによる AMP キナーゼのリン酸化量の増加は有意に顕著に減弱した。

オスモチンが mammalian の骨格筋細胞において AdipoR を介して AMP キナーゼを活性化しうる事が示唆された。オスモチン及びオスモチンと構造上の高いホモロジーを有する植物防御ペプチドファミリー5 に属する蛋白は種々の植物 (野菜・果物など) に豊富に多種類存在し、消化・分解されにくい性質を持っていることが知られている。従って、オスモチン以外にも AdipoR 活性化能を有する蛋白の存在する可能性があること、及び摂取する植物の種類・量がメタボリックシンドロームの分子基盤の一部を形成している可能性があること、さらに、経口可能な AdipoR アゴニストを開発出来る可能性があることが推察された (図 15) (*Molecular Cell* 17: 171-180, 2005)。

C. 脂肪細胞形質転換のメカニズムに立脚した治療法の開発

-アディポネクチン増加法の開発-

現在、脂肪細胞肥大に伴って低下したアディポネクチンの発現レベルを増加させる機能性食品素材の開発に取り組んでいる。

福山グループ（福山 透）東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学

研究のねらい：脂肪細胞の分化・再生の分子メカニズムを解明し、その標的分子にたいする促進剤を開発することによって現代のようにエネルギーが過剰な飽食の時代にあっても脂肪細胞を小型化させ、かつ副作用の少ない画期的薬剤の開発に道を開くものである。

[1] A. 脂肪細胞分化・肥大のメカニズム解明

b. 脂肪細胞分化のメカニズム解明

SREBP/PPAR による脂肪細胞分化の調節-SREBP プロテアーゼの役割-

SREBP (sterol regulatory element binding protein) は、ステロール枯渇時に site 1 protease (S1P)、セラミド生成時に 32-kDa putative cystein protease (CPP32) により切断活性化される転写因子である。SREBP1c が PPAR γ を介して脂肪細胞分化を促進する事が報告されたが、SREBP1c の上流のシグナルについては報告がなく、本研究では脂肪細胞分化時の SREBP 上流での S1P と CPP32 の役割を検討した。

我々は S1P の配列特異的なペプチド性阻害剤を新たに開発した。S1P、CPP32 阻害剤の添加、細胞内セラミド量の変化による PPAR γ のリガンド産生量をルシフェラーゼアッセイで評価した。3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX) /dexamethasone (DEX) /insulin (INS) による 3T3L1 細胞の脂肪細胞分化の程度を中性脂肪含量と oil red O 染色で評価した。

S1P 阻害剤により IBMX/DEX/INS による 3T3L1 細胞の分化は著明に抑制されたが、この阻害剤の 1 アミノ酸置換体では、抑制されなかった。細胞内セラミド量を増加させる薬剤は、脂肪細胞分化を促進させたが、この作用は CPP32 の阻害剤で抑制された。また、CPP32 の阻害剤は IBMX/DEX/INS による脂肪細胞分化自体は抑制しなかった。

IBMX/DEX/INS 刺激時には S1P を介して SREBP が活性化され、脂肪細胞分化を促進させている事が示唆された。一方、細胞内セラミド量増加時には CPP32 を介して

脂肪細胞分化が促進される事が示唆されたが、IBMX/DEX/INS 刺激による脂肪細胞分化では、CPP32 は重要でないと考えられた (manuscript in preparation)。

SREBP1c が脂肪細胞分化を促進するメカニズムの中に、PPAR γ 内因性リガンドが含まれる可能性が考えられたので精製し、HighMS による分子量の決定、MS/MS による構造の推定を行った。遊離脂肪酸や lysophosphatidic acid が PPAR γ の内因性リガンドとして精製されてきた。現在用いた核単離方法では、界面活性剤の混入が多く、脂質とのミセルが形成されることになり、本来細胞に取り込まれないはずの脂質の細胞内のレベルが上がっている可能性も否定出来ないため、さらに検討を加えている。

[2] 脂肪細胞の分化・肥大化・形質転換制御によるメタボリックシンドローム治療法の開発

D. 形質転換した肥大脂肪細胞の除去

a. RXR アゴニストは形質転換脂肪細胞にアポトーシスを誘導する

形質転換した脂肪細胞の除去に関しては、以前我々はチアゾリジン誘導体が大型脂肪細胞のアポトーシスを誘導することを報告した (J. Clin. Invest. 101: 1354-1361, 1998)。我々は、RXR アゴニストが PPAR γ アゴニストと比較して、脂肪細胞分化を誘導する活性は低いものの、形質転換脂肪細胞にアポトーシスを誘導する活性が極めて高いことを見出し、このことが RXR アゴニストがインスリン抵抗性改善薬として作用するメカニズムのひとつとなっているということを明らかにした (manuscript in preparation)。

赤沼グループ (赤沼 安夫) 朝日生命成人病研究所

[1] A. 脂肪細胞分化・肥大のメカニズム解明

b. 脂肪細胞分化のメカニズム解明

脂肪細胞分化における IRS-1/IRS-2、Akt, PKC の役割

脂肪細胞分化には PPAR γ 等の転写因子やその転写共役因子 CBP など以外に、誘導剤として必須のインスリン、あるいは IGF (insulin-like growth factor) -1 が重要な役割を果たしていると考えられる。我々はインスリン受容体、IGF-1 受容体による細胞内情報伝達に重要な役割を果たすインスリン受容体基質 Insulin receptor substrate (IRS) -1, IRS-2 の脂肪細胞分化における役割について、我々自身が作

製した IRS-1 欠損マウス、IRS-2 欠損マウス、及び IRS-1/IRS-2 ダブル欠損マウスからそれぞれ取得した胎児線維芽細胞を用いて検討した。

胎児線維芽細胞の脂肪細胞への分化は、IRS-1 欠損型では約 60%、IRS-2 欠損型では約 15%低下し、IRS-1/IRS-2 ダブル欠損型では脂肪細胞分化は全く認められなかった。IRS-1/IRS-2 ダブル欠損型では、脂肪細胞分化誘導後 8 日目における PPAR γ と C/EBP α の mRNA およびタンパクの発現が著明に低下していた。実際、IRS-1/IRS-2 ダブル欠損マウスは 0 日齢において白色脂肪組織量の著明な減少を認め、IRS-1/IRS-2 が個体レベルでの白色脂肪組織形成に極めて重要であることが初めて明らかになった。

IRS-1 欠損型、IRS-2 欠損型、IRS-1/IRS-2 ダブル欠損型の脂肪細胞分化誘導時におけるチロシンリン酸化 IRS-1, IRS-2 及び PI (phosphatidylinositol) 3 キナーゼの活性化は、脂肪細胞への分化能とパラレルに低下した。そこで、野生型胎児線維芽細胞を PI3 キナーゼ阻害剤 LY294002 で処理したところ、脂肪細胞への分化能及び PPAR γ 、C/EBP α の発現誘導は著明に低下した。また、ドミナントネガティブ型 PI3 キナーゼ p85 サブユニット (Δ p85) もほぼ完全に脂肪細胞分化を抑制した。

以上まとめると、脂肪細胞分化におけるインスリン受容体基質 (IRS) -1/IRS-2 の役割の違いは質的なものではなく、量的なものであることをダブル欠損マウス及びアデノによる戻し実験により明らかにした (Mol.Cell.Biol. 21: 2521-2531, 2001)。

更に PI3 キナーゼの下流のエフェクター分子の候補である PKB (protein kinase B)、PKC (protein kinase C) λ のドミナントネガティブ型変異体 (PKB \cdot AA 及び PKC λ \cdot KD) はそれぞれ部分的に、野生型胎児線維芽細胞の脂肪細胞分化を抑制した。さらに PI3 キナーゼの下流のエフェクター分子 Akt, PKC \cdot は脂肪細胞分化に対しては両方重要な役割を果たすけれども、アディポネクチンの発現・分泌調節作用においては Akt だけが重要な役割を果たすことをドミナントネガティブ変異体を用いて明らかにした (manuscript in preparation)。

以上より、IRS-1 と IRS-2 は PPAR γ 、C/EBP α の発現を upregulate し、脂肪細胞分化に重要な役割を果たしていること、さらに、IRS-1/IRS-2 から PI3 キナーゼへと伝達されるシグナルの下流では、PKB、PKC λ がともに脂肪細胞分化に重要な役割を果たしていること (投稿準備中) が、初めて明らかとなった。

[2] 脂肪細胞の分化・肥大化・形質転換制御によるメタボリックシンドローム治療法の開発

E. インスリン抵抗性惹起因子の共通経路 (IKK) の阻害による新しいインスリン抵抗性改善薬の開発

・ IKK 阻害薬はインスリン感受性および高血糖を改善する

細胞内 FA-CoA、中性脂肪の増加はインスリン抵抗性を惹起する。その原因として IKK β 活性化の関与が示唆されており、サリチル酸による IKK β 阻害により、インスリン抵抗性が改善されることが報告されている。本研究では新規 IKK β 阻害薬の KKAy マウスにおける糖尿病改善効果について検討をおこなった。

IKK β 阻害薬は、高脂肪食下 KKAy マウスへの 10 日間腹腔内連続投与後のインスリン負荷試験において、用量依存的にインスリン感受性を改善した。また 14 日間腹腔内連続投与後の経口グルコース負荷試験において、同様に用量依存的に耐糖能を改善した。このとき、血中レプチンレベルには変化が認められなかった。一方、インスリン感受性ホルモンである血中アディポネクチンレベルは、用量依存的に増加していた。3T3-L1 脂肪細胞において、インスリンによる培地中アディポネクチン量の増加は TNF α により抑制されるが、TNF α と IKK β 阻害薬の同時処理により、培地中アディポネクチン量の減少は抑制された。このとき、TNF α により低下している Akt のリン酸化が増加していた。

IKK β 阻害薬は、直接的には IKK β 阻害を介して、また間接的には脂肪細胞におけるインスリン感受性改善によるアディポネクチンレベル上昇を介して、インスリン感受性および高血糖を改善することが示唆された (Biochem. Biophys. Res. Commun. 323:242-248, 2004)。

岩倉グループ (岩倉 洋一郎) 東京大学医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター・細胞機能研究分野

[1] 脂肪細胞分化・肥大のメカニズム解明

A. 脂肪細胞肥大のメカニズム解明

・ ApoE 欠損マウスを用いた解析

ApoE 欠損マウスにおける糖尿病、脂質代謝、体重、動脈硬化に対する PPAR 作動薬の効果-脂肪細胞肥大化における ApoE の PPAR の下流としての役割-

apoE 欠損マウスは動脈硬化を発症するが、体重増加は認められず、糖尿病は発症

しない。一方、ob/ob マウスは肥満、高血糖、高インスリン血症を発症するが、動脈硬化は認められず、これらのモデルではヒトのメタボリック症候群の状態を必ずしも表しているとはいえない。そこで、よりヒトのメタボリック症候群に近い状態を呈するモデルを作製するために、apoE 欠損マウスと ob/ob マウスを交配させ、apoE 欠損 ob/ob マウスを作出した。このモデルマウスの表現型を解析するとともに、PPAR 作動薬を投与することによる抗糖尿病・抗動脈硬化作用について検討した。

8 週齢の wild 及び apoE 欠損マウス、ob/ob マウス、apoE 欠損 ob/ob マウスに 8 週間の高脂肪食負荷を実施した。血糖値及びインスリン値、血中脂質を測定するとともに、糖負荷試験、インスリン負荷試験を実施し、糖尿病、脂質代謝について検討した。更に、大動脈硬化面積等を測定し、動脈硬化についても解析した。また、ob/ob 及び apoE 欠損 ob/ob マウスについては、PPAR 作動薬を混餌投与した時の抗糖尿病・抗動脈硬化作用に関して検討を行った。

先ず、in vitro の 3T3L1 脂肪細胞の系において、ApoE と VLDLR が PPAR γ によって誘導され、脂質の取り込み・脂肪細胞肥大化に重要な役割を果たすことを見出した。

その in vivo における意義の解明を欠損マウスを用いて検討した。高脂肪食負荷により、apoE 欠損 ob/ob マウスは apoE 欠損マウスに較べて体重が有意に増加し、高血糖、高インスリン血症を発症した。また、血中の TG、コレステロール及び動脈硬化面積も wild、apoE 欠損マウスに較べて高値を示しており、高 TG、高コレステロール血症及び動脈硬化を発症していた。したがって、このモデルマウスはよりヒトのメタボリック症候群に近い状態を示していると考えられる。更に、PPAR gamma 作動薬である rosiglitazone を apoE 欠損 ob/ob マウスに混餌投与すると、高血糖が是正され、インスリン抵抗性が改善された。また、動脈硬化の面積は rosiglitazone 投与群で、減少傾向にあることが認められ、rosiglitazone の抗動脈硬化作用が確認された。一方、rosiglitazone 投与群で血中の TG が有意に増加し、rosiglitazone による各組織への TG の取り込みに apoE が関与している可能性が示唆された。そこで、白色脂肪細胞における遺伝子変動を解析した結果、rosiglitazone 投与群において VLDLR の mRNA の発現が有意に増加することが認められた。したがって、apoE 欠損 ob/ob マウスでは apoE を介した VLDLR による血中の VLDL の取り込みが生じないために、血中の TG が増加した可能性が示唆された (manuscript in preparation)。

(2) 新たに得られた成果の内容

[1] A. 脂肪細胞肥大化のメカニズム解明(図 15)

・ CBP ヘテロ and/or レプチン欠損マウスの解析

CBP ヘテロ欠損マウスはレプチン感受性の亢進とアディポネクチンの増加と相関して、インスリン感受性が亢進していることを示した。そして CBP が PPAR γ 依存性・非依存性の両方のパスウェイを介して脂肪細胞肥大・インスリン抵抗性惹起を媒介していることが初めて明らかとなった (Nat. Genet. 30: 221-226, 2002 ; 特許出願済み)。さらに ob/ob マウスの肥満・高血糖・高脂血症が、CBP のヘテロ欠損によって、レプチンが無い状態のまま野生型と同程度にまで改善されるのを初めて見出した。CBP による脂肪細胞肥大・インスリン抵抗性惹起の経路にはレプチン非依存性の極めて強力な経路も存在することが示唆された (投稿準備中)。

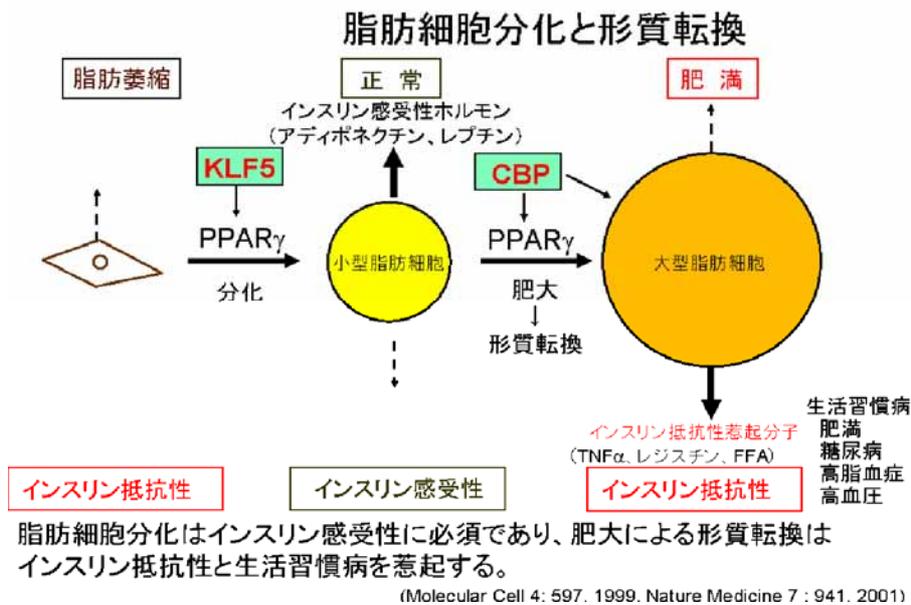


図 15

B. 脂肪細胞の形質転換がメタボリックシンドロームを起こすメカニズム解明

(図 1 - 図 8)

- a. ①肥満、2 型糖尿病ではアディポネクチン不足が存在しインスリン抵抗性が惹起されること、及びアディポネクチン補充はインスリン抵抗性を改善することを初めて明らかにしていたが (図 1、3) (Nat. Med. 7: 941-946, 2001 ; 特許出願済み)、アディポネクチンによる脂肪酸燃焼促進メカニズムの一つとして、アディポネクチン

は AMP キナーゼ (Nat. Med. 8: 1288-1295, 2002 ; 特許出願済み) と PPAR α (J. Biol. Chem. 278: 2461-2468, 2003 ; 特許出願済み) を活性化することを初めて明らかにした。

