

平成 30 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04853

研究課題名(和文) アディポネクチンの新たな作用発現・濃度調節機構とFavine作用機序の解明

研究課題名(英文) Novel effects and regulatory mechanisms of adiponectin, and favine

研究代表者

下村 伊一郎 (SHIMOMURA, Iichiro)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60346145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：アディポネクチンはT-カドヘリンを介して血管傷害部位に集積し、抗動脈硬化作用を発揮すること、アディポネクチンはT-カドヘリンの特定の部位に高い結合性を有することを示した。アディポネクチンはT-カドヘリンを介してエクソソーム産生を亢進させる新たな作用を見いだした。GPI-PLDは肝DAG量を正に制御する重要な酵素であり、糖尿病状態では発現亢進することから、新たな治療ターゲットとなる可能性がある。Favineは脂肪細胞の脂肪細胞分化と脂肪合成を正に制御することを示した。Favineは血管における炎症作用にも関与することが示唆される。

研究成果の概要(英文)：Adiponectin accumulated onto the damaged vascular area such as atherosclerotic lesion and exhibited anti-atherosclerotic effect through T-cadherin. Adiponectin has been shown to bind a specific region of T-cadherin with a high affinity. Moreover, present study discovered a novel insight that adiponectin enhances exosome production via T-cadherin, suggesting the adiponectin/T-cadherin system plays a beneficial and protective role against cellular damages. We herein showed that GPI-PLD was a significant enzyme increasing hepatic DAG, finally causing insulin resistance, and hepatic GPI-PLD was increased in a diabetic condition. Our results suggest that GPI-PLD is a novel therapeutic target for diabetes. We showed that Favine promoted adipocyte differentiation and lipid accumulation in adipocytes. We further described the possibility that Favine modulated inflammation in vessels.

研究分野：代謝学

キーワード：アディポネクチン T-カドヘリン GPI-PLD Favine 動脈硬化 脂肪肝

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、脂肪組織が内分泌臓器であるアディポサイトカイン概念を提唱し (Nat Med 1996, BBRC 1997) ヒト脂肪組織よりアディポネクチンを発見した (BBRC 1996)。肥満時の「低アディポネクチン血症」が、糖尿病、脂質異常、高血圧、動脈硬化、CKD、NASH、心線維化、癌、COPD、炎症性腸疾患、膵炎、関節リウマチといった慢性臓器障害に関わることを示してきた (Nat Med 2002, JBC 2002, Circulation 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2011, Gastroenterology 2003, 2004, 2006, Hypertension 2006, ATVB 2007, 2008, 2011, AJP 2008, Diabetes Care 2007, 2009, 2010)。アディポネクチンは様々な臓器保護作用を発揮するが、通常の内分泌因子に比し $10^3 \sim 10^6$ 倍の高濃度で血中に存在する意義はいまだ不明である。

Favine は脂肪組織 / 血管に発現する分泌因子として、研究代表者らが同定した (Kobayashi S, et al. BBRC 2010)。脂肪組織で摂食や肥満、インスリン、チアゾリジン誘導体によって発現制御される。Favine の生体における意義は不明である。

2. 研究の目的

本研究では、アディポネクチンが通常の内分泌因子とは全く異なる機構でその組織保護作用を発揮することを検証する。アディポネクチンが、GPI アンカー蛋白・T-カドヘリンに結合し組織への接着を介して保護効果を発揮すること、正常・障害組織で発現提示するT-カドヘリン量を正に制御すること、その機序に新たに発見した血中カドヘリン切断酵素 GPI-PLD が関与することを示す。内臓脂肪蓄積で見られる慢性多臓器障害への T-カドヘリン、GPI-PLD の治療標的としての意義を明らかにする。さらに研究代表者らが同定した脂肪・血管由来分泌因子 Favine の脂肪細胞分化・脂肪合成促進機構を、受容体探索を含めて検討し、肥満症病態への治療的意義を明らかにする。

