

平成22年5月21日現在

研究種目：基盤研究（A）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19209035
 研究課題名（和文） 摂食抑制ホルモンNesfatin-1の受容体活性化機構の解明と臨床展開

研究課題名（英文） Identification of a receptor for an anorexigenic molecule, Nesfatin-1, and its signal transduction systems

研究代表者

森 昌朋（MORI MASATOMO）
 群馬大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：80174382

研究成果の概要（和文）：脳視床下部や末梢消化管および膵臓に局在して、中枢投与でも末梢投与でも食欲抑制性に作用する Nesfatin-1 の受容体として視床下部室傍核と視索上核に存在する GPCRn を発見した。GPCRn ノックアウトマウスの視床下部では Nesfatin-1 の特異的結合が消失していた。しかし、GPCRn 恒常的発現細胞では Nesfatin-1 の結合が認められないことより、GPCRn は他の受容体と heterodimer を形成している可能性が高いことが示唆された。Nesfatin-1 刺激後の Signal transduction の一部は室傍核の Oxytocin ニューロンを介して、また末梢からの Nesfatin-1 は上行性交感神経節を経る脳基底部位孤束核を刺激し、その部位の POMC および CART を介して食欲抑制作用を惹起することが判明した。

研究成果の概要（英文）： We identified a novel receptor, G-protein coupled receptor-nesfatin (GPCRn), specific to Nesfatin-1, which is an anorexigenic molecule expressed in both the hypothalamus and peripheral tissues, including gastric and duodenal mucosa and pancreas. As expected, the hypothalamic extracts from mice deficient in the GPCRn showed a loss of specific binding of Nesfatin-1, but this specific binding was not observed in the Hella cells expressing the GPCRn. These results suggest that GPCRn may form a heterodimer with another receptors or receptor-like partners. Nesfatin-1-induced signal transduction included the pathway of Oxytocin neurons in the paraventricular nucleus and the activation of POMC and CART expression in the nucleus tract solitarius. These findings indicate that Nesfatin-1 is considerably involved in the regulation of obese development at the central and peripheral levels.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	17,000,000	5,100,000	22,100,000
2008年度	9,600,000	2,880,000	12,480,000
2009年度	11,100,000	3,330,000	14,430,000
年度			
年度			
総計	37,700,000	11,310,000	49,010,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：Nesfatin、食欲調節、受容体、視床下部、ノックアウトマウス

1. 研究開始当初の背景

肥満を基盤として高血圧、高脂血症、高血糖が高頻度に合併し、これらを複合的に捉えるメタボリックシンドロームの診断概念が世

界的に認知されている。このシンドロームの病態においては動脈硬化病変が生じ易くなり、脳心臓末梢血管病変が高い頻度で発症する。肥満病態を従来の食事療法と運動療法で

治療するには限界があり、肥満抑制に作用する効果的な薬物療法の開発が求められているが、これまでの所画的で効果的な抗肥満作用を示す薬物はない。すなわち、薬物療法によりいかにして肥満発症を抑制し、肥満をコントロールするのが我が国においてもまた欧米においても今日的な大きな課題となっている。肥満は摂食過多と消費エネルギー減少により生ずるが、これらの大部分はいずれも脳視床下部において調節されている。多くの節食調節分子が視床下部には存在し、それらは摂食を抑制的に作用する分子と亢進的に作用する分子とに分類される。その中でも脂肪細胞より分泌されて視床下部で作用する **Leptin** は最も強力な摂食抑制作用を示すホルモンである。