②アディポネクチンホモ欠損マウスはメタボリックシンドロームの主要徴候をすべて示すことより、アディポネクチンは生体内で抗メタボリックシンドローム因子として作用していることが初めて明らかとなった (図 1) (J. Biol. Chem. 277: 25863-25866, 2002 ; 特許出願済み)。

さらに、アディポネクチンは血管壁において脂質取り込み・炎症を抑制するなどして直接に動脈硬化を抑制する作用を生体内で有することを遺伝子欠損マウス (J. Biol. Chem. 277: 25863-25866, 2002 ; 特許出願済み) 及び過剰発現マウス (J. Biol. Chem. 278: 2461-2468, 2003 ; 特許出願済み) を用いて初めて明らかにした (図 2、3)。

③アディポネクチンの受容体を特異的結合を指標にした発現クローニング法にて世界で初めて同定した (図 7) (Nature 423: 762-769, 2003 ; 特許出願済み、一部特許取得済み)。

そして肥満においてはアディポネクチン受容体が低下し、アディポネクチン感受性低下が低下することを初めて明らかにした (図 4) (J. Biol. Chem. 278: 30817-30822, 2004 ; 特許出願済み)。

④アデノウイルスを用いた肝臓での過剰発現の機能解析により、AdipoR1 は AMP キナーゼの経路を AdipoR2 は PPAR α 経路の活性化を介し、耐糖能障害を改善させることを初めて明らかにした。

遺伝子欠損マウスの解析により、AdipoR1・R2 が生体内においてアディポネクチンの結合と作用に必須の受容体であり、糖・脂質代謝や炎症・酸化ストレスの制御に重要な役割を果たすことを世界で初めて明らかにした (特許出願済み)。

b. ケモカイン MCP-1 が脂肪において悪玉アディポカインの親玉として作用し、悪循環を引き起こし得ることを示した (図 8)。

c. アディポネクチンとその受容体 AdipoR 情報伝達の低下がメタボリックシンドロームの病因として悪玉アディポカイン経路の活性化より上流に存在する可能性が示唆された。

以上より、唯一の善玉アディポカインであるアディポネクチン経路の低下がアデ

イボカインネットワークの破綻を招いて、脂肪細胞の形質転換の「本質」としてメタボリックシンドロームを惹起していることが示唆された。従ってアディポネクチン経路をターゲットとした診断法及び治療法の開発が最も重要と考えられた。(図 6)

C. 脂肪細胞肥大が形質転換を惹起するメカニズム解明 (図 16)

脂肪細胞形質転換の転写レベルでのメカニズム解明とその制御

・アディポネクチンの発現調節機構の解明-

脂肪細胞が高脂肪食負荷などにより形質転換する時には、アディポネクチンなどのインスリン感受性ホルモンが協調的に減少し、TNF α やレジスチンなどのインスリン抵抗性惹起分子も協調的に増加することを見出した (J. Biol. Chem. 276: 41245-41254, 2001)。肥大化脂肪細胞においてアディポネクチンの発現が低下していること、および発現低下に関わるプロモーター領域を明らかとした。この領域に結合する新規転写因子の発現が肥大化脂肪細胞において減少することが、アディポネクチンの発現低下に関与していることが初めて示唆された (manuscript in preparation ; 特許出願済み)。

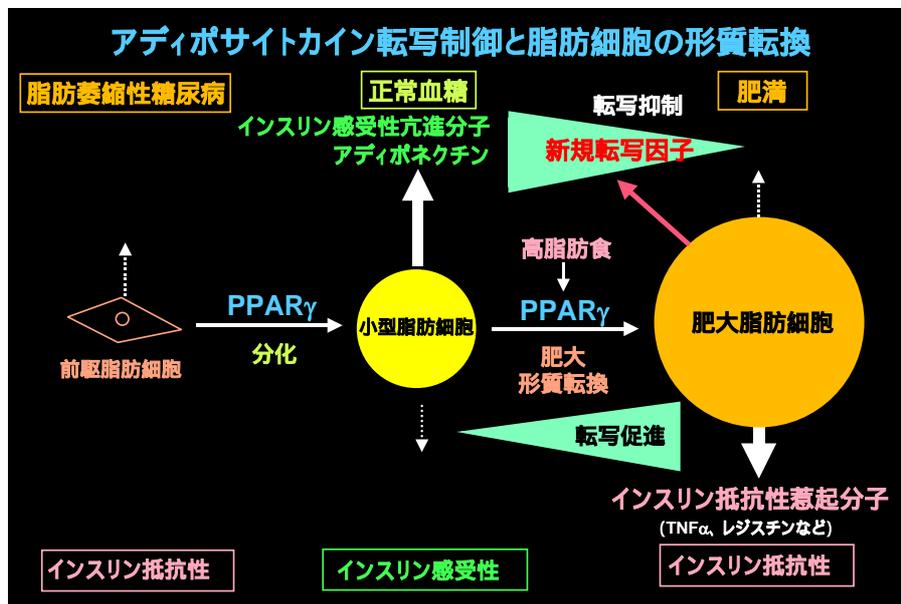


図 16

[2] 脂肪細胞の肥大化・形質転換制御によるメタボリックシンドローム治療法の開発 (図 12)

[2] A. PPAR の部分的阻害剤は脂肪細胞形質転換の抑制により、新規の抗肥満・抗糖尿

類似研究の国内外の動向

[1] B.a. アディポネクチンの抗インスリン抵抗性アディポカインとしての機能の発見

我々がアディポネクチンが抗メタボリックシンドローム作用を持つアディポカインであることを見出した (Nat. Med. 7:941-946, 2001 ; 特許出願済み) のとは独立に Lodish らのグループにより、globular のアディポネクチンが骨格筋で脂肪酸燃焼を促進すること (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98: 2005-2010, 2001)、および Scherer らのグループによりアディポネクチンが肝臓においてインスリン感受性を増加させ、糖新生を抑制して血糖を低下させうるということが報告された (Nat. Med. 7: 947-953, 2001)。

[1] B.a. アディポネクチン欠損マウスの作製・解析と抗メタボリックシンドローム因子としての証明

我々がアディポネクチン欠損マウスがインスリン抵抗性・耐糖能障害・高脂血症を示すことを明らかにした (J. Biol. Chem. 277: 25863-25866, 2002 ; 特許出願済み) のとは独立に阪大のグループによりアディポネクチン欠損マウスがこれらの諸徴候に加えて、高血圧も示すことが報告されている。

[1] B.a. アディポネクチンが AMP キナーゼを活性化することの発見

我々がアディポネクチンが AMP キナーゼを活性化することを見出した (Nat. Med. 8: 1288-1295, 2002 ; 特許出願済み) のとは独立に、Ruderman らのグループにより、globular のアディポネクチンが骨格筋で AMP キナーゼを活性化することが報告された (Proc Natl Acad Sci USA. 99: 16309-16313, 2002)。また、脂肪細胞においても globular アディポネクチンが AMP キナーゼを活性化することがその後報告されている (Diabetes 52: 1355-1363, 2003)。

[1] B.a. アディポネクチン受容体のクローニング

我々が特異的結合を指標にした発現クローニング法によってアディポネクチン受容体 AdipoR1・R2 をクローニングした (Nature 423: 762-769, 2003 ; 特許出願済み、一部特許取得済み) のとは独立に、最近、全く異なった方法 (two-hybrid 法) を用いて、AdipoR がその C 末側でアディポネクチンと結合すること、及び N 末側で細胞内に存在するシグナル分子と結合することが報告されている (Nat Cell Biol. 8: 516-523, 2006)。また、Lodish らのグループは細胞内ドメインを持たない T カドヘリンがアディポネクチンの結合タンパクとなりうると報告したが (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101: 10308-10313, 2004)、アディポネクチンの主要な標的器官である肝

細胞においては発現が認められない、など不明な点も多く、遺伝子改変動物を用いた解析が必要と考えられる。

総じてまとめると

アディポネクチンが抗メタボリックシンドローム作用を有するアディポカインであることを発見し、作用メカニズムを明らかにすると共に、その特異的受容体 AdipoR を世界に先駆けて同定した (*Nature* 423: 762-769, 2003)。そしてその欠損マウスを既に作製し、表現型を解析することにより、AdipoR が *in vivo* においてアディポネクチン受容体として機能していること、さらに *in vivo* における役割・機能を明らかにしている。そして脂肪細胞の形質転換の本体・本質は、このアディポネクチン経路の破綻であることを明らかにしており、国際的に卓越していると考ええる。

脂肪細胞の肥大が形質転換を引き起こし、アディポネクチンが低下してメタボリックシンドロームが惹起されるメカニズムとして、転写メカニズムが極めて重要な役割を果たしていることを世界ではじめて解明している。脂肪細胞の分化・肥大・形質転換におけるこれらアディポカインネットワーク破綻の極めて重要な意義の確立において、我々の研究は国際的に卓越していると考ええる。

成果の今後の展開見込、科学技術や社会への考えられる波及効果

[1] 脂肪細胞肥大による形質転換の内容とメカニズム解明

脂肪細胞肥大により形質転換がおこる際の鍵分子となる転写因子を本プロジェクトにより同定し、現在そのさらに上流の制御メカニズム解明に展開している。上流の制御メカニズムは、ほぼ解明されつつあり、その制御機構に基づいた治療法の開発にも展開し、ほぼ達成されつつある (特許出願済み)。この治療法の開発は、生活習慣病の多くに有効であることが予想され、当初の基本構想で目標に掲げた活力ある高齢社会の実現に貢献することが達成可能と考えられる。

[2] 脂肪細胞の形質転換による生活習慣病の制御

モデルマウスを用いた発現解析とヒトゲノムマッピングを組み合わせる手法で (*Diabetes* 51: 536-540, 2002; *Diabetes* 51: 1247-1255, 2002) 脂肪細胞の形質転換による生活習慣病の鍵分子としてアディポネクチン作用 (*Nat. Med.* 7: 941-946, 2001; 特許出願済み; *Nat. Med.* 8:1288-1295, 2002; 特許出願済み)の低下が鍵となる

ことを本プロジェクトで見出し、アディポネクチン受容体 (*Nature* 423: 762-769, 2003 ; 特許出願済み、一部特許取得済み) と高活性型アディポネクチンを同定した。脂肪細胞の肥大に伴う形質転換によって、リガンドであるアディポネクチンはその発現レベル、分泌レベル、高活性型化が低下、受容体である AdipoR はその発現レベルが低下する (*J. Biol. Chem.* 278: 30817-30822, 2004 ; 特許出願済み) ことが明らかとなっており、その制御機構の解明がすべて治療法の開発に展開可能で社会貢献が期待出来ることから、それぞれ取り組み、それぞれ成果を上げている。

これらの内特に、アディポネクチン総量、とりわけ高活性型の高分子量アディポネクチン及び AdipoR の増加薬を臨床で用いられている化合物の中からそれぞれ既に見出している (*Diabetes* 54:3358-3370, 2005)。また、高活性型の高分子量アディポネクチンの測定法を開発し (*Clinica Chimica Acta.* 372: 47-53, 2006 ; 特許出願済み)、インスリン抵抗性やメタボリックシンドロームの診断法として有用であることを証明した (*Diabetes Care* 29: 1357-1362, 2006 ; 特許出願済み)。今後保険適用を目指した臨床試験を実施していくと共に、前向きの大規模臨床試験を行うことによって予知マーカーとしての意義を検討していくことによって、多大に社会貢献出来るものと考えている。

今後最も展開及び社会的効果が期待出来るのはアディポネクチン受容体の作動薬あるいは作動性の機能性食品である。既に、野菜・果物に含まれるオスモチンが AdipoR を介して AMP キナーゼを活性化しうることを見出している (*Molecular Cell* 17: 171-180, 2005 ; 特許出願中)。このことは、これまでメタボリックシンドロームを含む多くの生活習慣病に対する食事指導として野菜・果物の摂取が推奨されてきたことの分子メカニズム・分子基盤を与える可能性がある。また、オスモチンや AdipoR に対して阻害的に作用するホモログと AdipoR の立体構造を解析することにより低分子量の作動薬開発にもつながるものと考えられる。アディポネクチン受容体の作動薬あるいは作動性の機能性食品の開発を今後最後まで成し遂げることにより、当初の基本構想で目標に掲げた活力ある高齢社会の実現に貢献することが達成可能と考えられる。

4 研究実施体制

(1) 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 門脇グループ

脂肪細胞の肥大化と形質転換の分子メカニズムを解明し、その標的分子にたいするアゴニスト・アンタゴニストを開発することによって、現代の様にエネルギーが過剰である飽食の時代にあっても肥満・生活習慣病をきたさない画期的薬剤の開発を行う。以下の4項目について研究を進めていく。

① 研究参加者

氏名	所属	役職(身分)	担当する研究項目	参加時期	備考
門脇 孝	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科	教授	本研究の総括	平成13年12月1日～	
戸辺 一之	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科	講師	1. 脂肪細胞肥大化・形質転換のメカニズム解明	平成13年12月1日～	
寺内 康夫	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科	助手	1. 脂肪細胞肥大化・形質転換のメカニズム解明	平成13年12月1日～ 平成16年12月31日	平成17年1月1日付横浜市大教授に就任
山内 敏正	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科統合的分子代謝疾患科学講座	客員助教授	1. 脂肪細胞肥大化・形質転換のメカニズム解明	平成13年12月1日～	
植木 浩二郎	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科	特任助教授	1. 脂肪細胞肥大化・形質転換のメカニズム解明	平成15年10月26日～ 平成15年12月31日	平成16年1月1日付21世紀COE特任助教授に就任
原 一雄	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科	助手	1. 脂肪細胞肥大化・形質転換のメカニズム解明	平成13年12月1日～	平成13年12月1日～東京大学大学院医学系研究科臨床代謝・内分泌学ユニット、平成17年10月より現職
窪田 直人	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科統合的分子代謝疾患科学講座	客員助手	1. 脂肪細胞肥大化・形質転換のメカニズム解明	平成13年12月1日～	
鈴木 亮	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科	助手	1. 脂肪細胞肥大化・形質転換のメカニズム解明	平成13年12月1日～ 平成17年9月31日	平成17年10月1日付 Joslin Diabetes Center へ留学
岡崎 由紀子	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科	医員	1. 脂肪細胞肥大化・形質転換のメカニズム解明	平成14年4月1日～	

江藤 一弘	東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科	医員	1. 脂肪細胞肥大化・形質 転換のメカニズム解明	平成13年12月1日～ 平成15年8月31日	平成15年9月1日 付 Harvard Medical Schoolへ留学
堀越 桃子	東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科	MD	1. 脂肪細胞肥大化・形質 転換のメカニズム解明	平成14年4月1日～	
山下 滋雄	東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科	MD	1. 脂肪細胞肥大化・形質 転換のメカニズム解明	平成13年12月1日～ 平成16年3月31日	
脇 浩典	東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科	MD	1. 脂肪細胞肥大化・形質 転換のメカニズム解明	平成14年4月1日～ 平成16年8月31日	平成15年9月1日付 UCLAへ留学
高本 偉碩	東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科	MD	1. 脂肪細胞肥大化・形質 転換のメカニズム解明	平成16年4月1日～	
坂本 健太郎	東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科	MD	1. 脂肪細胞肥大化・形質 転換のメカニズム解明	平成16年4月1日～	
羽田 祐亮	東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科	MD	1. 脂肪細胞肥大化・形質 転換のメカニズム解明	平成16年4月1日～	
栗澤 元晴	東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科	MD	1. 脂肪細胞肥大化・形質 転換のメカニズム解明	平成16年4月1日～	
熊谷 勝義	東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科	技術員	1. 脂肪細胞肥大化・形質 転換のメカニズム解明	平成14年3月1日～	
岡野 亜紀子	東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科	研究補助員	1. 脂肪細胞肥大化・形質 転換のメカニズム解明	平成14年5月1日～	
伊藤 亜樹	東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科	研究補助員	1. 脂肪細胞肥大化・形質 転換のメカニズム解明	平成14年11月1日～	
古渡 礼恵	東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科	研究補助員	1. 脂肪細胞肥大化・形質 転換のメカニズム解明	平成14年12月1日～	
幸加木 千奈	東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科	研究補助員	1. 脂肪細胞肥大化・形質 転換のメカニズム解明	平成14年12月1日～ 平成18年3月30日	

②研究項目

- | |
|---|
| <p>[1]A. 脂肪細胞分化・肥大のメカニズムを明らかにする</p> <p>[1]B. 脂肪細胞肥大による形質転換の内容とメカニズムを明らかにする</p> <p>[1]C. 脂肪細胞の形質転換が生活習慣病を起こすメカニズムを明らかにする</p> <p>[2]. 脂肪細胞の分化・形質転換と生活習慣病を制御する</p> |
|---|