(1) アディポネクチン/T-カドヘリン ポジティブループによるアディポネクチン組織集積と臓器保護機構の解明

研究代表者らは免疫電顕にて、定常状態の血管内皮にアディポネクチン蛋白が接着し (Mori T, et al. Sci Rep 2014) さらに、動脈硬化部位で、内皮、内膜で増殖した合成型血管平滑筋細胞、そして血管内皮に接着する単球表面にもアディポネクチン蛋白が接着集積していることを見いだした。また、肥満脂肪組織では SVF 画分にアディポネクチンが集積していた (Nakatsuji H, et al. Metabolism 2014)。すなわち、アディポネクチンは病態に応じてその局在を変化させ防御機能を発揮すると考えられる。一方、T-カドヘリンは、アディポネクチン受容体として同定された (Hug C, et al. PNAS 2004)。我々は、アディポネクチンとT-カドヘリン蛋白の

組織分布が完全に一致することを見だし、また T-カドヘリン欠損マウスでは血中アディポネクチン濃度が約 3 倍に著増していたことより、アディポネクチンの組織集積・血中濃度決定に T-カドヘリンが大きな役割を果たすと考えている (Matsuda K, et al. Endocrinology)。

さらに、アディポネクチン欠損マウスにおいてT-カドヘリン蛋白発現が著減し、アディポネクチン補充で上昇した。すなわち、アディポネクチンが結合蛋白 T-カドヘリンを正に制御し、アディポネクチンの多彩な臓器保護作用が T-カドヘリンとのポジティブループで達成される可能性があり、その点を解明する。

(2) 血中アディポネクチン濃度を規定する GPI-PLD の発見と制御機構、病態治療学的意義の解明

T-カドヘリンは、GPI (glycosylphosphatidylinositol) アンカー蛋白である。また、GPI-アンカー蛋白を切断する酵素 GPI-specific phospholipase D (GPI-PLD) が生体内 / 血液中に存在する (Scallan BJ et al. Science 1991)。私達は、GPI-PLD と同様の作用を有する GPI-アンカー蛋白切断酵素 PI-PLC (Phosphatidylinositol-specific phospholipase C) をマウスに投与すると、速やかに血中アディポネクチン濃度が上昇することを見いだした (Matsuda K, et al. Endocrinology)。すなわち、組織集積したアディポネクチンが T-カドヘリンの切断により血中へ放出されると考えられる。従って、内因性 GPI-PLD は、組織と血中のアディポネクチン量を規定すると予想される。さらに、血中 GPI-PLD レベルは、アディポネクチン欠損マウスで上昇、アディポネクチン補充により低下していた (Matsuda K, et al. Endocrinology)。アディポネクチンの臓器保護作用を考え合わせると、組織局所でのアディポネクチン濃度を規定する GPI-PLD は種々の臓器障害・代謝病に関わる血中因子である可能性が高い。本検討では、GPI-PLD の生理病態的意義、治療標的としての意義を明らかにする。

(3) 脂肪血管由来分泌因子 Favine の脂肪細胞分化/脂肪合成促進作用の発見とその機序の解明

Favine は動脈・脂肪組織で高発現し、脂肪組織で摂食・肥満により発現変化する。KO マウスは、体重・脂肪重量が低下し、脂肪細胞は小型化した。脂肪組織では脂肪合成酵素 FAS, ACC, DGAT2 の発現低下が示唆された。前駆脂肪細胞から脂肪細胞への分化誘導は抑制され、脂肪蓄積は抑制する可能性が示唆された。以上より、Favine は脂肪細胞由来の脂肪細胞分化・脂肪合成促進作用を有する前例のないアディポサイトカインと考えられる。分泌因子であることより、受容体、受容体の下流で脂肪細胞分化・脂肪合成に関連した標的因子

が存在すると考えられる。また、Favine 発現量が肥満脂肪組織で増加することより、病的な肥大脂肪細胞の形成に役割を果たすことが予想される。本研究では、Favine 欠損マウス、Favine 欠損脂肪細胞および過剰発現脂肪細胞を用いて、受容体探索を含めた作用機構、肥満病態における意義の解明をおこなう。