私達は最近、PPAR γ 活性化剤により mRNA 発現が亢進する遺伝子を **Subtraction cloning assay** により 596 クローン pick-up し、視床下部と脂肪細胞の両組織に発現する分泌ホルモンである **Nesfatin-1** をクローニングし、それは節食に深い関連を示す視床下部の弓状核や室傍核、視索上核、視床下部外側野に発現しており、特に室傍核の **Nesfatin-1** 活性は絶食で減少し、絶食後の再節食で上昇した。また **Nesfatin-1** をラット第 3 脳室内に投与すると容量依存性に強力な節食抑制作用を示し、内因性 **Nesfatin-1** を中和する抗 **Nesfatin-1** 抗体 IgG の投与は食欲を著明に促進した。これらの事実より、**Nesfatin-1** は視床下部に作用して強力な摂食抑制作用を示すことが判明した (Oh-I S et al: Nature 443: 709-712, 2006)。**Nesfatin-1** は 82 アミノ酸より構成され、ラット脳脊髄液中に存在する分泌蛋白であり、モル濃度比では **Leptin** とほぼ同程度の摂食抑制作用を示し、**Nesfatin-1** の脳室内への慢性的投与により摂食抑制と体重減少が持続的に認められ、皮下脂肪だけでなく内臓脂肪の腸間膜脂肪重量が著明に減少することを認めた。さらに、**Leptin** 抵抗性のモデル動物である **Leptin** 受容体変異を有する **Zucker (fa/fa)** ラットでも **Nesfatin-1** による摂食抑制効果を認めた。ヒト肥満者では血中 **Leptin** 濃度が高いにも拘わらず、摂食量は減少せず、また外来性に **Leptin** を投与してもその十分な摂食抑制作用を認めない **Leptin** 抵抗性が存在する。私達の発見した **Nesfatin-1** は **Leptin** 抵抗性状態でも効果があり、**Leptin** とほぼ同程度の強い摂食抑制効果を示すことより、将来抗肥満薬になる可能性が非常に高いことが予想される。また、最近になり、**Nesfatin-1** は胃粘膜、十二指腸粘膜および膵 β 細胞にも存在することが報告されている。

2. 研究の目的

これらの経緯を踏まえて、**Nesfatin-1** 受容体は脳視床下部に存在することが推察され、その受容体のクローニングと活性化機構 (Signal transduction) を検討し、また末梢に存在する **Nesfatin-1** の節食調節作用を解明することにより、**Nesfatin-1** の中枢・末梢による節食抑制作用を解明し、**Nesfatin-1** の臨

床応用へと展開することを本研究の目的とした。

3. 4 研究の方法ならびに研究成果

(1) **Nesfatin-1** 受容体のクローニング

Nesfatin-1 は視床下部の摂食調節に関連する神経核の細胞質に局在し、強力な摂食抑制作用を発揮する。節食調節作用を示す多くの神経因子の受容体は **G-protein coupled receptor (GPCR) family** に所属するものが多い。そこで、**Nesfatin-1** の受容体として **GPCR** であることが想定される。**GPCR** は多くの創薬のターゲットになり得るが、まだリガンドが確定されていない **orphan GPCR** は約 160 ある。まず、**Nesfatin-1** の受容体候補としてこの **orphan GPCR** を中心に検索した。