(2) 東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学 福山グループ

研究のねらい: 脂肪細胞の分化・再生の分子メカニズムを解明し、その標的分子にたいする促進剤を開発することによって現代のようにエネルギーが過剰な飽食の時代にあっても脂肪細胞を小型化させ、かつ副作用の少ない画期的薬剤の開発に道を開くものである。

① 研究参加者

氏名	所属	役職(身分)	担当する研究項目	参加時期	備考
福山 透	東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学	教授	2. 脂肪細胞分化のメカニズム解明	平成13年12月1日～平成17年3月31日	
徳山 英利	東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学	助教授	2. 脂肪細胞分化のメカニズム解明	平成13年12月1日～平成17年3月31日	
菅 敏幸	東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学	助手	2. 脂肪細胞分化のメカニズム解明	平成13年12月1日～平成17年3月31日	

② 研究項目

マウスより、脂肪細胞肥大を惹起しない内因性リガンドを精製し、HighMSによる分子量の決定、MS/MSによる構造の推定を行う。遊離脂肪酸やlysophosphatidic acidがPPAR γ の内因性リガンドとして精製されてきた。現在用いた核単離方法では、界面活性剤の混入が多く、脂質とのミセルが形成されることになり、本来細胞に取り込まれないはずの脂質の細胞内のレベルが上がっている可能性も否定出来ないため、さらに検討を加えている。

(3) 朝日生命成人病研究所 赤沼グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職(身分)	担当する研究項目	参加時期	備考
赤沼 安夫	(財)朝日生命成人病研究所	所長	1. 脂肪細胞肥大化・形質転換のメカニズム解明	平成13年12月1日～平成17年3月31日	
北里 博仁	(財)朝日生命成人病研究所	主任研究員	1. 脂肪細胞肥大化・形質転換のメカニズム解明	平成13年12月1日～平成17年3月31日	

(4) 東京大学医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター・細胞機能研究分野 岩倉グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職(身分)	担当する研究項目	参加時期	備考
岩倉 洋一郎	東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター・細胞機能研究分野	教授	1. 脂肪細胞肥大化・形質転換のメカニズム解明	平成13年12月1日～平成17年3月31日	
角田 茂	東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター・細胞機能研究分野	助手	1. 脂肪細胞肥大化・形質転換のメカニズム解明	平成13年12月1日～平成17年3月31日	
小瀧 逸人	東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター・細胞機能研究分野	技術員	1. 脂肪細胞肥大化・形質転換のメカニズム解明	平成13年12月1日～平成17年3月31日	

5 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

特記事項なし

(2) 招聘した研究者等

氏名(所属、役職)	招聘の目的	滞在先	滞在期間
Stephan Farmer	講演	東京	平成15年5月27日～平成15年6月1日

6 主な研究成果

(1) 論文発表 (国際誌 : 77 件)

1. Miki H, Yamauchi T, Suzuki R, Komeda K, Tsuchida A, Kubota N, Terauchi Y, Kamon J, Kaburagi Y, Matsui J, Akanuma Y, Nagai R, Kimura S, Tobe K, Kadowaki T: Essential role of IRS-1 and IRS-2 in adipocyte differentiation.

Mol.Cell.Biol. 21: 2521-2531, 2001

2. Chen WS, Xu PZ, Gottlob K, Chen ML, Sokol K, Shiyanova T, Roninson I, Weng W, Suzuki R, Tobe K, Kadowaki T, Hay N: Growth retardation and increased apoptosis in mice with homozygous disruption of the Akt1 gene.

Genes Dev. 15: 2203-2208, 2001

3. Yamauchi T, Waki H, Kamon J, Murakami K, Motojima K, Komeda K, Miki H, Kubota N, Terauchi Y, Tsuchida A, Tsuboyama-Kasaoka N, Yamauchi N, Ide T, Hori W, Kato S, Fukayama M, Akanuma Y, Ezaki O, Itai A, Nagai R, Kimura S, Tobe K, Kagechika H, Shudo K, Kadowaki T: Inhibition of RXR and PPAR γ ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes.

J.Clin.Invest. 108: 1001-1013, 2001

4. Tobe K, Suzuki R, Aoyama M, Yamauchi T, Kamon J, Kubota N, Terauchi Y, Matsui J, Akanuma Y, Kimura S, Tanaka J, Abe M, Ohsumi J, Nagai R, Kadowaki T: Increased expression of the sterol regulatory element-binding protein-1 gene in insulin receptor substrate-2(-/-) mouse liver.

J.Biol.Chem. 276: 38337-38340, 2001

5. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Murakami K, Motojima K, Komeda K, Ide T, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Miki H, Tsuchida A, Akanuma Y, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T: The mechanisms by which both heterozygous PPAR γ deficiency and PPAR γ agonist improve insulin resistance.

J.Biol.Chem. 276: 41245-41254, 2001

6. Setoguchi K, Misaki Y, Terauchi Y, Yamauchi T, Kawahara K, Kadowaki T, Yamamoto K: Peroxisome proliferator-activated receptor- γ haploinsufficiency enhances B cell proliferative responses and exacerbates experimentally induced arthritis.

J.Clin.Invest. 108: 1667-1675, 2001

7. Eto K, Yamashita T, Tsubamoto Y, Terauchi Y, Hirose K, Kubota N, Yamashita S, Taka J, Satoh S, Sekihara H, Tobe K, Iino M, Noda M, Kimura S, Kadowaki T: Phosphatidylinositol 3-kinase suppresses glucose-stimulated insulin secretion by affecting post-cytosolic [Ca²⁺] elevation signals.

Diabetes 51: 87-97, 2002

8. Takahashi N, Nemoto T, Kimura R, Tachikawa A, Miwa A, Okado H, Miyashita Y, Iino M, Kadowaki T, Kasai H: Two-photon excitation imaging of pancreatic islet with various fluorescent probes.

Diabetes 51 (Suppl 1) : S25-S28, 2002

9. Yamauchi T, Oike Y, Kamon J, Waki H, Komeda K, Tsuchida A, Date Y, Li MX, Miki H, Akanuma Y, Nagai R, Kimura S, Saheki T, Nakazato M, Naitoh T, Yamamura K, Kadowaki T: Increased insulin sensitivity despite lipodystrophy in Crebbp heterozygous mice.

Nature Genetics 30: 221-226, 2002

10. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, Yamauchi T, Otabe S, Okada T, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y, Nagai R, Taniyama M, Matsubara K, Yoda M, Nakano Y, Tomita M, Kimura S, Ito C, Froguel P, Kadowaki T: Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population.

Diabetes 51: 536-540, 2002

11. Mori Y, Otabe S, Dina C, Yasuda K, Populaire C, Lecocoeur C, Vatin V, Durand E, Hara K, Okada T, Tobe K, Boutin P, Kadowaki T, Froguel P: Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate loci on 7p and 11p.

Diabetes 51: 1247-1255, 2002

12. Asakawa M, Takano H, Nagai T, Uozumi H, Hasegawa H, Kunota N, Saito T, Masuda Y, Kadowaki T, Komuro I: PPAR γ plays a critical role in inhibition of cardiac hypertrophy in vitro and in vivo.

Circulation 105: 1240-1246, 2002

13. Fukao T, Yamada T, Tanabe M, Terauchi Y, Ota T, Takayama T, Asano T, Takeuchi T, Kadowaki T, Hata J, Koyasu S: Selective loss of gastrointestinal mast cells and impaired immunity to intestinal parasites in PI3K-deficient mice.

Nature Immunology 3: 295-304, 2002

14. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T: Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation.

J. Biol. Chem. 277: 25863-25866, 2002

15. Hara K, Tobe K, Okada T, Kadowaki H, Akanuma Y, Ito C, Kimura S, Kadowaki T: A genetic variation in the PGC-1 gene could confer insulin resistance and susceptibility to Type II diabetes.

Diabetologia 45: 740-743, 2002

16. Shindo T, Manabe I, Fukushima Y, Tobe K, Aizawa K, Miyamoto S, Kawai-Kowase K, Moriyama N, Imai Y, Kawakami H, Nishimatsu H, Ishikawa T, Suzuki T, Morita H, Maemura K, Sata M, Hirata Y, Komukai M, Kagechika H, Kadowaki T, Kurabayashi M, Nagai R: Krüppel-like zinc-finger transcription factor KLF5/BTEB2 is a target for angiotensin II signaling and an essential regulator of cardiovascular remodeling.

Nature Medicine 8: 856-863, 2002

17. Takahashi N, Kishimoto T, Nemoto T, Kadowaki T, Kasai H: Fusion pore dynamics and insulin granule exocytosis in the pancreatic islet.

Science 297: 1349-1352, 2002

18. Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, Boutin P, Vaxillaire M, Leprêtre F, Dupont S, Hara K, Clément K, Bihain B, Kadowaki T, Froguel P: Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians.

Hum. Mol. Genet. 11: 2607-2614, 2002

19. Eto K, Yamashita T, Matsui J, Terauchi Y, Noda M, Kadowaki T: Genetic manipulations of fatty acid metabolism in β -cells are associated with dysregulated insulin secretion.

Diabetes 51: S414-S420, 2002

20. Noda M, Yamashita S, Takahashi N, Eto K, Shen LM, Izumi K, Daniel S, Tsubamoto Y, Nemoto T, Iino M, Kasai H, Sharp G, Kadowaki T: Switch to anaerobic glucose metabolism with NADH accumulation in the β -cell model of mitochondrial diabetes. Characteristics of β HC9 cells deficient in mitochondrial DNA transcription.

J. Biol. Chem. 277: 41817-41826, 2002

21. Fukao T, Tanabe M, Terauchi Y, Ota T, Matsuda S, Asano T, Kadowaki T, Takeuchi T, Koyasu S: PI3K-mediated negative feedback regulation of IL-12 production in DCs.

Nature Immunology 3: 875-881, 2002

22. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase.

Nature Medicine 8: 1288-1295, 2002

23. Akune T, Ogata N, Hoshi K, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Takagi H, Azuma Y, Kadowaki T, Nakamura K, Kawaguchi H: Insulin receptor substrate-2 maintains predominance of anabolic function over catabolic function of osteoblasts.
J. Cell Biol. 159 : 147-156, 2002
24. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Matsui J, Eto K, Komeda K, Tsunoda M, Murakami K, Ohnishi Y, Yamamura K, Ueyama Y, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T: Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE deficient mice from atherosclerosis.
J. Biol. Chem. 278: 2461-2468, 2003
25. Terauchi Y, Matsui J, Suzuki R, Kubota N, Komeda K, Aizawa S, Eto K, Kimura S, Nagai R, Tobe K, Lienhard GE, Kadowaki T: Impact of genetic background and ablation of insulin receptor substrate (IRS)-3 on IRS-2 knock-out mice.
J. Biol. Chem. 278: 14284-14290, 2003
26. Suzawa M, Takada I, Yanagisawa J, Ohtake F, Ogawa S, Yamauchi T, Kadowaki T, Takeuchi Y, Shibuya H, Gotoh Y, Matsumoto K, Kato S: Suppressive cytokine actions in adipogenesis and PPAR γ function through the TAK1/TAB1-NIK cascade.
Nature Cell Biology 5: 224-230, 2003
27. Suzuki H, Matsuda S, Terauchi Y, Fujiwara M, Ohteki T, Asano T, Behrens TW, Kouro T, Takatsu K, Kadowaki T, Koyasu S: PI3K and Btk differentially regulate B cell antigen receptor-mediated signal transduction.
Nature Immunology 4:280-286, 2003
28. Populaire C, Mori Y, Dina C, Vasseur F, Vaxillaire M, Kadowaki T, Froguel P: Does the - 11377 promoter variant of APM1 gene contribute to the genetic risk for Type 2 diabetes mellitus in Japanese families?
Diabetologia 46: 443-445, 2003
29. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T: Molecular cloning of adiponectin / Acrp30 receptors that mediate antidiabetic metabolic effects.
Nature 423: 762-769, 2003
30. Kubota T, Kubota N, Mori M, Terauchi Y, Kobayashi K, Suzuki R, Tobe K, Namiki A, Aizawa S, Nagai R, Kadowaki T, Yamaguchi T: Lack of insulin receptor substrate-2 causes progressive neointima formation in response to vessel injury.

Circulation 107: 3073-3080, 2003

31. Eto K, Yamashita T, Hirose K, Tsubamoto T, Ainscow EK, Rutter GA, Kimura S, Noda M, Iino M, Kadowaki T: Glucose metabolism and glutamate analog acutely alkalinize pH of insulin secretory vesicles of pancreatic β cells.

Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 285: 262-271, 2003

32. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T: Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: Molecular structure and multimer formation of adiponectin.

J. Biol. Chem. 278: 40352-40363, 2003

33. Suzuki R, Tobe K, Terauchi Y, Komeda K, Kubota N, Eto K, Yamauchi T, Azuma K, Kaneto H, Taguchi T, Koga T, German MS, Watada H, Kawamori R, Wright CV, Kajimoto Y, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T: Pdx1 expression in Irs2 deficient mouse β cells is regulated in a strain-dependent manner.

J. Biol. Chem. 278: 43691-43698, 2003

34. DosSantos RA, Alfadda A, Eto K, Kadowaki T, Silva JE: Evidence for a compensated thermogenic defect in transgenic mice lacking the mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase gene.

Endocrinology 144: 5469-5479, 2003

35. Minami K, Morita M, Saraya A, Yano H, Terauchi Y, Miki T, Kuriyama T, Kadowaki T, Seino S : ATP-sensitive K⁺ channel-mediated glucose uptake is independent of IRS-1/phosphatidylinositol 3-kinase signaling.

Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 285: E1289-1296, 2003

36. Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung U, Kubota N, Terauchi Y, Harada Y, Azuma Y, Nakamura K, Kadowaki T, Kawaguchi H: PPAR-gamma insufficiency enhances osteogenesis from bone marrow progenitors.

J.Clin.Invest. 113: 846-855, 2004

37. Kadowaki T, Kubota N: Protective role of imatinib in atherosclerosis.

Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol. 24: 801-803, 2004

38. Sasaoka T, Wada T, Fukui K, Murakami S, Ishihara H, Suzuki R, Tobe K, Kadowaki T, Kobayashi M: SH2-containing inositol phosphatase 2 predominantly regulates akt2, and not akt1, phosphorylation at the plasma membrane in response to insulin in 3T3-L1 adipocytes.

