

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01052

研究課題名(和文) アディポネクチン受容体研究の新たな展開と認知症抑制・健康長寿実現への応用基盤研究

研究課題名(英文) New developments in basic and applied adiponectin research toward reduction of dementia risk and realization of healthy longevity

研究代表者

門脇 孝 (Kadowaki, Takashi)

東京大学・医学部附属病院・客員研究員

研究者番号：30185889

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,300,000円

研究成果の概要(和文)：アディポネクチン及びその受容体(AdipoR)の作用が肥満に伴い低下することにより、メタボリックシンドローム・2型糖尿病・動脈硬化症が引き起こされる。本課題では、AdipoRの新規シグナル伝達機構の全容とAdipoRの糖脂質代謝・細胞ストレス改善における生物学的意義を解明し、受容体研究のブレークスルーを目指した。認知症・動脈硬化症などの糖尿病合併症抑制に繋がる創薬基盤研究を推進した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病と合併症は、世界で激増しており、その原因解明と予防法・治療法開発は、喫緊の課題である。糖尿病は、細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)や大血管症に加え、認知症やがんなどとも密接な関連が明らかとなってきた。これら多彩な合併症によって、健康寿命が短縮している。従って、動脈硬化症、特に認知症などの糖尿病合併症の病態解明と効果的な治療法開発は、超高齢社会において重要な課題であり、本研究成果の学術的意義および社会的意義は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Given that the action of adiponectin and its receptors (AdipoRs) is shown to become diminished with the onset of obesity leading to the onset of metabolic syndrome, type 2 diabetes, and atherosclerosis. This research project has aimed to achieve new breakthroughs in AdipoR research through elucidation of novel mechanisms of action of AdipoR signal transduction and their biological implications in glucose/lipid metabolism as well as cell stress reduction. This promoted fundamental drug discovery research leading to the reduction of diabetic complications, such as dementia and atherosclerosis.

研究分野：代謝学

キーワード：アディポネクチン アディポネクチン受容体 健康長寿 認知症

1. 研究開始当初の背景

糖尿病と合併症は、我が国のみならず世界で増え続けており、その原因を解明して予防法・治療法を開発することは、喫緊の課題である。糖尿病は、細小血管症（網膜症、腎症、神経障害）や大血管症に加え、近年では、認知症やがん、非アルコール性脂肪肝炎などとも密接な関連が明らかとなってきた。これら多彩な合併症によって、健康寿命が短縮しており、その対策も新たな課題となっている。特に、認知症は、高齢者の25%が罹患し、「脳血管型」と「アルツハイマー型」に大きく分けられる。糖尿病では、どちらのタイプの認知症もリスクが著明に増加する。また、認知症の発症率は、糖尿病の期間が長いほど高く、動脈硬化症や腎症などが進んでいる人でリスクが高いことが知られている。従って、動脈硬化症、特に認知症などの糖尿病合併症の病態解明と効果的な治療法開発は、超高齢社会において、重要な課題である。

これまでに、肥満に伴って脂肪細胞が肥大化すると脂肪細胞から分泌される生理活性物質アディポカインの中で、アディポネクチン(Ad)が低下することが、メタボリックシンドローム・糖尿病増の主な原因になっていること、Adの補充がこれらの治療法になり得ることを示してきた(*Nature Medicine* 7:941,2001; *Nature Medicine* 8:1288,2002; 図1)。さらに、Adの結合・作用に必須の受容体としてAd受容体(AdipoR1・AdipoR2)を世界で初めて同定した(*Nature* 423:762,2003)。これら一連の研究に引き続き、AdipoR1・AdipoR2が個体レベルにおいてAdの結合・作用に必須の受容体であることを証明し、インスリン感受性、糖・脂質・エネルギー代謝、炎症や酸化ストレスの制御において生理的に重要な役割を果たすことを示した(*Nature Medicine* 13: 332, 2007)。さらに、Ad・AdipoR経路は、骨格筋で、細胞内ストレス消去系を拡充させることによって、過栄養による適応の破綻が起こらないようにしている役割・意義を担っていること、また、AdipoR1経路が運動とよく似た効果を発揮することも明らかにした(*Nature* 464:1313,2010)。

さらに、独自のAdipoR活性化薬スクリーニング法を駆使し(特許出願)AdipoR活性化低分子化合物の取得に成功した(*Nature* 503:493,2013)。このAdipoR活性化低分子化合物(AdipoRon; 分子量420)は、*in vitro*において、AdipoRと結合し、ミトコンドリアの量を増加させる効果を持つ。マウスへの経口投与によって、AdipoRを介して、インスリン抵抗性の改善や筋持久力アップなどの効果が発揮される。非常に重要なことは、AdipoR欠損マウスは、短命であり、逆に、AdipoR活性化低分子化合物は生活習慣病モデルマウスの短くなった寿命を延長した(*Nature* 503:493,2013)。