3. 研究の方法

(1) アディポネクチン/T-カドヘリン ポジティブグループによるアディポネクチン組織集積と臓器保護機構の解明

a) アディポネクチン欠損 (Adipo-KO) T-カドヘリン欠損 (Tcad-KO) マウスよりダブル欠損 (Adipo- & Tcad-DKO) マウスを作製。アポリポプロテイン E 欠損 (ApoE-KO) マウス、Tcad-KO マウスよりダブル欠損 (Tcad- & ApoE-DKO) マウスを作製。ApoE-KO および Tcad- & ApoE-DKO マウスに高コレステロール食を負荷、動脈硬化を評価する。また、カフによる血管内膜肥厚モデルを作製、差異を検討する。

b) Tcad-KO マウスの大動脈をはじめと全身臓器におけるアディポネクチン蛋白発現をウエスタンブロットング、蛍光免疫染色にて検討。Tcad-KO マウスにアンジオテンシン II を持続投与し心筋線維化モデル作製、その重症度を WT と比較検討。Tcad-KO マウスに高脂肪高シヨ糖 (HF/HS) 食を負荷し、インスリン抵抗性および耐糖能を評価する。

c) 血管内皮細胞など T-カドヘリンが高発現している細胞において、アディポネクチンが T-カドヘリンを介して、どのような機構で細胞保護作用を発揮するのかを遺伝子工学および分子生物学的手法を駆使して明らかにする。

(2) 血中アディポネクチン濃度を規定する GPI-PLD の発見と制御機構、病態治療学的意義の解明

a) *in vitro* での検討。GPI-PLD 発現プラスミドを、HUVEC など T-カドヘリン発現細胞に導入。GPI-PLD 過剰発現での、T-カドヘリン発現、アディポネクチンの細胞接着を調べる。

b) *in vivo* での検討。GPI-PLD 欠損 (GP-KO) マウスや GPI-PLD 発現アデノウイルス (Ad-GPI-PLD) を作製する。これらマウス組織における T-カドヘリン発現、アディポネクチン接着、血中アディポネクチン濃度を検討するとともに、耐糖能や動脈硬化など表現型を解析する。

c) 病態モデル ApoE-KO、*db/db*、*ob/ob*、HF/HS 食負荷マウスにおける血中 GPI-PLD および各組織での発現レベルを検討。ヒトにおいて、動脈硬化症、糖尿病、肥満などメタボリックシンドローム症例の血液検体を集積し、血中 GPI-PLD 濃度と臨床パラメーターとの相関を解析する。

(3) 脂肪血管由来分泌因子 Favine の脂肪細胞分化/脂肪合成促進作用の発見とその機序の解明

a) 分子標的の同定。脂肪細胞分化の様々な

段階において、Favine を過剰発現した細胞を作成。脂肪細胞分化関連因子、FAS, ACC, DGAT2, 等の脂肪合成関連遺伝子、アディポサイトカイン発現量の変化を解析する。

b) 分泌因子としての意義と受容体同定。Favine 欠損前駆脂肪細胞は脂肪細胞への分化が障害されていた。野生型 Favine 蛋白質を含む conditioned medium または Favine の様々な変異体を含む培養上清を Favine 欠損前駆脂肪細胞へ添加することで、Favine の脂肪細胞分化作用に重要な部位を同定する。

c) 肥満病態における意義。Favine 欠損マウスは加齢による体重増加と脂肪肝が軽減した。食餌性肥満で脂肪組織 Favine の意義は不明である。Favine 欠損マウスに高脂肪高蔗糖食負荷を行い、糖脂質代謝、脂肪組織炎症、炎症性サイトカイン・アディポサイトカイン発現量を検討する。