J. Biol. Chem. 279: 14835-14843, 2004

39. Shimoaka T, Kamekura S, Chikuda H, Hoshi K, Chung U, Akune T, Maruyama Z, Komori T, Matsumoto M, Ogawa W, Terauchi Y, Kadowaki T, Nakamura K, Kawaguchi H: Impairment of bone healing by insulin receptor substrate-1 deficiency.
J. Biol. Chem. 279: 15314-15322, 2004
40. Suzuki R, Tobe K, Aoyama M, Yamauchi T, Kamon J, Kubota N, Terauchi Y, Yoshimitsu H, Matsuhisa M, Nagasaka S, Ogata H, Tokuyama K, Nagai R, Kadowaki T: Both insulin signaling defects in the liver and obesity contribute to insulin resistance and cause diabetes in IRS2^{-/-} mice.
J. Biol. Chem. 279: 25039-25049, 2004
41. Yamashita T, Eto K, Okazaki Y, Yamashita S, Yamauchi T, Sekine N, Nagai R, Noda M, Kadowaki T: Role of uncoupling protein-2 up-regulation and triglyceride accumulation in impaired glucose-stimulated insulin secretion in a beta-cell lipotoxicity model overexpressing sterol regulatory element-binding protein-1c.
Endocrinology 145: 3566-3577, 2004
42. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, Hada Y, Maki T, Takekawa S, Kamon J, Kobayashi M, Suzuki R, Hara K, Kubota N, Terauchi Y, Froguel P, Nakae J, Kasuga M, Accili D, Tobe K, Ueki K, Nagai R, Kadowaki T: Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity.
J. Biol. Chem. 279: 30817-30822, 2004
43. Tamura Y, Osuga JI, Adachi H, Tozawa RI, Takanezawa Y, Ohashi K, Yahagi N, Sekiya M, Okazaki H, Tomita S, Iizuka Y, Koizumi H, Inaba T, Yagyu H, Kamada N, Suzuki H, Shimano H, Kadowaki T, Tsujimoto M, Arai H, Yamada N, Ishibashi S: Scavenger receptor expressed by endothelial cells I (SREC-1) mediates the uptake of acetylated low density lipoproteins by macrophages stimulated with lipopolysaccharide.
J. Biol. Chem. 279: 30938-30944, 2004
44. Wada K, Nakajima A, Takahashi H, Yoneda M, Fujisawa N, Ohsawa E, Kadowaki T, Kubota N, Terauchi Y, Matsuhashi N, Saubermann LJ, Nakajima N, Blumberg RS: Protective effect of endogenous PPARgamma against acute gastric mucosal lesions associated with ischemia-reperfusion.
Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 287: G452-458, 2004
45. Terauchi Y, Matsui J, Kamon J, Yamauchi T, Kubota N, Komeda K, Aizawa S, Akanuma Y, Tomita M, Kadowaki T: Increased serum leptin protects from adiposity despite the increased glucose uptake in white adipose tissue in mice lacking p85alpha phosphoinositide 3-kinase.
Diabetes 53: 2261-2270, 2004

46. Kamon J, Yamauchi T, Muto S, Takekawa S, Ito Y, Hada Y, Ogawa W, Itai A, Kasuga M, Tobe K, Kadowaki T: A novel IKKbeta inhibitor stimulates adiponectin levels and ameliorates obesity-linked insulin resistance.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 323: 242-248, 2004
47. Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Yano W, Suzuki R, Ueki K, Takamoto I, Satoh H, Maki T, Kubota T, Moroi M, Okada-Iwabu M, Ezaki O, Nagai R, Ueta Y, Kadowaki T, Noda T: Insulin receptor substrate-2 plays a crucial role in β cells and the hypothalamus
J.Clin.Invest. 114: 917-927, 2004
48. Matsui J, Terauchi Y, Kubota N, Takamoto I, Eto K, Yamashita T, Komeda K, Yamauchi T, Kamon J, Kita S, Noda M, Kadowaki T: Pioglitazone reduces islet triglyceride content and restores impaired glucose-stimulated insulin secretion receptor- γ -deficient mice on a high-fat diet.
Diabetes 53: 2844-2854, 2004
49. Kaburagi Y, Yamashita R, Ito Y, Okochi H, Yamamoto-Honda R, Yasuda K, Sekihara H, Sasazuki T, Kadowaki T, Yazaki Y: Insulin-induced cell cycle progression is impaired in Chinese hamster ovary cells overexpressing insulin receptor substrate-3.
Endocrinology 145: 5862-5874, 2004
50. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Kita S, Ito Y, Hada Y, Uchida S, Tsuchida A, Takekawa S, Kadowaki T: Generation of globular fragment of adiponectin by leukocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1.
Endocrinology 146: 790-796, 2004
51. Suzuki R, Tobe K, Aoyama M, Sakamoto K, Ohsugi M, Nemoto S, Inoue A, Ito Y, Uchida S, Hara K, Yamauchi T, Kubota N, Terauchi Y, Kadowaki T: Expression of DGAT2 in white adipose tissue is regulated by central leptin action.
J. Biol. Chem. 280: 3331-3337, 2005
52. Narasimhan LM, Coca MA, Jin J, Yamauchi T, Ito Y, Kadowaki T, Kim KK, Pardo JM, Damsz B, Hasegawa PM, Yun DJ, Bressan RA: Osmotin is a homolog of mammalian adiponectin and controls apoptosis in yeast through a homolog of mammalian adiponectin receptor.
Mol.Cell 17: 171-180, 2005
53. Mori T, Sakaue H, Iguchi H, Gomi H, Okada Y, Takashima Y, Nakamura K, Nakamura T, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Matsui Y, Ogawa W, Hiramatsu R, Kasuga M: Role of Kruppel-like factor 15 (KLF15) in transcriptional regulation of adipogenesis.
J. Biol. Chem. 280: 12867-12875, 2005

54. Oike Y, Akao M, Yasunaga K, Yamauchi T, Morisada T, Ito Y, Urano T, Kimura Y, Kubota Y, Maekawa H, Miyamoto T, Miyata K, Matsumoto SI, Sakai J, Nakagata N, Takeya M, Koseki H, Ogawa Y, Kadowaki T, Suda T. Angiopoietin-related growth factor antagonizes obesity and insulin resistance. *Nature Medicine* 11: 400-408, 2005
55. Oishi Y, Manabe I, Tobe K, Tsushima K, Shindo T, Fujiu K, Nishimura, Maemura K, Yamauchi T, Kubota N, Suzuki R, Kitamura T, Akira S, Kadowaki T, Nagai R: Krüppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation. *Cell Metabolism* 1: 27-39, 2005
56. Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T: Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans. *Curr. Diab. Rep.* 5: 136-140, 2005
57. Kadowaki T, Yamauchi T: Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews* 26: 439-451, 2005
58. Terauchi Y, Kadowaki T: Peroxisome proliferator-activated receptors and insulin secretion. *Endocrinology* 146: 3263-3265, 2005
59. Zheng Y, Yamada H, Sakamoto K, Horita S, Kunimi M, Endo Y, Li Y, Tobe K, Terauchi Y, Kadowaki T, Seki G, Fujita T : Roles of insulin receptor substrates in insulin-induced stimulation of renal proximal bicarbonate absorption. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16: 2288-2295, 2005
60. Hara K, Horikoshi M, Kitazato H, Yamauchi T, Ito C, Noda M, Ohashi J, Froguel P, Tokunaga K, Nagai R, Kadowaki T: Absence of an association between the polymorphisms in the genes encoding adiponectin receptors and type 2 diabetes. *Diabetologia* 48: 1307-1314, 2005
61. Vasseur F, Helbecque N, Lobbens S, Vasseur-Delannoy V, Dina C, Clement K, Boutin P, Kadowaki T, Scherer P.E., Froguel P: Hypoadiponectinemia and high risk for type 2 diabetes are associated with adiponectin-encoding (ACDC) gene promoter variants in morbid obesity: evidence for a role for ACDC in diabetes. *Diabetologia* 48: 892-899, 2005
62. Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, Hada Y, Ito Y, Maki T, Kadowaki T: Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR α) activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPAR α , PPAR γ , and their combination.

- Diabetes* 54: 3358-3370, 2005
63. Hara K, Horikoshi M, Kitazato M, Ito C, Noda M, Ohashi H, Froguel P, Tokunaga K, Tobe K, Nagai R, Kadowaki T: Hepatocyte nuclear factor-4 P2 promoter haplotypes are associated with type 2 diabetes in the Japanese population.
Diabetes 55: 1260-1264, 2006
64. Hara K, Horikoshi M, Yoshiike N, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Imai Y, Nagai R, Kadowaki T: Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome.
Diabetes Care 29: 1357-1362, 2006
65. Sekine N, Takano K, Kimata-Hayashi N, Kadowaki T, Fujita T: Adrenomedullin inhibits insulin exocytosis via pertussis toxin-sensitive G protein-coupled mechanism.
Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 291: E9-E14, 2006
66. Baumgartl J, Baudler S, Scherner M, Babaev V, Makowski L, Suttles J, McDuffie M, Tobe K, Kadowaki T, Fazio S, Kahn R, Hotamisligil G, Krone W, Bruning JC : Myeloid lineage cell-restricted insulin resistance protects apolipoproteinE-deficient mice against atherosclerosis.
Cell Metabolism 3: 247-256, 2006
67. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome-Adiponectin hypothesis-.
J.Clin.Invest. 116: 1784-1792, 2006
68. Okazaki H, Igarashi M, Nishi M, Tajima M, Sekiya M, Okazaki S, Yahagi N, Ohashi K, Tsukamoto K, Amemiya-Kudo M, Matsuzaka T, Shimano H, Yamada N, Aoki J, Morikawa R, Takanezawa Y, Arai H, Nagai R, Kadowaki T, Osuga J, Ishibashi S: Identification of a novel member of the carboxylesterase family that hydrolyzes triacylglycerol: a potential role in adipocyte lipolysis.
Diabetes 55: 2091-2097, 2006
69. Kamei N, Tobe K, Suzuki R, Ohsugi M, Watanabe T, Kubota N, Ohtsuka-Kowatari N, Kumagai K, Sakamoto K, Kobayashi M, Yamauchi T, Ueki K, Oishi Y, Nishimura S, Manabe I, Hashimoto H, Ohnishi Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Nagai R, Kadowaki T: Overexpression of MCP-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance.
J.Biol.Chem. 281: 26602-26614, 2006
70. Ebinuma H, Miyazaki O, Yago H, Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T: A novel ELISA system for selective measurement of human adiponectin multimers by using proteases.
Clin. Chim. Acta 372: 47-53, 2006

71. Yokoi N, Kanamori M, Horikawa Y, Takeda J, Sanke T, Furuta H, Nanjo K, Mori H, Kasuga M, Hara K, Kadowaki T, Tanizawa Y, Oka Y, Iwami Y, Ohgaware H, Yamada Y, Seino Y, Yano H, Cox NJ, SEino S: Association studies of variants in the genes involved in pancreatic β -cell function in type 2 diabetes in Japanese.

Diabetes 55: 2379-2386, 2006

72. Nomura S, Nakajima A, Ishimine S, Matsushashi N, Kadowaki T, Kaminishi M: Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor in histologically different human gastric cancer tissues.

J.Exp. Clin. Cancer Res. 25: 443-448, 2006

73. Kubota N, Yamauchi T, Tobe K, Kadowaki T: Adiponectin-dependent and adiponectin-independent pathways in insulin sensitizing and anti-diabetic actions of thiazolidinediones.

Diabetes, 55: 32-38, 2006

74. Okazaki H, Tazoe F, Okazaki S, Isoo N, Tsukamoto K, Sekiya M, Yahagi N, Iizuka Y, Ohashi K, Kitamine T, Tozawa R, Inaba T, Yagyu H, Okazaki M, Shimano H, Shibata N, Arai H, Nagai R, Kadowaki T, Osuga J, Ishibashi S: Increased cholesterol biosynthesis and hypercholesterolemia in mice overexpressing squalene synthase in the liver.

J. Lipid Res., in press, 2007

75. Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P, Kadowaki T: A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk or type 2 diabetes in the Japanese population.

Diabetologia, published on line Jan 24, 2007

76. Terauchi, Y., Takamoto, I., Kubota, N., Matsui, J., Suzuki, R., Komeda, K., Hara, A., Toyoda, Y., Miwa, I., Aizawa, S., Tsutsumi, S., Tsubamoto, Y., Hashimoto, S., Eto, K., Nakamura, A., Noda, M., Tobe, K., Aburatani, H., Nagai, R., and Kadowaki, T.: Requirement of glucokinase and Irs2 for compensatory beta-cell hyperplasia in response to high-fat-diet-induced insulin resistance.

J.Clin.Invest., 117: 246-257, 2006

77. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T: Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 cause abrogation of adiponectin binding and metabolic actions.

Nature Medicine, published on line Feb1, 2007

(国内誌)

原一雄、門脇孝：「糖尿病のゲノム解析 現状と今後の見通し」Diabetes Journal (糖尿病と代謝) 31 巻 3 号 81-5, 2003

山内敏正、門脇孝：「脂肪細胞による糖・脂質代謝の調節メカニズム」肥満研究 9 巻 2 号 114-20, 2003

戸辺一之、井上篤、鈴木亮、門脇孝：「インスリン抵抗性の分子機構」血圧 10 巻 4 号 361-74, 2003

山内敏正、門脇 孝：「アディポネクチン受容体」Molecular Medicine vol.42 22-9, 2004

門脇 孝：「脂肪細胞によるインスリン抵抗性の分子機構」日本医学会 110-21, 2004

窪田直人、寺内康夫、門脇 孝：「PPAR を標的とした分子療法の可能性」現代医療 vol.36 No.7 1461-66, 2004

門脇 孝：「2 型糖尿病－糖尿病の遺伝素因と分子病態」内科専門医会誌 第 6 巻 2 号 2004.5 240-47, 2004

山内敏正、門脇 孝：「メタボリックシンドロームとアディポサイトカインの作用メカニズム」現代医療 Vol.36 No.9 1869-80, 2004

戸辺一之、坂本健太郎、亀井望、鈴木亮、門脇孝：「インスリンと Brain adipose axis 脳におけるインスリンによる節食調節」細胞 37 巻 12 号 478-85, 2005

原一雄、門脇孝：「糖尿病へのアプローチ テイラーメイドの糖尿病治療」Medical Practice 22 巻 10 号 1668-76, 2005

山内敏正、門脇孝：「糖尿病合併症の分子学的アプローチアディポネクチンと動脈硬化」糖尿病合併症 19 巻 2 号 129-34, 2005

窪田直人、峯山智佳、門脇孝：「展開される新たな糖尿病治療 PPAR s をターゲットとしたこれからの糖代謝改善薬」治療学 39 巻 9 号 945-8, 2005

門脇孝：「糖尿病の病態と対応 成因からアプローチした 2 型糖尿病と対応」糖尿病 21 号 4-25, 2005

山内敏正、門脇孝：「PPAR r ligand (インスリン抵抗性改善薬) とメタボリックシンドローム」成人病と生活習慣病 35 巻 8 号 923-8, 2005

戸辺一之、大杉満、鈴木亮、山内敏正、門脇孝：「アディポサイトカインの種類と作用」成人病と生活習慣病 35 巻 8 号 871-7, 2005

窪田直人、峯山智佳、門脇 孝：「PPAR と糖尿病」医学のあゆみ 213 巻 13 号 1091-5, 2005

山内敏正、門脇 孝：「アディポネクチン受容体の同定と抗糖尿病薬と抗動脈硬化薬の開発」細胞工学 24 巻 5 号 456-61, 2005

山内敏正、門脇 孝：「成因と病態生理 脂肪組織とアディポカイン」内分泌・糖尿病科, 2005

山内敏正、門脇 孝：「チアゾリジン誘導体の薬理作用」総合臨床 54 巻 5 号 1537-45, 2005

戸辺一之、大杉 満、鈴木 亮、門脇 孝：「インスリンの細胞内情報伝達機構と抵抗性のメカニズム」総合臨床 54 巻 5 号 1497-1513, 2005

門脇 孝：「PPARs の最近の研究の動向」日本臨床 63 巻 4 号, 2005

窪田直人、門脇孝：「見る脂質のページ 肥満モデル動物 PPAR γ ノックアウトマウス」The Lipid 17 巻 2 号 96-101, 2006

山内敏正、門脇孝：「PPAR γ による糖代謝・体重の制御機構」細胞 38 巻 5 号 186-90, 2006

山内敏正、門脇孝：「分子標的開発への挑戦 有力な分子標的医薬 生活習慣病の分子標的薬(PPAR γ , HMG-CoA 還元酵素阻害薬)」バイオテクノロジージャーナル 6 巻 3 号 388-93, 2006

窪田直人、戸辺一之、門脇孝：「メタボリックシンドロームの理解に必要な最新研究動向(基礎研究)シグナル・パスウェイ インスリン感受性を調節するシグナル」医学のあゆみ 217 巻 1 号 87-93, 2006

山内敏正、門脇孝：「分子病態研究の新展開 代謝面と血管面のクロストーク アディポカイン 代謝の面から インスリン感受性を制御し、メタボリックシンドローム発症にかかわるアディポカイン」医学のあゆみ 217 巻 1 号 5-11, 2006

窪田直人、峰山智佳、門脇孝：「PPAR 活性化剤と抗炎症作用」Adiposcience 3 巻 2 号 203-9, 2006

(2) 学会発表

①招待講演

②口頭発表

(国内会議)

門脇孝：「Genome-wide search for type2 diabetes in Japanese affected sibpairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q and 20q and identifies two new candidate loci on 7p and 11p」 The 1st Hakone-yama symposium (東京) 2001.11.19

門脇孝：「生活習慣病のメカニズムと治療の進歩」第5回日本心血管内分泌代謝学会総会ランチョンセミナー (東京) 2001.11.24

門脇孝：「日本人糖尿病の遺伝素因・分子病態の解明とオーダーメイド医療」第24回分子生物学会年会シンポジウム (横浜) 2001.12.9

山内敏正：「固体レベルでのアディポネクチン作用過剰はインスリン感受性を増加させる～アディポネクチン過剰発現マウスと CBP ヘテロ欠損マウスの解析から～」第13回分子糖尿病シンポジウム(東京)2001.12.9

山内敏正：「The mechanisms by which PPAR γ regulates insulin sensitivity」第75回日本薬理学会シンポジウム (熊本) 2001.12.1