この化合物をシーズとして、ヒトへの最適化をすることは、極めて重要な課題である。その目的のためのツールとしてAdipoRの立体構造情報が非常に重要であり、我々は世界に先駆けて、安定性の高いN末端欠損変異体の調製法を確立し、さらにAdipoRに対する立体構造認識抗体を取得し、AdipoRの立体構造を決定した(*Nature* 520:31,2015)。

AdipoRは、GPCRとは逆の膜トポロジーを持つ新規の7回膜貫通型の受容体であり、Gタンパク質とは共役しておらず、構造学的・機能学的にも前例の無い受容体として報告した(*Nature* 503:493,2013)。AdipoRは、分子系統樹から受容体ファミリーを形成するが、他に受容体の立体構造は解かれておらず、その分子機構やシグナル伝達機構の総体は全く明らかとなっていない。

2. 研究の目的

アディポネクチン及びその受容体(AdipoR)の作用が肥満に伴い低下することにより、メタボリックシンドローム・2型糖尿病・動脈硬化症が引き起こされる。本課題では、AdipoRの新規シグナル伝達機構の全容とAdipoRの糖脂質代謝・細胞ストレス改善における生物学的意義を解明し、受容体研究のブレイクスルーを目指す。また、認知症・動脈硬化症などの糖尿病合併症に対するAdipoRの抑制作用とそのメカニズムを解明する。さらに、AdipoRの立体構造・機能情報に基づいたAdipoR活性化低分子化合物の最適化や抗体医薬の開発による認知症などの多彩な合併症の抑制と健康長寿実現への基盤となる研究を展開する。本研究の目的は、最終的に臨床試験にステップアップさせる化合物・抗体医薬の取得を目指し、認知症や動脈硬化症など糖尿病合併症抑制が期待できる新規治療薬の開発に繋げる基盤的データの確立と取得である。

我々が全国81医療機関と共同で行った臨床研究、J-D0IT3「糖尿病合併症予防のための戦略研究」により、血糖、血圧、脂質をコントロールすることにより、糖尿病の合併症が抑制できることのエビデンスを世界に先駆けて明らかにした(*Lancet Diabetes Endocrinol.* 5:951,2017)。しかしながら、合併症の抑制効果は、脳卒中や腎臓病などに限られており、かつ部分的な抑制であった。従って、リスクファクターの管理のみではなく、全身各臓器の合併症の病態そのものに直接有効な治療法・治療薬の必要性が明らかとなった。しかし、認知症や動脈硬化症などの糖尿病合併症に直接有効な治療薬は未だ存在していない。本研究の成果は、分野の垣根を越えて学術上のインパクトを与えるだけでなく、これまでにない新規の糖尿病合併症治療薬として革新的な成果をもたらす可能性があると考え、学術的・社会的・経済的にも貢献をもたらすと考えている。

3. 研究の方法

以下の具体的な研究項目を推進する。

(1) 糖・脂質代謝改善メカニズムにおける AdipoR の細胞内シグナル伝達機構の全容解明

亜鉛イオンと水分子の配位に関わるアミノ酸を置換した AdipoR1 および AdipoR2 は内在性の脂質加水分解活性が消失するというデータが得られている。そこでまずは *in vitro* の系において、AdipoR1/AdipoR2 の基質特異性、さらに代謝産物に関して網羅的に解析する。さらに、AdipoR1/AdipoR2 の亜鉛イオンと水分子の配位に関わるアミノ酸を置換した変異体を過剰発現させた際の、細胞における代謝産物の組成および変化を解析する。また、CRISPR/Cas9 システムを用いた AdipoR 変異体マウスの作製に着手する。

これまでに AdipoR2 が PPAR を活性化することを明らかにしているが (*Nature Medicine* 13:332, 2007) AdipoR2 が加水分解した脂質代謝産物が PPAR を活性化することを明らかにした。さらに、免疫細胞で AdipoR1 が PPAR を、また肝臓で AdipoR2 が PPAR を、脂肪組織や血管内皮で AdipoR2 が PPAR を活性化するメカニズムとして、各組織における AdipoR が加水分解した脂質代謝産物の違いにより、シグナル伝達の多様性が生じている可能性が高い。前年度までに作製した、脂質加水分解活性を失った AdipoR 変異体マウスの各臓器における代謝産物の組成および変化を網羅的に解析し、各臓器の PPARs の細胞内リガンドを特定する。さらに、各臓器特異的 PPARs 欠損マウスを用いて、AdipoR の PPAR 依存的/非依存的シグナルを明らかにし、AdipoR シグナル伝達機構の全容を解明する。