4. 研究成果

(1) アディポネクチン/T-カドヘリン ポジティブグループによるアディポネクチン組織集積と臓器保護機構の解明

Tcad/ApoE-DKO マウスならびに、Adipo/ApoE-DKO マウスを用いて、高コレステロール食負荷を行うと、ApoE-KO マウスに比して、Tcad/ApoE-DKO マウスおよび Adipo/ApoE-DKO マウスは、大動脈内膜の Oil Red O 染色陽性面積が約 1.5~2 倍と有意に増加していた。このとき、Tcad/ApoE-DKO マウスおよび Adipo/ApoE-DKO マウスでは、動脈硬化病変部位にアディポネクチン蛋白は検出されず、さらに血中アディポネクチン濃度は、Tcad/ApoE-DKO マウスは ApoE-KO マウスに比して約 5 倍に上昇していた。また、血管平滑筋増殖モデルである頸動脈結紮実験を実施した。結果、ApoE-KO マウスに比して、Tcad/ApoE-DKO マウスおよび Adipo/ApoE-DKO マウスは、有意に新生内膜増殖が亢進していた。また、頸動脈結紮を施された ApoE-KO マウスの新生内膜増殖部位にはアディポネクチンおよび T-カドヘリンが顕著に増加していることが免疫染色にて確認された。以上の結果から、アディポネクチンは T-カドヘリンを介して、血管障害が引き起こされている動脈硬化病変ならびに新生内膜増殖部位に、集積し血管保護作用を発揮することが示された。

また、培養血管平滑筋細胞 (SMC) において、アディポネクチン/T-カドヘリンの意義を検証した。T-カドヘリンは、収縮型 SMC には発現が見られなかったが、増殖型 SMC には多く発現することを見出した。そして、増殖型 SMC にはアディポネクチンが集積し、T-カドヘリンをノックダウンするとアディポネ

クチンの集積は著明に減少した。さらに、増殖型 SMC に TNF- α を添加すると MCP-1 をはじめとする炎症惹起因子が上昇し、この上昇はアディポネクチン添加により有意に減弱した。そして、このアディポネクチンによる炎症惹起因子の低下は、T-カドヘリン・ノックダウンによりキャンセルされた。

以上の結果より、アディポネクチンは T-カドヘリンを介して、血管保護作用を発揮することを始めて実証した (Fujishima Y, et al. FASEB J 2017)。

次に、アディポネクチンと T-カドヘリンの結合に関して、T-カドヘリンの各種変異体を作製し、capture assay および BIACORE システムを用いて検討を行った。結果、T-カドヘリンの細胞外ドメイン EC1 と EC2 がアディポネクチンの結合に必須であることを明らかにした。また、T-カドヘリン EC1 と EC2 のみを発現するベクターを CHO 細胞に一過性に発現させるとアディポネクチンの結合が観察された。さらに、T-カドヘリンの細胞外ドメインがアディポネクチンとの結合を強固にする可能性を示唆する結果が得られ、他のカドヘリンとは異なる T-カドヘリンの特異性が示された。

また、scatchard plot および BIACORE システムから算出されたアディポネクチンと T-カドヘリンとの K_D 値は 1.0 nM と高い親和性で結合することが明らかになった。さらに、このような T-カドヘリンへのアディポネクチンの特異的な結合を利用して、血清中から多量かつ生理活性を有するアディポネクチンを精製する系を確立することが出来た (Fukuda S, et al. JBC 2017)。

この様に、アディポネクチンは T-カドヘリンに高い親和性で結合し、血管保護作用を発揮することが明らかになったが、T-カドヘリンは GPI-アンカー型タンパクであり、細胞内シグナル伝達機構は不明である。また、これまでアディポネクチンは多彩な臓器保護作用を発揮することが示されてきたが、その共通する分子基盤は未だ不明である。一方、GPI-アンカー型タンパクの一部は、細胞内に取り込まれ、エクソソームの構成成分として再び細胞外に放出されることが知られている。