一般的に、リガンドが受容体に結合し細胞内の **Signal transduction** が活性化されると、リガンド結合の一定時間後に受容体が細胞膜内に **internalization** をおこし、受容体の細胞表面における発現量は減少する。この事実より、**Nesfatin-1** (1.25 nmol/g 体重) をマウス腹腔内に投与し、その 1 時間後に視床下部 mRNA をプールし、生食投与群の視床下部 mRNA に比較して、mRNA 発現量が減少する **orphan GPCR** 遺伝子を **cDNA microarray** を用いて網羅的に検索した。その後これらの **GPCR** をクローニングし、**expression vector** を構築後 **Hella** 細胞に発現させた後、**Nesfatin-1** 添加後の活性化を **Ca⁺⁺流入測定系 (FLIPER)** を用いると **medium** 中 **cAMP** 濃度測定系 (RIA 法による) を用いて検討した。検討した **GPCR** は、**GPCR22, GPCR25, GPCR26, GPCR39, GPCR41, GPCR45, GPCR56, GPCR64-1, GPCR64-2, GPCR64-3, GPCR64-4, GPCR68, GPCR83, GPCR85, GPCR101, GPCR108, GPCR124, GPCR135, GPCR142** の 19 **GPCR** である。しかし、いずれの **GPCR** も **Nesfatin-1** 添加後の **Ca⁺⁺ influx** ないしは **cAMP** 活性化能を示さなかった。次に、**Nesfatin-1** mRNA は **pro-opiomelanocortin (POMC)** 由来の **α melanocyte-stimulating hormone (MSH)** 投与で活性化され、 **α MSH** 受容体拮抗剤で **Nesfatin-1** の食欲抑制作用が阻害されることより、**Nesfatin-1** の作用は **POMC** 系と密接な関連を有することが想定される。そこで、節食抑制作用に関連のある **POMC** 系受容体の **melanocortin receptor (MCR) 3/4** に関連のある **phylogenetic tree** を検索し、各 **GPCR** について **Nesfatin-1** 添加後の **Ca⁺⁺ influx** ないしは **cAMP** 活性を検討した。検討した **GPCR** は、**MC4R, MC3R, MC1R, MC2R, MC5R, GPCR19, GPCR50, GPCR75, GPCR3, GPCR6** などの 13 種類 **GPCR** であり、その中の一つの **GPCR** を発現させた **Hella** 細胞において、**Nesfatin-1** 投与後 **cAMP** 活性はむしろ低下した。ある種の **GPCR** は **inverse agonist** 作用も有することより、この **GPCR** を **mouse GPCR-nesfatin (GPCRn)** と命名した。即ち **Nesfatin-1** 特異的受容体が判明した。

(2) Nesfatin-1 受容体 (GPCRn)の視床下部免疫染色の検討

GPCRn は膜 7 回貫通型の GPCR であり、GPCR へのリガンド結合は細胞外ドメインに結合することが知られている。しかし、通常の GPCR 免疫染色は困難なことが多い。そこで、mouse GPCRn の細胞外領域 (第 1、第 2、第 3、第 4 細胞外領域) に相当する部分ペプチドを 6 種類合成し、各ペプチドを KLH と結合した後に家兔のリンパ節に定期的に injection して抗体を得た。各ペプチドに対する抗体価は 10,000~100,000 倍まで上昇した。12 種類の抗体 (1 種類ペプチドに対して 2 羽兎) の中から、第 3 外側野部位を認識する抗体により、マウス視床下部室傍核 (PVN) と視索上核 (SON) の神経細胞に GPCRn が発現していることが認められた (図 1)。この神経細胞 GPCRn の染色性は抗体作成のペプチド吸収により完全に消失したことより、GPCRn に特異的であることが判明した。



図 1

(3) Nesfatin-1 受容体 (GPCRn) のノックアウトマウスの作成

以上に述べた様に、orphan GPCR を中心に 32 種類の GPCR の中から Nesfatin-1 に反応する特異的な GPCRn を発見した。そこで、GPCRn の mouse genome をクローニングし、targeting vector を用いて、homologous recombination 法により (Yamada M et al: Proc Natl Acad Sci USA 94: 10862, 1997) GPCRn の knock-out (KO) マウスを樹立した。Preliminary 解析により、GPCRn KO マウスは体重増加を示す結果を得た。

GPCRn が Nesfatin-1 の受容体であるならば、GPCRn KO マウスの視床下部には Nesfatin-1 は結合しないはずである。そこで、GPCRn wild-type (WT) マウスないしは KO マウスの各視床下部膜分画に対する Nesfatin-1 結合能を I¹²⁵ 標識 Nesfatin-1 を作成して検討した。Nesfatin-1 の特異的結合能は 100 倍量の非標識 Nesfatin-1 を I¹²⁵ 標識 Nesfatin-1 と同時に添加して求めた。I¹²⁵ 標識 Nesfatin-1 は incubation tube に結合しやすく、結合と非結合 I¹²⁵ 標識 Nesfatin-1 を分離するのが困難であったが、界面活性剤などのある一定条件により、非結合 I¹²⁵ 標識 Nesfatin-1 を分離することが可能になった。WT マウス由来の視床下部膜分画への I¹²⁵ 標識 Nesfatin-1 結合はその濃度依存性に増加し、プラトーに達し、その half-binding 濃度は約 10nM であり、Nesfatin-1 の生理学的作用濃度の範囲であった。一方、GPCRn KO マ