門脇孝：「全ゲノムマッピングによる日本人2型糖尿病遺伝子の解析」千里ライフサイエンスセミナー (大阪) 2002.2.1

門脇孝：「全ゲノムマッピングによる日本人2型糖尿病遺伝子の解析」千里ライフサイエンスセミナー (於：大阪) 2002.2.8

門脇孝：「ゲノム時代の糖尿病医療」第36回糖尿病学の進歩 (於：大宮) 2002.2.23

門脇孝：特別講演「21世紀の食事療法」第21回食事療法学会 (於：京都) 2002.3.2

門脇孝：講演「高血糖による神経細胞アポトーシスの誘導と AR 阻害薬の効果」糖尿病合併症フォーラム 2002 (於：東京) 2002.3.2

門脇孝：講演「糖尿病の病態と治療方針」第15回病院薬学研究会 (於：東京) 2002.3.9

門脇孝：「2型糖尿病の遺伝素因と分子機構」第20回大宰府カンファランス (於：福岡) 2002.3.16

門脇孝：「糖尿病と合併症の病態と治療に関する新しい知見—遺伝素因も含めて—」第3回上

越地区糖尿病合併症研究会（於：新潟）2002. 4. 5

門脇孝：「日本人糖尿病の遺伝素因と病態」第5回熊本分子病態研究会（於：熊本）2002. 4. 12

門脇孝：「脂肪細胞と生活習慣病の機構」第6回シンポジウム糖尿病（於：東京）2002. 4. 13

門脇孝：学術講演「糖尿病の成因・病態と治療—最近の知見」日本麻酔学会第49回大会（於：福岡）2002. 4. 19

Takashi Kadowaki: Special Workshop “Diabetes in Asia” 第45回日本糖尿病学会年次学術集会 2002. 5. 17

門脇孝：「脂肪細胞とインスリン抵抗性からみたマルチプルリスクファクター症候群」第3回 Multiple Risk Factor Forum 2002. 6. 8

門脇孝：特別講演「PPAR γ ・アディポネクチンとその生物学的機能」首都圏 COX-2 研究会（於：東京）2002. 6. 29

門脇孝：「アディポネクチンの病態生理学的意義とメカニズム」第7回 Vascular Medicine 学会（於：神戸）2002. 7. 5

門脇孝：「血糖自己測定」EBMに基づく糖尿病診療ガイドラインに関するシンポジウム（於：東京）2002. 7. 14

門脇孝：「脂肪細胞と生活習慣病の分子機構」第17回新潟腎シンポジウム（於：新潟）2002. 7. 27

門脇孝：講演「糖尿病と肥満」第20回臨床検査教育セミナー（於：東京）2002. 7. 30

門脇孝：教育講演「糖尿病の分子機構 プロテアーゼの役割も交えて」第7回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター研究会（於：名古屋）2002. 8. 17

門脇孝：「肥満を伴った2型糖尿病の対応と治療薬の選択」第19回糖尿病 Up Date セミナー（於：三重）2002. 8. 24

Takashi Kadowaki: The mechanisms by which PPAR γ , CBP and adiponectin regulate energy homeostasis and insulin sensitivity --- Emerging molecular targets for anti-obesity and anti-diabetes drugs. 第2回生活習慣病に関する湯布院国際ワークショップ（於：大分）2002. 9. 12

門脇孝：「糖尿病の分子メカニズム」第21回今堀フォーラム 2002. 9. 17

門脇孝：講演「脂肪細胞とインスリン抵抗性のメカニズム」千里ライフサイエンスセミナー
（於：大阪）2002.9.20

門脇孝：ミニシンポジウム「脂肪酸の再発見：細胞シグナリングとの関わり」第28回細胞情報伝達系北海道研究会（於：札幌）2002.11.9

門脇孝：「2型糖尿病遺伝子の全ゲノムマッピング」人類遺伝学会（於：名古屋）2002.11.13

第1回経口糖尿病薬フォーラム（於：東京）2002年11月16日

門脇孝：「2型糖尿病感受性遺伝子の全ゲノムマッピング」第39回日本糖尿病学会近畿地方会（於：和歌山）ランチョンセミナー2002.11.23

門脇孝：「脂肪細胞とインスリン抵抗性からみたマルチプルリスクファクター症候群」第39回日本臨床生理学会総会シンポジウム（於：金沢）2002.11.28

門脇孝：「糖尿病の遺伝素因と分子機構」中国・四国糖尿病研究会「糖尿病における食後高血糖管理の意義」（於：広島）2002.11.30

門脇孝：「生活習慣病の個人化医療」第23回日本臨床薬理学会（於：大阪）2002.12.10

門脇孝：「PPAR γ とその転写共役因子CBPによるエネルギー代謝・インスリン感受性・動脈硬化の制御メカニズム」第25回日本分子生物学会年会（於：横浜）2002.12.12

江藤一弘：「SREBP-1c 過剰発現による膵 β 細胞脂肪毒性の発現機序とその解除」第23回日本肥満学会学術集会（京都）2002.3.13

脇裕典：「アディポネクチンCys-39の多量体形成と生理活性における役割」第23回日本肥満学会学術集会（京都）2002.10.4

寺内康夫：「肥満に伴う糖尿病発症におけるPPAR、レプチン、グルコキナーゼの役割」第23回日本肥満学会学術集会（京都）2002.10.3

山内敏正：「脂肪細胞による糖・脂質代謝の調整メカニズム」第23回日本肥満学会学術集会（京都）2002.10.3

山内敏正：「アディポネクチンは動脈硬化のリスクファクターの改善とは独立に、生体内で動脈硬化に対する直接的な抗動脈硬化作用も有する」第17回日本糖尿病合併症学会（東京）2002.10.12

山内敏正：「アディポネクチンの生理学的及び病態生理学的役割」第33回病態代謝研究会報告会（東京）2002.10.19

門脇孝：「糖尿病と動脈硬化の分子メカニズム」第8回リウマチフォーラム（於：東京）2003.1.11

門脇孝：特別講演「脂肪細胞と血管病の分子メカニズム」第3回分子血管研究会（於：大阪）2003.1.12

門脇孝：「糖尿病の遺伝子治療」第37回糖尿病学の進歩（於：神戸）2003.2.22

門脇孝：講演「PPARの機能と病態生理学的意義」第1回消化器PPAR研究会 於：東京 2003.3.1

門脇孝：講演「アディポネクチンの基礎」アディポネクチン研究会 於：東京 2003.3.7

門脇孝：講演「糖尿病治療の最近の動向—心血管病の抑制に向けて—」第4回インスリン感受性研究会 於：水戸 2003.3.13

門脇孝：「脂肪細胞とインスリン抵抗性からみた心血管病の分子メカニズム」日本循環器学会ファイアサイドセミナー 於：福岡 2003.3.29

門脇孝：「糖尿病と遺伝子多型(SNP)」第26回日本医学会総会（於：福岡）2003.4.5

門脇孝：「糖尿病と動脈硬化のメカニズムとその治療」ファスティック・フォーラム 2003 於：東京 2003.4.19

門脇孝：「糖尿病治療～軽症から重症まで～」第76回日本内分泌学会ランチョンセミナー（於：横浜）2003.5.10

門脇孝：「インスリン抵抗性改善薬(PPAR γ アゴニスト)の作用メカニズム」第76回日本内分泌学会ランチョンセミナー（於：横浜）2003.5.11

門脇孝：「2型糖尿病」第46回日本糖尿病学会年次学術集会イブニングセミナー（於：富山）2003.5.22

門脇孝：講演「糖尿病の成因・病態生理・治療」耐糖能障害関連遺伝子研究会 於：東京 2003.5.29

門脇孝：講演「インスリン抵抗性改善薬の作用メカニズム～心血管合併症の抑制のために～」

第8回糖尿病吉祥寺フォーラム 於：東京 2003. 6. 11

門脇孝：講演「インスリン抵抗性改善薬の作用メカニズム～心血管合併症の抑制のために～」
Thiazolidine Forum 2003 於：東京 2003. 6. 24

門脇孝：「脂肪細胞によるインスリン抵抗性の調節機構」第124回日本医学会シンポジウム「肥満の科学」（於：神奈川）2003. 8. 30

門脇孝：「糖尿病の体質」第53回日本体質医学会総会レビューレクチャー（於：大阪）2003. 9. 20

門脇孝：特別講演「糖尿病原因遺伝子の全ゲノムマッピングとゲノム創薬」第6回日本薬学会関東支部大会（於：東京）2003. 10. 4

門脇孝：「生活習慣病と転写調節因子—モデル動物から創薬への模索—」第76回日本生化学会大会（於：横浜）2003. 10. 15

第2回インスリン治療フォーラム 於：東京 2003. 10. 23

Insulin Action Symposium 於：東京 2003. 10. 25

門脇孝：特別講演「2型糖尿病の分子メカニズムと治療法に関する最近の話題」第1回小児2型糖尿病研究会（於：京都）2003. 11. 2

門脇孝：講演「生活習慣病とアディポネクチン」第5回阪神生活習慣病研究会 於：大阪 2003. 11. 6

第2回経口糖尿病薬フォーラム 於：東京 2003. 11. 8

門脇孝：講演「PPAR γ 経路とアディポネクチン経路を分子標的とした抗糖尿病・抗肥満・抗動脈硬化薬の開発の戦略」第6回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ（於：茨城）2003. 11. 11

門脇孝：講演「ゲノムと病気の体質」ゲノムひろば2003 in 東京（於：東京）2003. 11. 15

門脇孝：講演「生活習慣病と食事について」外食料理栄養成分表示シンポジウム 於：東京 2003. 11. 17

門脇孝：講演「アディポネクチン受容体の同定とシグナリング」第8回東京プロスタノイド研究会 於：東京 2003. 11. 22

門脇孝：講演「インスリン抵抗性改善薬の作用メカニズム—心血管合併症の抑制のために—」
第3回循環器糖尿病研究会 於：東京 2003. 11. 27

糖尿病と心血管病研究会 於：東京 2003. 11. 28

門脇孝：特別講演「糖尿病・肥満の分子機構とオーダーメイド医療」第17回日本小児脂質研究会（於：大阪）2003. 11. 29

Takashi Kadowaki: Mouse Molecular Genetics in the Analysis of Obesity and Diabetes
—Role and molecular mechanism of adiponectin pathway 慶應医学賞受賞記念シンポジウム（於：東京）2003. 12. 4

門脇孝：講演「脂肪細胞からみた生活習慣病・心血管病のメカニズム」第29回加齢研シンポジウム 於：仙台 2003. 12. 4

宮崎心血管内分泌代謝研究会 於：宮崎 2003. 12. 5

門脇孝：講演「インスリン抵抗性改善剤の作用メカニズム—心血管合併症の抑制のために—」
熊本マルチケアフォーラム 於：熊本 2003. 12. 11

山内敏正：「モデル動物を用いたアディポネクチンの糖・脂質代謝, 動脈硬化制御メカニズムの解析」第17回日本糖尿病動物研究会年次学術集会(青森)2003. 1. 18

寺内康夫：「PPAR ヘテロ欠損の導入により ob/ob マウスの糖尿病は重篤化する」第17回日本糖尿病動物研究会年次学術集会(青森)2003. 1. 18

山内敏正：「脂肪細胞によるインスリン感受性調整メカニズム」第76回日本薬理学会年会(福岡)2003. 3. 25

江藤一弘：「UCP-2 発現抑制と AMPK 活性化は膵β細胞脂肪毒性を解除させグルコース応答性インスリン分泌を改善する」第100回日本内科学会（福岡）2003. 4. 1

江藤一弘：「グルコース代謝とインスリン分泌遺伝子改変モデルから得られた知見」自治医科大学生理学講座セミナー（栃木）2003. 4. 23

山内敏正：「転写因子による脂肪細胞機能の調節とレプチン・アディポネクチン経路の意義」第46回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 22

窪田直人：「PPAR γ ヘテロ欠損マウスはカフ障害により野生型に比し有意に内膜肥厚を来たす」第46回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 22

高本偉碩：「PPAR γ 欠損マウスはマウスの遺伝的背景に左右されずに高脂肪食負荷で抗肥満及び抗インスリン抵抗性を呈する」第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 22

原一雄：「脂肪細胞由来蛋白関連遺伝子の日本人 2 型糖尿病インスリン抵抗性における役割」第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 23

脇裕典：「ヒトアディポネクチン missense 変異に伴う糖尿病発症におけるアディポネクチンの多量体形成能の役割」第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 23

堀越桃子：「AMP キナーゼの 2 サブユニット（PPKAA2）遺伝子多型がインスリン感受性に及ぼす影響」第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 23

坂本健太郎：「2 型糖尿病患者における C P I を用いた治療選択について」第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 23

山内敏正：「転写因子による脂肪細胞機能の調節とレプチン・アディポネクチン経路の意義」第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 22

窪田直人：「PPAR γ ヘテロ欠損マウスはカフ障害により野生型に比し有意に内臓肥厚を来たす」第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 22

高本偉碩：「PPAR γ 欠損マウスはマウスの遺伝的背景に左右されずに高脂肪食負荷で抗肥満及び抗インスリン抵抗性を呈する」第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 22

原一雄：「脂肪細胞由来蛋白関連遺伝子の日本人 2 型糖尿病インスリン抵抗性における役割」第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 23

脇裕典：「ヒトアディポネクチン missense 変異に伴う糖尿病発症におけるアディポネクチンの多量体形成能の役割」第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 23

堀越桃子：「AMP キナーゼの 2 サブユニット（PPKAA2）遺伝子多型がインスリン感受性に及ぼす影響」第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 23

坂本健太郎：「2 型糖尿病患者における C P I を用いた治療選択について」第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 23

山内敏正：「転写因子による脂肪細胞機能の調節とレプチン・アディポネクチン経路の意義」第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003. 5. 22

窪田直人：「PPAR γ ヘテロ欠損マウスはカフ障害により野生型に比し有意に内膜肥厚を来たす」第46回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003.5.22

高本偉碩：「PPAR γ 欠損マウスはマウスの遺伝的背景に左右されずに高脂肪食負荷で抗肥満及び抗インスリン抵抗性を呈する」第46回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003.5.22

原一雄：「脂肪細胞由来蛋白関連遺伝子の日本人2型糖尿病インスリン抵抗性における役割」第46回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003.5.23

脇裕典：「ヒトアディポネクチン missense 変異に伴う糖尿病発症におけるアディポネクチンの多量体形成能の役割」第46回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003.5.23

堀越桃子：「AMPキナーゼの2サブユニット（PPKAA2）遺伝子多型がインスリン感受性に及ぼす影響」第46回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003.5.23

坂本健太郎：「2型糖尿病患者におけるCPIを用いた治療選択について」第46回日本糖尿病学会年次学術集会（富山）2003.5.23

山内敏正：「アディポネクチンによる細胞内情報伝達機構(signal transduction of adiponectin)」第2回生体機能研究会（箱根）2003.7.11

門脇孝：「高脂肪食と生活習慣病の分子メカニズム」第7回日本病態栄養学会年次学術集会（於：京都）2004.1.11

門脇孝：「糖尿病モデル動物とゲノム創薬」第18回日本糖尿病動物研究会年次学術集会（於：和歌山）2004.1.23

門脇孝：「アディポネクチンと生活習慣病」循環器最新医療フォーラム（於：東京）2004.1.24

門脇孝：「糖尿病の成因 2型糖尿病の成因と遺伝子」第38回糖尿病学の進歩（於：福岡）2004.2.6

門脇孝：「インスリン抵抗性改善薬の作用メカニズム—心血管合併症の抑制のために—」マルチケアフォーラム IN 大分（於：大分）2004.2.10

門脇孝：「脂肪細胞と生活習慣病の分子メカニズム」第8回 横浜代謝フォーラム（於：横浜）2004.2.12

門脇孝：「生活習慣病の分子標的薬の開発」第3回産学連携フォーラム—医学2004—（於：東京）2004.2.19

門脇孝：「アディポネクチンと生活習慣病の分子メカニズム」 東京大学 21 世紀 COE プログラム「環境・遺伝素因相互作用に起因する疾患研究」第 1 回シンポジウム（於：東京）2004. 2. 20

門脇孝：「脂肪細胞とメタボリックシンドローム—アディポネクチンを中心に」 21 世紀フォーラム心血管病とリスクファクター 2nd（於：東京）2004. 2. 28

門脇孝：「インスリン抵抗性改善剤のメカニズム—心血管合併症の抑制のために」
Thiazolidine 系薬剤に関する研究会 2004（於：東京）2004. 3. 23

門脇孝：「生活習慣病の分子メカニズム」 第 5 回 Geriatric Medical Frontier Forum（於：東京）2004. 3. 27

門脇孝：「慢性疾患に伴ううつ—糖尿病のケース」 うつ・不安診療治療フォーラム（於：東京）2004. 4. 3

門脇孝：「インスリン抵抗性改善剤の作用メカニズム—心血管合併症の抑制のために」 鹿児島糖尿病研究会（於：鹿児島）2004. 4. 3

門脇孝：基調講演「アディポネクチンと糖尿病」第 18 回日本薬物動態学会（於：大阪）2004. 4. 15

門脇孝：特別講演「脂肪細胞からみたメタボリックシンドロームの成因」 第 7 回動脈硬化熊本シンポジウム（於：熊本）2004. 4. 17

門脇孝：特別講演「脂肪細胞と生活習慣病の分子メカニズム」第 17 回 BLOOD VESSEL CLUB（於：東京）2004. 4. 26

門脇孝：ハーゲドーン賞受賞講演「2 型糖尿病の遺伝素因と分子機構」 第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会（於：東京）2004. 5. 13