そこで、アディポネクチン/T-カドヘリン・システムとエクソソームとの関連を検討した。血管内皮細胞において、アディポネクチンは用量依存性にエクソソーム産生を増加させ、T-カドヘリン-siRNA によりその作用は有意に抑制された。免疫電顕にてアディポネクチンはエクソソームが産生される multivesicular body に多く観察され、また細胞外に放出されたエクソソームにアディポネクチンおよび T-カドヘリンが検出された。さらに、血管内皮細胞において、アディポネクチンは、T-カドヘリン依存性にエクソソームへの飽和セラミドの排泄を亢進させた。

また、Adipo-KO および Tcad-KO マウスの血中エクソソームは、野生型マウスに比して有意に低下していた。野生型マウスにアディポネクチンを投与すると血中エクソソームが有意に上昇した。

以上、アディポネクチンは T-カドヘリンを介してエクソソームの産生・分泌を亢進させる新たな作用を見いだした。エクソソームの 1 つの作用として細胞浄化作用が知られており、本研究での知見は、アディポネクチンの多彩な臓器・細胞保護作用の一端を担っている可能性が示唆された (Obata Y, et al. JCI Insight 2018)。

(2) 血中アディポネクチン濃度を規定する GPI-PLD の発見と制御機構、病態治療学的意義の解明

GPI-PLD の組織分布を調べたところ、主に肝臓で発現していた。糖尿病モデルである *db/db* マウスおよび STZ 投与マウスでは、それぞれコントロールマウスに比して、肝臓での GPI-PLD mRNA 発現が上昇しており、また血中 GPI-PLD 濃度も有意に増加していた。また、培養肝細胞において、高グルコース状態で GPI-PLD mRNA 発現が上昇した。これらの結果より、グルコースが GPI-PLD の発現制御に重要な因子となることが考えられた。また、絶食・再摂食試験においても GPI-PLD は肝臓および血中において再摂食時に増加した。

GP-KO マウスでの肝臓において、T-カドヘリンのタンパク量が増加していた。野生型マウスの肝臓では、T-カドヘリンがほとんど検出されないことから、肝臓に高発現する GPI-PLD は、肝臓における GPI-アンカー蛋白切断酵素として機能していることが示唆された。なお、血中アディポネクチン値は GP-KO マウスおよび野生型マウス間で差は見られなかった。

野生型マウスに比して、GP-KO マウスは、通常食下でも耐糖能が良く、さらに HF/HS 食負荷でも有意に耐糖能は保持されていた。両群間で体重には明らかな差は無かったが、GP-KO マウスの肝臓の脂肪変性はごく軽度に止まっており、肝臓の中性脂肪 (TG) 含量は有意に低値であった。さらに、肝臓のインスリン抵抗性発症に重要な DAG も GP-KO マウスで有意に低値であった。実際、PKC ϵ 活性やインスリン投与下でのリン酸化 Akt で評価した肝インスリン感受性は、野生型マウスよりも GP-KO マウスで有意に良好であった。

ラット由来初代培養肝細胞において、GPI-PLD を過剰発現させると細胞内 DAG 含量が有意に上昇し、GPI-PLD をノックダウンする DAG 含量が有意に低下した。