ウス由来の視床下部膜分画への特異的 I¹²⁵ 標識 Nesfatin-1 結合はその濃度をあげても認める事が出来なかった。

次に、クローニングされた GPCRn を恒常的に発現している Hella 細胞への I¹²⁵-Nesfatin-1 結合能を検討した。しかしながら、GPCRn 発現 Hella 細胞への特異的な I¹²⁵-Nesfatin-1 結合能は認めることが出来なかった。この原因として、まず GPCRn が細胞膜表面に発現していないことが類推された。そこで、GFP-GPCRn を作成して Hella 細胞膜表面上の発現の有無を GFP 抗体を用いて検討したところ、GFP-GPCRn は細胞膜表面に発現していることが確認された。近年 GPCR は homodimer ないしは heterodimer を形成してリガンドの affinity を増加ないしは減少することが報告されている。これらの報告より、GPCRn が他の受容体と heterodimer を形成しているので GPCRn KO 状態では Nesfatin-1 結合能が消失することが類推された。そこで、GFP-GPCRn に結合する蛋白を GFP 抗体により沈降する蛋白として TOF MASS 法により解析することにした。現在、これらの蛋白について解析中である。

これらの成果により食欲抑制蛋白 Nesfatin-1 の新しい受容体 GPCRn と結合する受容体が明らかにされ、かつ新規 Nesfatin-1 受容体を標的とする化合物が合成され、それらが創薬に連なる道が開拓されたことになる。

(4) Nesfatin-1 脳室内投与後の Signal transduction 機構の解明

Nesfatin-1 は視床下部室傍核に局在し、Nesfatin-1 の約 28% が Oxytocin と、Oxytocin の約 40% が Nesfatin-1 と共存することが多くの報告でなされている。また、近年 Oxytocin は従来の子宮収縮作用や乳汁分泌刺激作用に付け加えて節食抑制作用を有することが注目されている。しかしながら、これまでのところ Nesfatin-1 と Oxytocin との相互作用については不明であった。そこで、まず視床下部室傍核のスライスを用いて Nesfatin-1 添加後に Oxytocin 分泌が惹起されることを確認した。また、室傍核より単神経細胞を単離し、それが Oxytocin ニューロンであることを免疫染色により確認後、Nesfatin-1 投与後の Ca⁺⁺ 電位測定を行ったところ、Nesfatin-1 濃度依存性に Ca⁺⁺ 電位上昇が認められた。興味あることに、Nesfatin-1 発現単離神経細胞に Nesfatin-1 を投与しても電位上昇が起こることより、Nesfatin-1 ニューロンは autonomic activation 作用を有することが明らかになった。室傍核神経細胞を 50 mM 高濃度 KCl に暴露すると脱分極作用により Oxytocin が分泌されるが、あらかじめ抗 Nesfatin-1 抗体 (anti-Nesf-1 IgG) を投与しておくと、この Oxytocin 分泌反応は抑制された。また、Nesfatin-1 による食欲抑制作用は Oxytocin 受容体拮抗剤 (H4928) をあらかじめ投与しておくと抑制された (図 2)。さらに、Oxytocin

は脳規定部位の孤束核に局在する POMC ニューロンを活性化して食欲を抑制することが判明した。これらの事実は、視床下部室傍核の Nesfatin-1 ニューロンが刺激され、その後の Signal transduction は autonomic activation 作用を介して、また室傍核に共存する Oxytocin ニューロンを介して食欲抑制作用を発揮することが明らかになった。