Takashi Kadowaki: Adipocytokines and Insulin Resistance. 第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会（於：東京）2004. 5. 13

門脇孝：「ゲノム創薬とオーダーメイド医療の展望」 第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会（於：東京）2004. 5. 15

門脇孝：医師教育講演会「糖尿病」 第 77 回日本内分泌学会学術総会（於：京都）2004. 6. 26

Takashi Kadowaki: Genetic susceptibility to type 2 diabetes and strategy for personalized treatment. 和歌山フォーラム（於：和歌山）2004. 7. 9

門脇孝:「2型糖尿病の分子病態と治療戦略」第2回広島糖尿病疾患研究会(於:広島)2004.7.9

門脇孝:「インスリン抵抗性とメタボリックシンドローム」第41回日本臨床分子医学会(於:九州)2004.7.16

門脇孝:「精神薬理学と肥満・糖尿病の接点」合同シンポジウム 「薬理遺伝学の新展開—テ
ーラーメイド医療を目指して—」(於:東京)2004.7.22

門脇孝:「神経系・内分泌系におけるサイトカインの役割」第69回日本インターフェロン・サイトカ
イン学会学術集会(於:青森)2004.7.30

門脇孝:「体質解明のための遺伝子解析は現在どのように進んでいるか」第54回日本体質医
学会年次学術集会(於:札幌)2004.7.31

門脇孝:「成因からアプローチした2型糖尿病と対応」第21回糖尿病 UP DATE 賢島セミナー
(於:賢島)2004.8.28

門脇孝:「糖尿病の遺伝子解明の現状と遺伝子診断の展望」第11回日本遺伝子診療学会大会
(於:東京)2004.9.18

門脇孝:「糖尿病治療現在と未来—医療従事者のあり方」第9回日本糖尿病教育・看護学会学
術集会イブニングセミナー(於:愛媛)2004.9.18

Takashi Kadowaki: The role of adiponectin in insulin resistance-new frontiers in
diabetes therapy. Bio Japan 2004 (於:東京)2004.9.29

門脇孝:「2型糖尿病の分子メカニズム」第3回仙台糖尿病フォーラム(於:仙台)2004.10.2

門脇孝:「アディポネクチンの生理作用と生活習慣病における病態生理学的意義」第111回日
本薬理学会関東部会(於:茨城)2004.10.23

門脇孝:「脂肪細胞の発生・分化・形質転換と生活習慣病の分子機構」CREST研究領域「生物
の発生・分化・再生」シンポジウム(於:東京)2004.11.11

門脇孝:「糖尿病にみる遺伝素因・環境因子相互作用」第69回日本民族衛生学会総会シンポ
ジウム(於:東京)2004.11.12

門脇孝:「代謝とアンチエイジング」日本抗加齢医学会(於:東京)2004.11.14

門脇孝：基調講演「食事を通して生活習慣病を予防しよう」 外食栄養成分表示推進フォーラム（於：東京）2004. 11. 16

門脇孝：「メタボリックシンドロームの分子標的薬の展望」 第23回メディシナルケミストリーシンポジウム（於：茨城）2004. 11. 25

門脇孝：「アディポネクチンと生活習慣病の分子メカニズム、糖尿病・心血管病の分子メカニズム」 第128回日本医学会シンポジウム（於：東京）2004. 12. 2

門脇孝：「驚異の脂肪細胞 — 生活習慣病のからくり」 「東京大学の生命科学」 シンポジウム（於：東京）2004. 12. 4

窪田直人：「マクロアングイオパシーと内皮機能障害—血管内皮細胞におけるインスリンシグナルと動脈硬化」 第47回日本糖尿病学会年次学術集会（東京）2004. 5. 13

原一雄：「全ゲノムマッピングと候補遺伝子アプローチによる2型糖尿病感受性遺伝子の同定」 第47回日本糖尿病学会年次学術集会（東京）2004. 5. 13

古渡礼恵：「インスリン受容体基質は正常な膵島の形成に必須である」 第46回日本糖尿病学会年次学術集会（東京）2004. 5. 15

寺内康夫：「高脂肪食によるインスリン抵抗性に対する膵β細胞過形成にグルコキナーゼ，IRS-2が重要である」 第47回日本糖尿病学会年次学術集会（東京）2004. 5. 15

山内敏正：「アディポネクチン受容体の生理病態的意義」 第47回日本糖尿病学会年次学術集会（東京）2004. 5. 15

鈴木亮：「IRS-1/IRS-2二重欠損マウス18.5日胚の膵β細胞面積は減少しcyclinDおよびCDK4の発現が低下している」 第6回インスリン作用シンポジウム（京都）2004. 9. 25

戸辺一之：「インスリン抵抗性の分子機構」 第26回日本臨床栄養学会総会 第25回日本臨床栄養協会総会 第II回代連合大会（大阪）2004. 10. 1

門脇孝：「メタボリックシンドロームの病態と栄養指導」 第8回日本病態栄養学会年次学術集会（於：京都）2005. 1. 9

糖尿病血管合併症シンポジウム研究会（於：石川）2005. 1. 22

門脇孝：教育講演第38回痛風・核酸代謝学会総会（於：東京）2005. 2. 4

門脇孝：「アディポネクチンと動脈硬化」第 39 回糖尿病学の進歩（於：仙台）2005. 2. 18

門脇孝：「生活習慣病の分子医学」群馬大学生体調節研究所シンポジウム（於：群馬）2005. 2. 23

門脇孝：特別講演第 5 回 日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会（於：宇都宮）2005. 2. 27

糖尿病 Up to Date Conference 2005（於：東京）2005. 2. 28

第 61 回山梨内分泌代謝研究会（於：山梨）2005. 3. 8

門脇孝：イブニングセミナー第 15 回臨床内分泌代謝 Up Date（於：東京）2005. 3. 12

佐賀県 Thiazolidine 研究会（於：佐賀）2005. 3. 25

第 8 回東京心臓病研究会（於：東京）2005. 3. 26

門脇孝：特別講演日本薬学会第 125 年会（於：東京）2005. 3. 30

第 5 回上越脂質代謝異常症例検討会（於：新潟）2005. 4. 23

門脇孝：ランチョンセミナー第 48 回日本糖尿病学会年次学術集会（於：神戸）2005. 5. 12

第 5 回千葉分子心血管病研究会（於：千葉）2005. 5. 28

門脇孝：教育講演「生活習慣病と栄養」第 5 回日本健康栄養システム学会（於：東京）2005. 6. 25

第 4 回山梨生活習慣病フォーラム（於：山梨）2005. 6. 30

門脇孝：「メタボリック症候群の概念と分子機構」第 42 回日本臨床分子医学会学術集会（於：京都）2005. 7. 23

第 21 回循環器疾患の成因に関するシンポジウム（於：東京）2005. 7. 30

長岡糖尿病研究会（於：長岡）2005. 8. 6

播磨糖尿病研究会（於：姫路）2005. 8. 25

門脇孝：「メタボリックシンドロームから糖尿病へアプローチ—病態と対応は今—」第 22 回糖尿病 UP DATE 賢島セミナー（於：賢島）2005. 8. 27

門脇孝：特別講演第 13 回臨床医科学フォーラム（於：京都）2005. 9. 10

第 3 回神奈川高血圧研究会（於：神奈川）2005. 9. 29

門脇孝：「遺伝子操作動物による生活習慣病の分子機構の解明」第 53 回発生工学・疾患モデル研究会（於：東京）2005. 9. 30

門脇孝：講演糖尿病教育のナショナルスタンダードに関する公開シンポジウム（於：東京）2005. 10. 6

門脇孝：ランチョンセミナー第 126 回日本肥満学会（於：札幌）2005. 10. 13

門脇孝：イブニングセミナー第 43 回日本糖尿病学会九州地方会（於：熊本）2005. 10. 14

門脇孝：特別講演「ガイドラインから見た糖尿病診療の実際」第 3 回横浜生活習慣病ガイドライン研究会 2005. 10. 18

門脇孝：特別講演「糖尿病とメタボリックシンドロームの分子機構」第 39 回日本小児内分泌学会学術集会（於：東京）2005. 10. 21

門脇孝：「メタボリックシンドローム—病態と治療戦略」第 7 回 Insulin Action Symposium 2005. 10. 29

門脇孝：「生活習慣病の体質はどこまで解明されたか」第 55 回日本体質医学会（於：東京）2005. 11. 5

門脇孝：「Metabolic Syndrome とは」第 15 回女子栄養大学栄養科学研究所講演会（於：東京）2005. 11. 5

門脇孝「インスリン抵抗性とメタボリックシンドロームに関する最近の知見」第 21 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会特別講演（於：岡山）2005. 11. 26

門脇孝：「生活習慣病の分子標的薬の展望」第 26 回臨床薬理学会年会 シンポジウム 4「ゲノム創薬の臨床に向けた新たな展開」（於：大分）2005. 12. 2

「多因子病のゲノム研究：現状と展望」第 28 回日本分子生物学会年会 2005. 12. 8（於：福岡）

高本偉碩：「グルコキナーゼ (Gck)、インスリン受容体基質 (IRS) -2 は高脂肪食 (HF) 下での膵β細胞代償性過形成に重要である」第 8 回日本病態栄養学会年次学術集会（京都）2005. 1. 8

山内敏正：「アディポネクチン・アディポネクチン受容体の病態生理的意義」第 48 回日本糖尿病学会（神戸）2005. 5. 14

戸辺一之：「チアゾリジン誘導体によるインスリン抵抗性の改善とアディポカイン」第 48 回日本糖尿病学会（神戸）2005. 5. 14

窪田直人：「アディポネクチン欠損マウスはレプチン感受性を呈する」第 48 回日本糖尿病学会（神戸）2005. 5. 14

原一雄：「位置的・機能的候補遺伝子アプローチによる日本人 2 型糖尿病感受性遺伝子の同定」第 48 回日本糖尿病学会（神戸）2005. 5. 14

高本偉碩：「肝臓の糖・脂質代謝における IRS-1, IRS-2 の役割の解明」第 48 回日本糖尿病学会（神戸）2005. 5. 14

堀越桃子：「高分子量アディポネクチン測定はメタボリック症候群診断において有用である」第 48 回日本糖尿病学会（神戸）2005. 5. 14

岡崎由希子：「上肢に障害を有する糖尿病患者の血糖自己測定における試験紙内蔵型血糖測定器の使用経験」第 48 回日本糖尿病学会（神戸）2005. 5. 13

高本偉碩：「肝臓の糖・脂質代謝における IRS-1・IRS-2 の役割の解明-臓器特異的遺伝子改変マウスを用いて-」第 78 回日本内分泌学会学術総会（東京）2005. 7. 2

山内敏正：「脂肪細胞由来の抗糖尿病・抗動脈硬化ホルモン, アディポネクチンの受動態同定と作用メカニズム・病態生理学的意義の解明」第 26 回日本肥満学会（札幌）2005. 10. 13

戸辺一之：「肥満発症における中枢インスリンシグナルの役割」第 26 回日本肥満学会（札幌）2005. 10. 13

羽田裕亮：「ヒト血中 adiponectin の多量体の精製と各フォームの活性」第 26 回日本肥満学会（札幌）2005. 10. 13

山内敏正：「Adiponectin and AdipoRs: new frontier in a strategy for treatment of metabolic syndrome」第 26 回日本肥満学会（札幌）2005. 10. 13

門脇孝：「発生工学的手法を用いた糖尿病の分子機構の解明-オーダーメイド医療への基盤構築」第 20 回日本糖尿病動物研究会（於：東京）2006. 2. 9

門脇孝：「生活習慣病の分子機構と創薬戦略」第79回日本薬理学会年会（於：東京）2006.3.8

門脇孝：「2型糖尿病の成因と病態－最近の知見」第16回臨床内分泌代謝 Update（於：金沢）2006.3.25

門脇孝：「ピオグリタゾンの抗動脈硬化作用～基礎から臨床まで～」第70回日本循環器学会ファイアサイドセミナー（於：名古屋）2006.3.25

門脇孝：「病態とエビデンスに基づく2型糖尿病の治療戦略」第16回臨床内分泌代謝 Update ランチョンセミナー（於：金沢）2006.3.26

門脇孝：「糖尿病治療の実際的アプローチとうつの不定愁訴のマネジメント」日常診療におけるうつの不定愁訴フォーラム（於：埼玉）2006.4.6

門脇孝：「メタボリックシンドロームと検査－アディポネクチン測定の意義」第103回日本内科学会総会（於：横浜）2006.4.15

門脇孝：「食後高血糖とメタボリックシンドローム」食後高血糖フォーラム2006 in Nagoya（於：名古屋）2006.4.22

門脇孝：「病態とエビデンスに基づく2型糖尿病の治療戦略」練馬区医師会学術内科医会臨床研究会（於：東京）2006.4.25

門脇孝：「糖尿病治療の実際的アプローチとうつの不定愁訴のマネジメント」日常診療におけるうつの不定愁訴のマネジメントフォーラム（於：富山）2006.4.27

門脇孝：「D0IT3 とアディポネクチン」第2回高分子量アディポネクチン研究会（於：東京）2006.5.12

門脇孝：「アディポネクチン受容体の構造と機能及び病態における意義」Opening Remarks「メタボリックシンドロームと糖尿病－日本そして世界の取り組み－」Sankyo Diabetes Forum2006（於：東京）2006.5.13

門脇孝：「メタボリックシンドローム－病態と治療戦略」第79回日本整形外科学会学術総会（於：横浜）2006.5.19

門脇孝：「生活習慣病とアンチエイジング」第6回日本抗加齢医学会総会（於：東京）2006.5.20

門脇孝：「メタボリックシンドローム－病態と治療戦略」第79回日本内分泌学会学術総会（於：神戸）2006.5.21

門脇孝：「大血管合併症阻止に向けた 2 型糖尿病の治療戦略—D0IT3 と実際のアプローチ」第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会 ランチョンセミナー（於：東京）2006. 5. 26

門脇孝：「インスリン抵抗性改善薬の役割と戦略的アウトカム研究～わが国の糖尿病患者の予防改善のために～」第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会 イブニングセミナー（於：東京）2006. 5. 26

門脇孝：「メタボリックシンドローム—概念・診断基準と栄養管理—」病院栄養士協議会・春季研修会（於：新潟）2006. 5. 30

門脇孝：「メタボリックシンドロームの病態と分子機構—非定型抗精神薬の関与も含めて」第 8 回新潟臨床精神薬理フォーラム（於：新潟）2006. 5. 30

門脇孝：「わかりやすい糖尿病の話」第三回健康講座（於：東京）2006. 6. 3

門脇孝：「糖尿病の成因と治療に関する最近の知見」第 35 回日本内科学会北海道支部生涯教育講演会（於：札幌）2006. 6. 4

門脇孝：「ADIPONECTIN とメタボリックシンドローム・循環器疾患」新宿河田町高血圧フォーラム（於：東京）2006. 6. 8

門脇孝：「糖尿病臨床における最近の進歩」内科懇話会（於：東京）2006. 6. 16

門脇孝：「病態とエビデンスの基づく 2 型糖尿病の治療戦略」第 10 回旭川軽症糖尿病研究会（於：旭川）2006. 6. 23

門脇孝：「精神疾患と肥満・糖尿病の接点—精神科医と糖尿病・代謝医の連携に向け」ジプレキサ学術講演会（於：神戸）2006. 6. 24

門脇孝：「大血管障害の抑制を目指した 2 型糖尿病の治療戦略」足立区内科医会学術講演会（於：東京）2006. 6. 29

門脇孝：「医療・医学とヒューマニズム」㈱パル 創立 20 周年記念講演会（於：東京）2006. 6. 30

門脇孝：「メタボリックシンドロームの病態と治療へのアプローチ—心血管病の予防戦略—」第 15 回 Tokyo Bay Heart Forum（於：浦安）2006. 6. 30

門脇孝：「PPAR γ アゴニストの抗糖尿病・抗動脈硬化作用の分子メカニズム」第 33 回日本トキシコロジー学会学術年会（於：名古屋）2006. 7. 4

門脇孝：「大血管障害の抑制を目指した 2 型糖尿病の治療戦略」横浜北部糖尿病パネルディスカッション（於：横浜）2006. 7. 5

門脇孝：「メタボリックシンドロームの分子機構と治療戦略」第 38 回日本動脈硬化学会総会・学術集会（於：東京）2006. 7. 14

門脇孝：「生活習慣病の生命科学と分子創薬の展望」タンパク 3000-ゲノムネットワーク合同フォーラム（於：東京）2006. 7. 18

門脇孝：「チアゾリジン薬の糖尿病治療における役割」Stroke 学術集会（於：東京）2006. 7. 21

門脇孝：「メタボリックシンドロームと糖尿病療養指導」第 3 回西東京病態栄養研修会（於：東京）2006. 7. 23

門脇孝：「糖尿病・メタボリックシンドロームの分子機構と治療戦略」Molecular Mechanism and Treatment Strategy of Diabetes and Metabolic Syndrome 第 30 回阿蘇シンポジウム（於：熊本）2006. 7. 29