さらに、ヒト臨床血液検体で GPI-PLD を測定したところ、血中 GPI-PLD 濃度は、ALT および TG 値と強い正の相関関係が見られた。

以上、GPI-PLD は肝 DAG 量を制御する重要な酵素であり、糖尿病状態では発現亢進する

ことから、新たな治療ターゲットとなる可能性が示唆されつつある（論文投稿中）

（3）脂肪血管由来分泌因子 Favine の脂肪細胞分化/脂肪合成促進作用の発現とその機序の解明

3T3-L1 細胞に対してアデノウイルスを用いて Favine の過剰発現を行った。分化初期からの Favine 過剰発現は分化促進、脂肪蓄積促進作用を示した。分化後での過剰発現では脂肪蓄積促進作用を示した（Kobayashi et al, JBC 2015）。恒常的に遺伝子改変を行うことおよび他の細胞種へも利用することを目的にレンチウイルスを用いて Favine 過剰発現系、発現抑制系を構築した。次に 3T3-L1 細胞へレンチウイルス感染を検討したが、感染効率が非常に低いことが明らかとなった。そこで培養脂肪細胞実験に関しては Favine 欠損マウス由来の脂肪細胞を用いて解析を行った。Favine 欠損により FAS や ACC, DGAT2 等の脂肪合成に関与する因子の発現量は低下した。脂肪細胞分化に関与する PPAR γ の発現量も低下した。一方、生体において Favine 欠損は脂肪組織の脂肪細胞分化関連遺伝子の発現は維持され、脂肪合成関連遺伝子の発現が低下した。以上の検討から、in vitro では Favine は脂肪細胞分化および脂肪合成酵素の発現を制御すること、in vivo では脂肪合成酵素の発現制御に関与することが明らかになった。Favine の作用機序の解明のため、細胞外からの Favine 投与により脂肪細胞の分化、脂肪合成が変化するか調べるために Favine 組み換え蛋白質精製を試みたが難渋した。そこで HEK 由来の Favine 含有 conditioned medium を作製し、脂肪細胞へ添加した。Favine 欠損マウス由来初代培養細胞の分化抑制の解除は認められなかった。細胞外からの Favine 投与による脂肪合成促進に関する実験は現在検討中である。各種 Favine 変異体の過剰発現によって分化促進や脂肪合成亢進作用がキャンセルされるか調べ、作用活性部位を同定する検討は現在解析中である。脂肪細胞における恒常的過剰発現や恒常的発現抑制に難渋したため血管内皮細胞での検討を並行して行うこととした。HUVEC において TNF 添加によって惹起する炎症を Favine は抑制する可能性が示唆されつつある。病態における Favine の意義に関して解明するため、Favine 欠損マウスに高脂肪高蔗糖食負荷を行った。体重増加に大きな変化を認めなかったが、炎症反応に変化がある可能性を考え、炎症の程度に関する評価を行っている。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 4 件）

Fujishima Y, Maeda N, Matsuda K,

Masuda S, Mori T, Fukuda S, Sekimoto R, Yamaoka M, Obata Y, Kita S, Nishizawa H, Funahashi T, Ranscht B, Shimomura I. Adiponectin association with T-cadherin protects against neointima proliferation and atherosclerosis. FASEB J., 査読有、Vol.31, No.4, 2017, pp.1571-1583, doi: 10.1096/fj.201601064R

Fukuda S, Kita S, Obata Y, Fujishima Y, Nagao H, Masuda S, Tanaka Y, Nishizawa H, Funahashi T, Takagi J, Maeda N, Shimomura I. The unique prodomain of T-cadherin plays a key role in adiponectin binding with the essential extracellular cadherin repeats 1 and 2. J Biol Chem., 査読有、Vol.292, No.19, 2017, pp.7840-7849.,doi:10.1074/jbc.M117.780734

Obata Y, Kita S, Koyama Y, Fukuda S, Takeda H, Takahashi M, Fujishima Y, Nagao H, Masuda S, Tanaka Y, Nakamura Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ranscht B, Izumi Y, Bamba T, Fukusaki E, Hanayama R, Shimada S, Maeda N, Shimomura I. Adiponectin/T-cadherin system enhances exosome biogenesis and decreases cellular ceramides by exosomal release. JCI Insight., 査読有、Vol.3, No.8, pii.99680, doi: 10.1172/jci.insight.99680

Kobayashi S, Fukuhara A, Otsuki M, Suganami T, Ogawa Y, Morii E, and Shimomura I. Fat/vessel-derived secretory protein (Favine)/CCDC3 is involved in lipid accumulation J. Biol. Chem. 査読有、Vol 290, No 12, 2015, pp7443-7451., doi:10.1074/jbc.M114.592493.