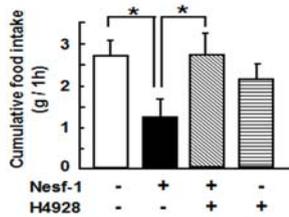


図 2

(5) Nesfatin-1 末梢投与後の Signal transduction 機構の解明

Nesfatin-1 は胃粘膜、十二指腸粘膜および膵β細胞に局在することが報告されている。そこで ICR マウスの腹腔内に mouse Nesfatin-1 を投与して投与3時間後の節食量を検討した。マウスでは投与した Nesfatin-1 の濃度依存性に摂食を抑制することが認められ (図 3)、その IC50 は 0.25 nmol/g 体重であった。また、ラット Nesfatin-1 およびヒト Nesfatin-1 をマウスに投与しても節食抑制作用を示した。末梢からの節食調節シグナルは brain blood barrier の粗造な部位である視床下部弓状核と脳基底部位孤束核を介することが知られている。そこで、Nesfatin-1 の末梢投与後にどの神経核を介して食欲抑制作用が発揮されるのかについて、c-Fos 発現を指標に各神経核の活性程度を検討した。Nesfatin-1 の末梢投与により孤束核での c-Fos 発現は上昇したが、弓状核での c-Fos 発現の変化は認められなかった。また各神経核には節食調節因子が局在するので、それらの遺伝子発現を Real time-PCR で検討した。Nesfatin-1 の末梢投与後、孤束核での節食抑制因子の POMC および CART 発現が有意に上昇したが、弓状核でのこれらの遺伝子発現は変化しなかった。さらに、vagal afferent nodosa ganglia より単離した神経細胞に Nesfatin-1 を投与すると、濃度依存性に Ca⁺⁺電位上昇を認めた。これらの成績より、Nesfatin-1 の末梢投与後の Signal transduction は上行性交感神経ニューロンを介して脳基底部位の孤束核が刺激され、その部位に局在する POMC と CART ニューロンの活性化を惹起することにより、視床下部室傍核中心性の食欲抑制作用がなされることが判明した。また、82 個アミノ酸からなる Nesfatin-1 を α シートを中心に任意に 3 部位に分けてどの部位が食欲抑制作用の中心であるのかを検討したところ、アミノ酸 30 個からなる Nesfatin-1 の mid-portion が重要であることが判明した。またこの mid-portion は Leptin 受容体に変異のある db/db マウスへの投与でも、また 45%高脂肪

食 4 週間投与後の Leptin 抵抗性状態でも、その腹腔内投与により食欲抑制効果を発揮することが判明した。これらの成績より、将来の創薬として Leptin 抵抗性を示す肥満の治療に、Nesfatin-1 の mid-portion が有効であり、この Nesfatin-1 mid-portion を中心にアナログ開発を行い、さらに活性化があり、持続時間の長いアナログの開発を行い得る可能性が明らかになった。