門脇孝：「脂肪細胞の神秘と生活習慣病の仕組」2006 東京大学オープンキャンパス医学部（於：東京）2006. 8. 1

門脇孝：「厚生労働省糖尿病予防対策戦略研究 (DOIT3)」第 6 回糖尿病教育資源共通機構学術集会（於：神戸）2006. 8. 5

門脇孝：「糖尿病・メタボリックシンドロームの病態と治療」和歌山県立医科大学第二内科同門会講演会（於：和歌山）2006. 8. 12

門脇孝：「病態とエビデンスに基づく 2 型糖尿病病の治療戦略～大血管症抑制を目指して～」第 5 回チアゾリジンフォーラム（於：東京）2006. 8. 23

門脇孝：「インスリン抵抗性とメタボリックシンドロームに関する最近の知見」第 30 回日本産科婦人科栄養代謝研究会（於：東京）2006. 8. 26

門脇孝：「2 型糖尿病とオーダーメイドによる経口糖尿病治療薬の選択とは」第 23 回糖尿病 Up・Date 賢島セミナー（於：賢島）2006. 8. 26

門脇孝：Novel Insulin and Adiponectin Actions on Blood Vessel and Brain^{2nd} Scientific Meeting of Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group（於：京都）2006. 8. 27

門脇孝：「メタボリックシンドロームの分子機構と予防・治療戦略」第28回日本臨床栄養学会・第27回臨床栄養協会第4回連合大会（於：東京）2006.9.1

門脇孝：「メタボリックシンドロームの病態と診断へのアプローチ—アディポネクチン測定の意義を中心に—」第46回日本臨床科学会年次学術集会（於：東京）2006.9.8

門脇孝：「話題のピーパーガンマアゴニスト（PPAR γ ）」抗加齢医学の実際2006（於：東京）2006.9.17

門脇孝：「糖尿病の合併症の管理—日常診療の質を向上させる7つのポイント—」第2回日本臨床内科医学会（於：東京）2006.9.18

門脇孝：「体質改善による糖尿病戦略5ヵ年計画の達成は如何に」第56回日本体質医学会総会（於：広島）2006.9.24

門脇孝：「ゲノム情報に基づく生活習慣病の生命科学と分子機構」
Genome-based Systems Biology and Drug Development of Lifestyle-related Diseases 日本学術振興会ゲノムテクノロジー第164委員会第3期キックオフシンポジウム（於：東京）2006.9.26

門脇孝：「糖尿病・メタボリックシンドロームの病態と治療戦略」～J-DOIT3の重要性～Expert Meeting in Kanagawa（於：横浜）2006.9.27

門脇孝：「糖尿病患者の合併症阻止に向けた治療戦略—メタボリックシンドロームと食後高血糖の観点から」第41回糖尿病学の進歩（於：北海道）2006.9.29

門脇孝：組織的な糖尿病対策の現状第41回糖尿病学の進歩（於：北海道）○2006.9.30

門脇孝：「メタボリックシンドローム・新しい概念とその対策」第6回「最新医学と明日の医療を語る会」（於：栃木）2006.9.30

門脇孝「生活習慣病の分子標的と創薬戦略」「オミックス医療が拓く未来2006」（於：横浜）2006.10.3

門脇孝「大血管症抑制を目標とした2型糖尿病治療戦略」第8回城北糖尿病治療研究会（於：東京）2006.10.11

門脇孝：「メタボリックシンドロームの病態と治療戦略」第8回日本骨粗鬆症学会 特別講演（於：東京）2006.10.12

門脇孝：「糖尿病患者の PAD について～ADA 合意文書をふまえて～」第 4 回 Gunma Forum on Diabetic Complications 講演会（於：群馬）2006.10.12

門脇孝「メタボリックシンドロームの病態と治療戦略」岩手生活習慣病フォーラム 2006（於：岩手）2006.10.24

坂本健太郎：「 $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬は Irs2 欠損マウスのレプチン抵抗性を改善する」第 9 回日本病態栄養学会年次学会集会（和歌山）2006.1.7

山内敏正：「アディポネクチン」第 35 回日本心脈管作動物質学会（栃木）2006.2.18

山内敏正：「アディポネクチン・アディポネクチン受容体の生理的意義」第 83 回日本生理学会大会（群馬）2006.3.29

熊谷勝義：「C57BL/6J バックグランド ES 細胞の樹立」第 53 回日本実験動物学会総会（神戸）2006.5.11

高本偉碩：「高脂肪食誘導性のインスリン抵抗性に対する膵 β 細胞過形成の分子メカニズムの解明」第 79 回日本内分泌学術集会（神戸）2006.5.19

山内敏正：「アディポネクチン・アディポネクチン受容体の病態生理的意義解明と生活習慣病診断・治療への応用」第 79 回日本内分泌学術集会（神戸）2006.5.20

山内敏正：「脂肪細胞由来の抗糖尿病・抗動脈ホルモン、アディポネクチンの受容体同定と作用メカニズム・病態生理学的意義の解明」第 49 回日本糖尿病学会（東京）2006.5.25

高本偉碩：「高脂肪食誘導性のインスリン抵抗性に対する膵 β 細胞過形成の分子メカニズムの解明」第 49 回日本糖尿病学会（東京）2006.5.26

原 一雄：「ヒト脂肪細胞を用いた新規糖尿病関連遺伝子同定の試み」第 49 回日本糖尿病学会（東京）2006.5.27

堀越桃子：「インスリン受容体遺伝子の新しいナンセンス変異による Leprechaunism の一例」第 49 回日本糖尿病学会（東京）2006.5.27

栗澤元晴：「メタボリックシンドロームの成因－インスリン抵抗性とアディポネクチン」第 5 回生体機能研究会（箱根）2006.7.15

山内敏正：「メタボリックシンドロームの分子メカニズムと治療戦略－PPAR とアディポネクチンを中心にして－」第 43 回日本臨床分子医学会学術集会（札幌）2006.7.20

窪田直人：「チアゾリジン誘導体の抗糖尿病作用におけるアディポネクチンの役割の解明」
第 27 回日本肥満学会（神戸）2006.10.27

原一雄：「メタボリックシンドロームの診断基準について」第 27 回日本肥満学会（神戸）2006.10.27

堀越桃子：「肥満・インスリン抵抗性惹起における RBP4 の役割」第 27 回日本肥満学会（神戸）2006.10.27

山内敏正：「アディポネクチン/AdipoR のメタボリックシンドローム発症における病態生理的意義」第 27 回日本肥満学会（神戸）2006.10.28

（国際会議）

門脇孝：「The Role of Adiponectin in Insulin Action and Inaction」Keystone Symposia 2002 (USA) 2002.1.14

門脇孝：「The Role of Adiponectin in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes」17th Ernest Klenk Symposium (Germany) 2002.2.18

門脇孝：「The mechanisms by which PPAR γ and CBP regulate energy homeostasis and insulin sensitivity」1st International Nuclear Receptor Meeting in Japan (京都) 2002.3.1

江藤一弘・門脇孝：「Genetic Manipulations of Fatty Acid Metabolism in β Cells are Associated with Dysregulated Insulin Secretion」3rd servier-IGIS Symposium (France) 2002.3.21

山内敏正：「Osmotin, that is a Ligand for the Yeast Homolog of AdipoR, Activates AMP kinase Via AdipoR in Myocytes」Purdue University 講演会 (USA) 2005.6.9

Takashi Kadowaki: The mechanisms by which PPAR γ , CBP and adiponectin regulate energy homeostasis and insulin sensitivity—Emerging molecular targets for anti-obesity and anti-diabetes drugs. MDO Parallel (於：札幌) 2002.7.23

門脇孝：「Role of Adiponectin in Insulin Action and Inaction」Asia-Ocean Congress of Endocrinology (Taiwan) 2002.9.23

Takashi Kadowaki: The Molecular Mechanism of PPAR γ agonist in the Amelioration of Insulin Resistance and Atherosclerosis. International Congress on Hormonal steroids and Hormons and Cancer (Fukuoka, Japan) 2002.10.22

寺内康夫：「Requirement of Glucokinase for Compensatory β -Cell Hyperplasia in Response to High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance」第 62 回アメリカ糖尿病学会学術集会 (USA) 2002. 6. 14

原一雄：「A genetic variation in the PGC-1 gene is associated with insulin resistance and type 2 diabetes」第 62 回アメリカ糖尿病学会学術集会 (USA) 2002. 6. 14

戸辺一之：「Both Insulin Signaling Defect in Liver and Leptin Resistance in Hypothalamus Contribute to the Development of Insulin Resistance in IRS-2 Deficient Mice」第 62 回アメリカ糖尿病学会学術集会 (USA) 2002. 6. 17

Takashi Kadowaki: The Roles of PPARs in the Regulation of Insulin Sensitivity and Atherosclerosis. Keystone Symposia (Keystone, USA) 2003. 2. 6

Takashi Kadowaki: Plenary Lectures. Second International Symposium on PPARs (Frolence, Italy) 2003. 3. 19

Takashi Kadowaki: Mechanism of Adiponectin Action in the Regulation of Glucose and Lipid Metabolism. 19th Ernst Klenk Symposium (Colongne, Germany) 2003. 7. 7

Takashi Kadowaki: Adiponectin, insulin resistance and diabetes. IDF-GD Lille meeting "GENOMICS OF DIABETES AND ASSOCIATED DISEASES IN THE POST GENOME ERA" (Lille, France) 2003. 8. 24

Takashi Kadowaki: Transgenic Animal Models of Type 2 Diabetes. 18th INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION CONGRESS (Paris, France) 2003. 8. 28

Takashi Kadowaki: Mouse Molecular Genetics in the Analysis of Obesity and Diabetes. Mouse Molecular Genetics Conference 2003 (Heidelberg, Germany) 2003. 9. 7

Takashi Kadowaki: Adiponectin and Metabolic Syndrome. The XIIIth International Symposium on Atherosclerosis (Tokyo, Japan) 2003. 10. 5

Takashi Kadowaki: The mechanisms by which PPAR γ and CBP regulate energy homeostasis and insulin sensitivity — Emerging molecular targets for anti-obesity and anti-diabetes drugs. International symposium: Adiposience and New Strategy for Obesity Treatment (Kyoto, Japan) 2003. 10. 5

Takashi Kadowaki: What Genetic Knockouts Have Taught Us?. 2003 Hot Topics in

Endocrinology “The Role of Nuclear Receptors in Cardiovascular” (San Diego, USA)
2003.10.9

Takashi Kadowaki: Transgenic Animal Models of Type 2 Diabetes. Annual Autumn Symposium
of Korean Endocrine Society (Busan, Korea) 2003.11.1

Takashi Kadowaki: Molecular Mechanism of Type 2 Diabetes. 5th Symposium on Molecular
Diabetology in Asia (Kyoto, Japan) 2003.12.13

Takashi Kadowaki: Adiponectin Receptors: Structure, Function and Signal Transduction
Mechanism. Keystone Symposia (Alberta, Canada) 2004.3.5

Takashi Kadowaki: Adiponectin. “Days of Molecular Medicine” 2004 (Hinxton, UK)
2004.3.19

Takashi Kadowaki: The role of PPARs and adiponectin in the regulation of obesity,
diabetes and atherosclerosis. 第3回核内レセプター国際会議（於：大阪）2004.4.17

Takashi Kadowaki: Pathophysiological Roles of Adiponectin Receptors and Signal
Transduction Mechanisms. ADA 64th Scientific Sessions (Florida, USA) 2004.6.8

Takashi Kadowaki: Adipocyte biology and metabolic/cardiovascular diseases.
International Satellite Symposium “New Horizon in Endocrinology and Metabolism”（於：
京都大学芝蘭会館）2004.6.27

Takashi Kadowaki: Mouse Molecular Genetics in the Analysis of Insulin Resistance and
Diabetes. 12th International Congress of Endocrinology (Lisbon, Portugal) 2004.9.1

Takashi Kadowaki: The role of adiponectin in insulin resistance – new frontiers in
diabetes therapy. 40th EASD Annual Meeting (Munich, Germany) 2004.9.5

Takashi Kadowaki: Molecular Mechanism of Insulin Resistance – The Role of Adiponectin.
AAPES Biennial Scientific Meeting in Kobe (Kobe, Japan) 2004.9.25

Takashi Kadowaki: The Role and Molecular Mechanism of Adiponectin Pathway in Insulin
Resistance and Type 2 Diabetes. IX Symposium on Insulin Receptors and Insulin Action
(Nice, France) 2004.10.16

Takashi Kadowaki: Adiponectin Receptors Metabolic Fuel Selection. Keystone Symposia
(Colorado, USA) 2005.2.1

Takashi Kadowaki: PPARs in Diabetes and the Metabolic Syndrome. 3rd International Symposium on “PPARs” (Monte Carlo, Monaco) 2005.3.21

Takashi Kadowaki: Molecular Bases of Energy Balance and Fuel Partitioning. 12th International Congress of Physiological Sciences (San Diego, USA) 2005.4.1

Takashi Kadowaki: Metabolic Disease. Keystone Symposia (Vancouver, Canada) 2005.4.14

Takashi Kadowaki: Regional Fat Accumulation and Atrophy: Deregulation of Adiponectin Pathway as a Central Player. 14th European Congress on Obesity (Paris, France) 2005.6.4

Takashi Kadowaki: PPAR-gamma, Adiponectin, and the Metabolic Syndrome. Endocrine Society Meeting 2005 (San Diego, USA) 2005.6.6

Takashi Kadowaki: Genetic of Type 2 Diabetes in Asia Pacific Region. 6th International Diabetes Federation Western Pacific region Congress (Bangkok, Thailand) 2005.10.25

門脇孝 : Metabolic Syndrome — molecular mechanism and treatment strategy. The 2nd International Symposium ~Signal Transduction and Metabolic Disorders~ (於 : 仙台) 2005.11.17

Takashi Kadowaki: Adiponectin Secretion and Energy Homeostasis. Keystone Symposium on Diabetes Mellitus and the Control of Cellular Energy Metabolism (Vancouver, USA) 2006.1.25

Takashi Kadowaki: Role of adiponectin in the regulation of glucose metabolism and insulin secretion. The 7th Servier-IGIS Symposium (St. Jean-Cap-Ferrat, France) 2006.3.31

Takashi Kadowaki: Role of adipokines in obesity-linked insulin resistance, metabolic syndrome and atherosclerosis. XIV International Symposium on Atherosclerosis (the Fiera di Rome) 2006.6.19

Takashi Kadowaki, Naoto Kubota, Tetsuya Kubota, Toshimasa Yamauchi : Adiponectin-induced modulation of AMPK activity in peripheral tissues and brain — their physiological and pathophysiological roles—. FASEB Summer Research Conference entitled “AMPK: Impact on Mammalian Metabolism and Disease” (Snowmass) 2006.8.14

Takashi Kadowaki: Adiponectin—New Insights in the pathogenesis. 10th International Congress on Obesity, Sydney “State of the Art” Lecture (Sydney) 2006.9.4

Takashi Kadowaki: Novel genetics of common metabolic traits in animal models: any implications for human studies?. Genomic of Hyperglycaemia (Elsinore, Denmark) 2006.9.12

Novartis Foundation Symposium

Takashi Kadowaki: Adiponectin and adiponectin receptors in obesity-linked insulin resistance. FATTY ACID AND LIPOTOMICITY IN OBESITY AND DIABETES (Beijing, China) 2006.10.19

Takashi Kadowaki: Adiponectin and adiponectin receptors in obesity-linked insulin resistance. An Open Meeting on FATTY ACID AND LIPOTOMICITY IN OBESITY AND DIABETES (Beijing, China) 2006.10.20

坂本健太郎: 「Both Insulin Signaling Defects in the Liver and Obesity Contribute to Insulin Resistance in Irs2^{sup}-/-^{sup}Mice」 第 64 回アメリカ糖尿病学会学術集会 (USA) 2004.6.6

山内敏正: 「Targeted disruption of adipor1 and R2 adcoagated adiponectin binding and impaired AMP kinase and PPARalpha activation, leading to diabetes」 第 66 回アメリカ糖尿病学会 (Washington, D. C. USA) 2006.6.9

ポスター発表

(国内会議)