〔学会発表〕（計 11 件）

藤島裕也(発表者), 増田重樹, 山岡正弥, 喜多俊文, 西澤 均, 前田法一, 船橋 徹, 下村 伊一郎, T-cadherin を介したアディポネクチンの組織集積と、その血管保護作用, 第 37 回日本肥満学会, 2016 年, 東京都

増田重樹(発表者), 藤島裕也, 松田圭介, 福田士郎, 小幡佳也, 長尾博文, 田中紀實, 山岡正弥, 喜多俊文, 西澤 均, 前田法一, 船橋 徹, 下村 伊一郎, アディポネクチン結合タンパク T-cadherin 切断酵素 GPI-PLD の発現調節, 第 37 回日本肥満学会, 2016 年, 東京都

Norikazu Maeda(発表者), Iichiro

Shimomura, Significance of adiponectin accumulation in vasculature, 11th IDF-WPR Congress 2016 & 8th AASD Scientific Meeting Joint Symposium of Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group(招待講演)(国際学会), 2016年, Taiwan

小林祥子(発表者), 福原淳範, 大月道夫, 森井英一, 下村伊一郎, 脂肪組織・血管由来分泌因子 Favine の機能解析, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016年, 京都府

小林祥子(発表者), 福原淳範, 大月道夫, 森井英一, 下村伊一郎, 脂肪組織・血管由来新規分泌因子 Favine/CCDC3 の機能解析, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016年, 京都府

小林祥子(発表者), 福原淳範, 大月道夫, 森井英一, 下村伊一郎, Functional analysis on fat/vessel-derived secretory protein (Favine), 第 21 回アディポサイエンス・シンポジウム, 2016年, 大阪府

小幡佳也(発表者), 喜多俊文, 藤島裕也, 福田士郎, 長尾博文, 増田重樹, 田中紀實, 西澤 均, 前田法一, 下村伊一郎, アディポネクチンは T-カドヘリンを介してエクソソーム合成を促進し、血中エクソソーム量を正に制御する, 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 2017年, 京都府

増田重樹(発表者), 藤島裕也, 福田士郎, 田中紀實, 小幡佳也, 長尾博文, 山岡正弥, 喜多俊文, 西澤 均, 前田法一, 船橋 徹, 下村伊一郎, GPI アンカー切断酵素 GPI-PLD の機能解析, 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 2017年, 京都府

福田士郎, 喜多俊文, 増田重樹, 小幡佳也, 田中紀實, 長尾博文, 藤島裕也, 西澤 均, 船橋 徹, 前田法一, 下村伊一郎, アディポネクチンが T-カドヘリンに結合する部位と、その増加作用に関する考察, 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2017年, 愛知県

藤島裕也, 増田重樹, 喜多俊文, 西澤 均, 前田法一, 下村伊一郎, GPI アンカー切断酵素 GPI-PLD が、糖・脂質代謝に与える影響 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2017年, 愛知県

小林祥子, 福原淳範, 大月道夫, 森井英一, 下村伊一郎, 脂肪組織・血管由来分泌因子 Favine の機能解析, 第 38 回日本肥満学会, 2017年, 大阪府

〔図書〕(計 1 件)

前田法一, 下村伊一郎, 株式会社杏林舎, 糖尿病, 2016, 4

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称: エクソソーム産生促進剤
発明者: 喜多俊文、小幡佳也、前田法一、下村伊一郎
権利者:
種類: 特許
番号: 特願 2016-015081
出願年月日: 平成 28 年 1 月
国内外の別: 国内

名称: GPLD1 抑制剤を含有する、糖及び/又は脂質の代謝改善剤
発明者: 藤島裕也、増田重樹、喜多俊文、前田法一、下村伊一郎
権利者:
種類: 特許
番号: 特願 2016-200191
出願年月日: 平成 28 年 10 月
国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者
下村 伊一郎 (SHIMOMURA, Iichiro)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 60346145

(2) 研究分担者
福原 淳範 (FUKUHARA, Atsunori)
大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座
准教授
研究者番号: 00437328

前田 法一 (MAEDA, Norikazu)
大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座
准教授
研究者番号: 30506308