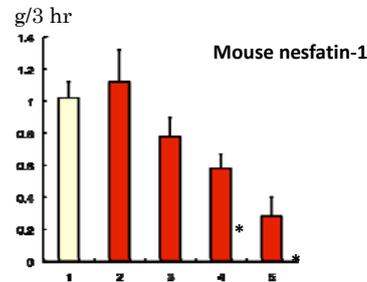


図 3

(6) 血中 Nesfatin-1 の測定系の開発

Nesfatin-1 の N 端側および C 端側に對する抗体の作成を行い、Sandwich 法による高感度の ELISA を構築し、0.024 ng/well までの Nesfatin-1 測定が可能であった。また、whole Nesfatin や NUCB1 との交差性は認めなかった。血中では Nesfatin-1 分解は非常に早いことが予想されるので、採血後直ぐに冷却する必要がある、4 度 C での Nesfatin-1 分解は認めなかった。ELISA で測定した人血中 Nesfatin-1 は high-performance gel-filtration chromatography により合成 Nesfatin-1 に一致した single peak を認め、正常体重者におけるその濃度は 1.0 ng/ml であった。一方 BMI22 以下の者では、BMI22 以上の者に比較して血中 Nesfatin-1 濃度は高値であり、また BMI25 以上の肥満者での血中 Nesfatin-1 は低値であった。これらの成績は BMI と血中 Leptin 濃度は相関するという成績と対照を成すものであり、肥満者では高 Nesfatin-1 による、Nesfatin-1 抵抗性は存在しない可能性が高い。この測定系の確立により、Nesfatin-1 ホルモンの人における生理学的な役割がさらに明確になる。

(7) Nesfatin-1 の脂肪細胞調節機構の解明

Nesfatin は視床下部に局在すると同時に末梢の脂肪細胞にも存在する。私達は視床下部と脂肪細胞に存在する分泌蛋白は両臓器において生理学的に重要な作用を及ぼす事実を見出した。すなわち視床下部で摂食を抑制するほとんどの分子は脂肪細胞に対しては分化増殖を抑制し、摂食を促進する分子は脂肪細胞の分化増殖に対して促進性作用を示す事実が明らかになり、これらは The Brain-Adipose axis と呼称される。しかし、Nesfatin の脂肪細胞に及ぼす影響については未だ明らかになっていない。そこで、whole Nesfatin から processing されて生ずる可能性のある Nesfatin-1, Nesfatin-2/3 による 3T3-L1 脂肪細胞の分化増殖に対する影響を検討した。その結果 Nesfatin-2/3 投与におい

ては脂肪細胞の分化増殖に影響を及ぼさなかったが、Nesfatin-1の投与はその濃度依存性に分化増殖を抑制した。これは脂肪細胞のaP2やPPAR γ などの遺伝子発現抑制作用を伴っていた。しかし、脂肪細胞には whole Nesfatin は存在するが、Nesfatin-1自身は認められなかった。これらの成績より、Nesfatin の脂肪細胞分化増殖抑制作用は Nesfatin-2/3 部位は必須ではなく、Nesfatin-1 部位が必須であることが判明した。

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 17 件) 全て査読有

1. Horiguchi K, Yamada M, Satoh T, Hashimoto K, Hirato J, Tosaka M, Yamada S and Mori M. Transcriptional activation of the MLL-p27kip1 pathway by a somatostatin analogue. *Clinical Cancer Res* 15: 2620-29, 2009.
2. Hisanaga E, Nagasawa M, Ueki K, Kulkarni RN, Mori M and Kojima I. Regulation of calcium – permeable TRPV2 channel by insulin in pancreatic β -cells. *Diabetes* 58 : 174-184, 2009
3. Matsumoto S, Hashimoto K, Yamada M, Satoh T, Hirato J and Mori M. Liver X receptor-alpha positively regulates proopiomelanocortin (POMC) gene expression at the transcriptional level in the pituitary. *Mol Endocrinol* 23: 47-60, 2009.
4. Hashimoto K, Ishida E, Matsumoto S, Okada S, Yamada M, Satoh T, Monden T and Mori M. Carbohydrate response element binding protein gene expression is positively regulated by thyroid hormone. *Endocrinology* 150: 3417-3424, 2009.
5. Satoh T, Ishizuka T, Tomaru T, Yoshino S, Nakajima Y, Hashimoto K, Shibusawa N, Monden T, Yamada M and Mori M. Tat-binding protein-1 (TBP-1), an ATPase of 19s regulatory particles of the 26s proteasome, enhances androgen receptor function in cooperation with TBP-1-interacting protein/Hop2. *Endocrinology* 150: 3283-3290, 2009.
6. Satoh T, Ishizuka T, Yoshino S, Tomaru T, Nakajima Y, Shibusawa N, Hashimoto K, Yamada M and Mori M. Roles of proteasomal 19s regulatory particles in promoter loading of thyroid hormone receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 386: 697-702, 2009.
7. Iwasaki Y, Nakabayashi H, Kakei M, Shimizu H, Mori M and Yada T. Nesfatin-1 evokes Ca²⁺ signaling in isolated vagal afferent neurons via Ca²⁺ influx through N-type channels.