窪田直人: 「アディポネクチンは抗インスリン抵抗作用と抗動脈硬化作用を有する」 第 17 回日本糖尿病合併症学会 (東京) 2002.10.12

山内敏正: 「アディポネクチン受容体 AdipoR1・R2 の生理的・病態生理学的意義の解明」 第 102 回日本内科学会 (大阪) 2003.4.7

羽田裕亮: 「ヒト血中アディポネクチンの多量体の精製と各フォームの活性」 第 42 回日本臨床分子医学会学術集会 (京都) 2003.7.22

高本偉碩: 「Gck、IRS-2 は高脂肪食下での膵β細胞過形成に重要である」 第 42 回日本臨床分子医学会学術集会 (京都) 2005.7.22

羽田裕亮: 「Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) α Activation Increases Adiponectin Receptors and Reduces Obesity-Related Inflammation in Adipose Tissue: Comparison of Activation of PPAR α, PPAR γ and Their Combination」 第 10 回アディポサイエンス研究会シンポジウム (大阪) 2005.8.19

栗澤元晴：「Regulation of Hepatic Glucose and Lipid Metabolism by Adiponectin」
第10回アディポサイエンス研究会シンポジウム(大阪)2005.8.19

窪田直人：「チアゾリジン誘導体の抗糖尿病作用におけるアディポネクチンの役割の解明」
第9回日本病態栄養学会年次学会集会（和歌山）2006.1.6

高本偉碩：「The Molecular Mechanism of Compensatory β -cell Hyperplasia in Response to High-Fat-Diet-Induced inslin Resistance.」第11回アディポサイエンス研究会シンポジウム（大阪）2006.8.19

（国際会議）

窪田直人：「Insulen Resistance in Heterozygous Adiponectin-Deficient Mice」第62回アメリカ糖尿病学会学術集会（USA）2002.6.14

鈴木亮：「Increased Expression of SREBP-1 and DGAT-2 Genes in Enlarging White Adipose Tissue in IRS-2 Deficient Mice」第62回アメリカ糖尿病学会学術集会（USA）2002.6.15

脇裕典：「Purification of Globular Form of Adiponectin in Human Serum and Its Potential Role in Insulin Sensitibity」第62回アメリカ糖尿病学会学術集会（USA）2002.6.17

山内敏正：「Sdiponectin/Leptin-Dependent and Independent Pathway Regulating Insulin in Sensitibity and Body Weight」第62回アメリカ糖尿病学会学術集会（USA）2002.6.17

江藤一弘：「Diabetes Mellitus Due to Blunted Insulin Secretary Response to Glucose in Transgenic Mice Overexpressing SREBP1c in Pancreatic β Cells」第62回アメリカ糖尿病学会学術集会（USA）2002.6.17

寺内康夫：「Roles of glucokinase and PPAR in the regulation of insulin secretion and β -cell mass on a high-fat diet」Keystone Symposia (USA) 2003.1.22

鈴木亮：「IRS-2-/-mice are resistant to both ceripherally and peripherally administered leptin」Keystone Symposia (USA) 2003.1.22

山内敏正：「Adiponectin/leptin-dependent and-independent pathways rethways regulating insulin Sensitivity and body weight」Keyston Symposia (USA) 2003.1.21

脇裕典：「Impared Multimerization of Human Adiponectin Mutants Associated with Diabetes」Keyston Symposia (USA) 2003.2.4-9

江藤一弘：「Glucose Metabolism and Insulin Secretion-Insights Gained with Genetically Manipulated Models」Seminar for the Hormone research Center, University of California (USA) 2003. 3. 18

古渡礼恵：「Disorganized Islets with Reduced β -cell Area and Cyclin D Expression in Irs1/Irs2 Double Knockout E 18.5 Embryos」第 64 回アメリカ糖尿病学会学術集会 (USA) 2004. 6. 4-8

鈴木亮：「Rab3 and SNAP25 in Islets Are Increased in Insulin-resistant Irs2^{-/-}Mice and Markedly Decreased in Severely-hyperglycemic Irs2^{-/-}Mice on a High Fat Diet」第 64 回アメリカ糖尿病学会学術集会 (USA) 2004. 6. 5-7

窪田直人：「Adiponectin Negatively Regulates Leptin Sensitivity」第 64 回アメリカ糖尿病学会 (USA) 2004. 6. 4-8

窪田直人：「IRS-2 Plays a Crucial Role in the Regulation of β cell Mass and Leptin Sensitivity-Generation of Tissue Specific IRS2 Knockout Mice」第 64 回アメリカ糖尿病学会 (USA) 2004. 6. 6

山内敏正：「Pathophysiological roles of adiponectin receptors AdipoRs」Keystone Symposia (USA) 2004. 1. 28-2. 1

山内敏正：「Pathophysiological Roles of Adiponectin Receptors AdipoRs」第 65 回アメリカ糖尿病学会 (USA) 2004. 6. 10-13

栗澤元晴：「Regulation of Hepatic Glucose and Lipid Metabolism by Adiponectin」第 65 回アメリカ糖尿病学会 (USA) 2005. 6. 11-13

堀越桃子：「Polymorphisms in AMPK α 2 Subunit Gene Confer Susceptibility to Type 2 Diabetes and Insulin Resistance」第 65 回アメリカ糖尿病学会 (USA) 2005. 6. 11-13

高本偉碩：「Adiponectin Negatively Regulates Leptin Sensitivity」第 65 回アメリカ糖尿病学会 (USA) 2005. 6. 11-12

羽田裕亮：「Novel Mechanisms by Which Dual Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) α and PPAR γ Ameliorates Insulin Resistance Associated With Fat Inflammation」第 65 回アメリカ糖尿病学会 (USA) 2005. 6. 11-14

山内敏正：「Pathophysiological roles of adiponectin receptors AdipoRs」Keystone Symposia (Canada) 2006. 1. 22

窪田直人:「PIOGLITAZONE AMELIORATES INSULIN RESISTANCE AND DIABETES BY BOTH ADIPONECTIN
DEPENDENT AND INDEPENDENT PATHWAY」第66回アメリカ糖尿病学会 (Washington, D.C. USA)
2006.6.9

(3) 特許出願（国内 4 件、海外 3 件）

① 国内

発明者：門脇孝、山内敏正、尾池雄一、加門淳司、脇裕典、永井良三、木村哲、山村研一

発明の名称：肥満及び／又は糖尿病を抑制する新規経路

出願番号：2002-091410

出願日：2002 年 3 月 28 日

発明者：門脇孝、寺内康夫、米田嘉重郎

発明の名称：膵β細胞形成促進剤

出願番号：2002-172294

出願日：2002 年 6 月 13 日

発明者：門脇孝、山内敏正、加門淳司

発明の名称：AMP 活性化プロテインキナーゼ活性化剤

出願番号：2002-174403

出願日：2002 年 6 月 14 日

発明者：原一雄、門脇孝、フィリップフロージェル、永井良三、木村哲

発明の名称：2 型糖尿病の診断又は検査方法

出願番号：2002-207803

出願日：2002 年 7 月 17 日

②海外

発明者：門脇孝、窪田直人、寺内康夫、山内敏正、野田哲生

発明の名称：アディポネクチン遺伝子欠損非ヒト動物

出願番号：2002-151045

出願日：2002 年 5 月 24 日

発明者：門脇孝、山内敏正、窪田直人、寺内康夫、窪田哲也、野田哲生

発明の名称：動脈硬化症予防治療剤

出願番号：2004-506843

出願日：2002年5月24日

発明者：門脇孝、山内敏正、加門淳司、脇裕典、永井良三、木村哲、富田基郎

発明の名称：インスリン抵抗性改善剤

出願番号：2003-563583

出願日：2004年6月14日

(他3件)

発明者：門脇孝、窪田直人、矢野互、寺内康夫

発明の名称：Adiponectin Negatively Regulates Leptin Sensitivity

出願人：門脇孝、窪田直人、矢野互、寺内康夫

出願日：2004/08/20

発明者：門脇孝、岡本昌之、江藤一弘、今泉美香、永松信哉

発明の名称：アディポネクチンのインスリン分泌改善作用

出願人：三和化学、門脇孝

出願日：2004/04/14

発明者：門脇孝、山内敏正、Ray Bressan Meena Narsimhan

発明の名称：A Homolog of Human Adiponectin Receptor Controls Osmotin-induced Apoptosis in Yeast

出願人：東京大学、Purdue 大学

出願日：2004/9/28

(4) 受賞等

① 受賞

平成14年10月31日、持田記念学術賞、「糖尿病の遺伝素因と分子機構の解明とそれに立脚した根本的治療法の開発」持田記念医学薬学振興(財)、(受賞者氏名：門脇 孝)

平成 16 年 5 月 13 日、日本糖尿病学会学会賞（ハーゲドーン賞）、「2 型糖尿病の遺伝因子と分子機構」日本糖尿病学会、（受賞者氏名：門脇 孝）

平成 16 年 12 月 23 日、高峰記念三共賞、「2 型糖尿病の分子機構の解明」財団法人三共生命科学研究振興財団、（受賞者氏名：門脇 孝）

平成 17 年 4 月 7 日、研究奨励賞、「アディポネクチン受容体 AdipoR1・R2 の生理的・病態生理学的意義の解明」認定内科専門医会（受賞者氏名：山内敏正）

平成 17 年 10 月 13 日、学術奨励賞、「Adiponectin and AdipoRs: new frontier in a strategy for treatment of metabolic syndrome」第 26 回日本肥満学会（受賞者氏名：山内敏正）

平成 17 年 7 月 2 日、若手研究奨励賞、「肝臓の糖・脂質代謝における IRS-1・IRS-2 の役割の解明－臓器特異的遺伝子改変マウスを用いて－」第 78 回日本内分泌学会学術総会（受賞者氏名：高本偉碩）

平成 17 年 7 月 22 日、学術奨励賞、「Gck, IRS-2 は高脂肪食下での膵β細胞過形成に重要である」第 42 回日本臨床分子医学会学術集会（受賞者氏名：高本偉碩）

平成 18 年 5 月 29 日、若手研究奨励賞（YIA）、「高脂肪食誘導性のインスリン抵抗性に対する膵β細胞過形成の分子メカニズムの解明」第 79 回日本内分泌学術集会（受賞者氏名：高本偉碩）

平成 18 年 5 月 29 日、リリー賞、「」第 49 回日本糖尿病学会（受賞者氏名：山内敏正）

② 新聞報道

2001 年 12 月 4 日掲載、日本経済新聞、「糖尿病④遺伝」

2002 年 2 月 1 日掲載、読売新聞、「肥満制御の遺伝子発見」

2002 年 5 月 27 日掲載、西日本新聞、「糖尿病への効果確認」

2002 年 5 月 27 日掲載、四国新聞、「糖尿病抑制ホルモン」

2002 年 5 月 27 日掲載、京都新聞、「糖尿病抑えるホルモン」

2002年10月7日掲載、日本経済新聞、「酵素活性化させ糖尿病抑制ホルモン作用を解明」
2002年10月7日掲載、朝日新聞、「脂肪燃焼、運動なしに注射で」
2002年10月7日掲載、読売新聞、「運動しなくても脂肪燃焼」
2002年10月7日掲載、茨城新聞、「酵素活性化し糖尿病抑制」
2002年10月7日掲載、信濃毎日新聞、「糖尿病・肥満抑えるホルモン」
2002年10月7日掲載、琉球新報、「酵素活性化で糖尿病抑制」
2002年10月7日掲載、中央新報、「酵素活性化し抑制」
2002年10月7日掲載、東亜日報、「糖尿病や肥満抑えるホルモン解明に成功」
2003年1月2日掲載、Medical Tribune誌、「ゲノム時代の生活習慣病診療」
2003年5月1日掲載、Medical Tribune誌、「脂肪細胞研究と遺伝子解析が病態解明に貢献」
2003年6月12日掲載、毎日新聞、「糖尿病飲んで治す薬ができる？」
2003年6月12日掲載、朝日新聞、「開発のカギ細胞構造を発見」
2003年6月12日掲載、日刊工業新聞、「糖尿病などの抑制ホルモン受容体の特定に成功」
2003年6月12日掲載、河北新報、「糖尿病抑制のホルモン受容体を発特定」
2003年6月12日掲載、北日本新聞、「受容体を初めて特定」
2003年6月12日掲載、日経バイオテクニクス、「東大、アディポネクチン受容体を同定、受容体活性化させる薬剤の探索にも着手」
2003年6月12日掲載、高知新聞、「肥満抑える受容体特定」
2003年6月15日掲載、デーリー東北、「ホルモンの受容体特定」
2003年6月19日掲載、東京スポーツ、「糖尿病治療薬開発へ一歩前進」
2003年7月29日掲載、産経新聞、「40年で10倍！激増する糖尿病の謎」
2003年9月24日掲載、読売新聞、「糖尿病のより正しい予防とケアのために」
2004年9月20日掲載、朝日新聞、「増加する糖尿病の最新対処法」
2005年10月26日掲載、中国新聞、「リスク高める内臓脂肪」
2005年12月25日掲載、日本経済新聞、「代謝症候群研究に成果」
2006年4月28日掲載、日本経済新聞、「血中の善玉物質で判別」
2006年5月22日掲載、日本経済新聞、「内臓脂肪にはまず生活改善」
2006年6月5日掲載、朝日新聞、「最適は診断求めて」
2006年6月24日掲載、日本医事新報、「メタボリックシンドローム妥当な診断基準とは」

③その他

(5) その他特記事項

特になし

7 結び

[1] A. 脂肪細胞分化・肥大のメカニズム解明

脂肪細胞分化のメカニズムとして主調節因子 PPAR γ の発現を誘導する KLF (Kruppel-like factors) 5, 15 を同定し、当初とは異なる大きな展開があった。研究の目標であった IRS-1/IRS-2 の役割解明、SREBP1c の役割やその活性化のメカニズムとしての S1P の重要性を示している。脂肪細胞肥大のメカニズムについては CBP ヘテロ欠損マウスを用いた解析から、いくつかの候補分子の同定に成功しており、研究計画は達成されていると言える。

[1] B. 脂肪細胞の形質転換が生活習慣病を起こすメカニズム解明

(1) アディポネクチン受容体の単離・同定・機能解析：脂肪細胞の形質転換による生活習慣病惹起の鍵分子アディポネクチン (Nat. Med., 7, 941, 2001(引用回数 972 回); Nat. Med., 8, 1288, 2002(引用回数 538 回)) の 2 種類の受容体を世界に先駆けて同定した Nature 423, 762, 2003(引用回数 398 回)。更に RNAi を利用したアディポネクチン受容体のノックダウンによって本受容体の機能について速やかに重要な知見を得ることができた。また、遺伝子改変動物の作製を完了し、表現型の解析により、生体内において AdipoR がアディポネクチンの結合・作用に必須の受容体であり、糖・脂質代謝に重要な役割を果たすという極めてインパクトの大きい証明している。このように当初の研究計画から見ても予想を超えた成果が得られており、極めて達成度が高いと考えられる。

(2) アディポネクチン作用の全面的解明：アディポネクチン欠損マウスの表現型の解析によってアディポネクチンが starvation hormone であることを世界で初めて明らかにし、当初の研究計画では想定されなかった新たな展開が期待される。

[1] C. 脂肪細胞肥大による形質転換のメカニズム解明

脂肪細胞肥大によってアディポネクチンの転写が抑制されるメカニズムについて、鍵分子の同定に成功し、さらに遺伝子欠損マウスの表現型を解析し、生体内においてアディポネクチンの発現に重要な役割を果たすことを証明している。さらにアディポネクチン

ンの肥満に伴う低下に関わるのみならず、「脂肪細胞の形質転換＝善玉アディポカインの低下と悪玉アディポカインの増加」を統一的に制御する転写因子であるという知見を欠損マウスの解析から得つつあり、今後の展開が極めて期待出来ると考えられ、研究計画は完全に達成されたと考えられる。

[2] 脂肪細胞の形質転換によるメタボリックシンドロームの制御：アディポネクチン受容体作動薬の開発で、受容体の立体構造解析からアゴニストの候補分子オスモチンを新規に同定することに成功しており、当初の予想をはるかに超える大きな展開があった。今後、創薬や機能性食品の開発において、極めて重要な新たな展開を見せることが期待出来る。研究の目標であった脂肪細胞の肥大化・形質転換の制御は PPAR γ の部分的阻害剤によって達成出来ることを示し、形質転換した肥大化脂肪細胞の除去は RXR アゴニストで達成出来ることを示した。さらに、新規 IKK β 阻害剤が、骨格筋や肝臓に直接作用してインスリン抵抗性を改善させるのみならず、脂肪組織に作用して形質転換を制御して善玉アディポカインであるアディポネクチンの血中レベルを増加させることを示した。高活性型のアディポネクチンを増加させる方法、AdipoRを増加させる方法も見出しており、目標は完全に達成されている。



東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科