Biochem Biophys Res Commun 390: 958-962, 2009

8. Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, Eguchi H, Kato I, Inoue K, Satoh T, Okada S, Yamada M, Yada T and Mori M. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice : The leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 150 : 662- 671, 2009
9. Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, Kohno D, Onaka T, Takano E, Yoshida N, Koike M, Uchiyama Y, Fujiwara K, Yashiro T, Horvath TL, Dietrich MO, Tanaka S, Dezaki K, Oh-I S, Hashimoto K, Shimizu H, Nakata M, Mori M and Yada T. Nesfatin-1-regulated paraventricular oxytocinergic signaling causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metabolism* 10: 355-65, 2009
10. Okada S, Yamada E, Saito T, Ohshima K, Hashimoto K, Yamada M, Uehara Y, Tsuchiya T, Shimizu H, Tatei K, Isumi Y, Yamauchi K, Hisanaga SI, Pessin JE and Mori M. CDK5-dependent phosphorylation of the Rho family GTPase TC10 alpha regulates insulin-stimulated GLUT4 translocation. *J Biol Chem* , 283: 35455-63, 2008.
11. Umahara M, Okada S, Yamada E, Saito T, Ohshima K, Hashimoto K, Yamada M, Shimizu H, Pessin JF and Mori M. Tyrosine phosphorylation of munc 18c regulates platelet-derived growth factor-stimulated glucose transporter 4 translocation in 3T3L-1 adipocytes. *Endocrinology* 149:40-44, 2008.
12. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sedbazar U, Yoshida N, Dezaki K, Onaka T, Mori M and Yada T. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by feeding. *Endocrinology* 149: 1295-1301, 2008.
13. Fort P, Salvert D, Hanriot L, Jégo S, Shimizu H, Hashimoto K, Mori M and Luppi PH. The satiety molecule nesfatin-1 is co-expressed with melanin concentrating hormone in tuberal hypothalamic neurons of the rat. *Neuroscience* 155: 174-181, 2008.
14. Okada S, Ohsima K, Uehara Y, Shimizu H, Hashimoto K, Yamada M and Mori M. Synip phosphorylation is required for insulin-stimulated glut 4 translocation. *Biochem Biophys Res Commun* 356:102-106, 2007
15. Shimizu H, Tsuchiya T, Oh-I S, Ohtani K, Okada S and Mori M. Incidence of β_3 -adrenergic receptor polymorphism and

prediction of successful weight reduction with magindol therapy in severely obese Japanese subjects.

Obest Res Clin Practice 1:119-123, 2007.

16. Ariyama Y, Shimizu H, Satoh T, Tsuchiya T, Okada S, Oyadomari S, and Mori M. Chop-deficient mice showed increased adiposity but not glucose intolerance.

Obesity 15:1647-1656, 2007.

17. Hashimoto K, Mathsmoto S, Yamada M, Satoh T and Mori M. Liver X receptor- α gene expression is positively regulated by thyroid hormone.

Endocrinology 148:4667-4675, 2007.

[学会発表] (計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

森 昌朋 (MORI MASATOMO)

群馬大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80174382

(2)研究分担者

清水 弘行 (SHIMIZU HIROYUKI)

群馬大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：2025100

山田 正信 (YAMADA MASANOBU)

群馬大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：90261833

岡田 秀一 (OKADA SHUICHI)

群馬大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：20261833

橋本 貢士 (HASHIMOTO KOHSHI)

群馬大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：30396642

井上 金治 (INOUE KINJI)

埼玉大学・理学部・教授
研究者番号：50091863