(2) 各組織特異的欠損・病態モデルマウスを用いた病態生理的意義の解明

免疫細胞特異的 AdipoR1 欠損マウスおよび血管内皮特異的 AdipoR2 欠損マウスを用いて、全身の糖・脂質代謝に依存しない、各臓器における AdipoR の直接の抗動脈硬化作用を検討する。血管内皮局所の遺伝子発現を最新のレーザーキャプチャー法を用いて解析し、動脈硬化の発症・進展メカニズムを経時的に捉える。さらに、AdipoR 活性化低分子化合物、組織特異的ヒト AdipoR 過剰発現マウスを用いて AdipoR の抗動脈硬化作用を検証する。また、アルツハイマー病、認知症及び老化の各々のモデルマウスを用い、Ad および AdipoR 活性化低分子化合物が抗加齢・認知機能改善改善作用を有するかどうか検討する。また、学習記憶テストおよび社会行動テストなどを含んだ行動テストバッテリーを組み、AdipoR 欠損マウスおよび各種脳特異的 AdipoR 欠損マウス等における学習・認知機能を評価し、AdipoR1、AdipoR2、どちらの作用によるものか、両方の作用によるものか明らかにする。また、AdipoR 活性化が LTP を強化するかどうか、AdipoR 欠損マウスおよび各種脳特異的 AdipoR 欠損マウス等の海馬スライスを用いた電気生理学の実験を行い、検討する。

さらに、前年度までに作製した脂質加水分解活性を失った AdipoR 変異体マウスの動脈硬化について検証する。さらに、AdipoR 変異体マウスの免疫細胞および血管内皮における代謝産物の組成および変化を網羅的に解析することにより、AdipoR 依存的細胞内代謝の病態生理的意義を解明する。また、前年度までの結果を受け、Ad および AdipoR 活性化低分子化合物が認知症を改善する作用を有していた場合は、その分子メカニズム及び病態生理学的意義を明らかにする。

(3) ヒト化マウスを用いた化合物及び抗体の最適化及び安全性試験等による臨床応用への最終確認

2013 年に取得した AdipoR 活性化低分子化合物よりも高活性で特異性が高く、安全性も高い低分子化合物群及び抗体についてヒト化 AdipoR マウスを用いた *in vivo* での効果の検討を行い、ヒト AdipoR への特異性、抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用、加齢に対する効果、認知機能への影響、寿命への影響などを評価する。

さらに、これらの結果をインシリコおよび薬物設計に反映させ、新たに合成展開する。新たに取得した化合物および抗体は、AdipoR との共結晶化を目指し、AdipoR とアゴニスト (化合物および抗体) の立体構造解析を行う。立体構造解析の結果をさらにインシリコおよび薬物設計に反映させ、さらなる最適化を目指す。抗体については、ヒト化抗体への設計、作成、評価を繰り返し、最適化を図る。ラットを用いた急性毒性試験等を実施し、最終的に臨床試験にステップアップさせうる候補となる化合物及び抗体を取得する。

4. 研究成果

(1) 糖・脂質代謝改善メカニズムにおける AdipoR の細胞内シグナル伝達機構の全容解明

in vitro の系において、AdipoR1/AdipoR2 活性における基質特異性、さらに代謝産物に関して網羅的に解析した (*Commun Biol.* 3, 446, 2020, 論文投稿準備中)。さらに、CRISPR/Cas9 システムを用いた AdipoR 変異体マウスを作製した。その後、新たに作製した AdipoR 変異体マウスの各臓器における代謝産物の組成および変化を解析した。さらに、各臓器特異的欠損マウスを用いて、AdipoR の新規シグナル伝達機構の一部を明らかにした (論文投稿中)。

(2) 各組織特異的欠損・病態モデルマウスを用いた病態生理的意義の解明

免疫細胞特異的 AdipoR1 欠損マウスおよび血管内皮特異的 AdipoR2 欠損マウス、さらに、AdipoR 活性化低分子化合物、組織特異的ヒト AdipoR 過剰発現マウスを用いて、全身の糖・脂質代謝に依存しない、各臓器における AdipoR の直接の抗動脈硬化作用を検討した。また、老化等のモデルマウスを用い、Ad および AdipoR 活性化低分子化合物が抗加齢・認知機能改善改善作用を有するかどうか検討した。新たに作製した AdipoR 変異体マウスの免疫細胞および血管内皮における代謝産物の組成および変化を解析し、動脈効果に対する影響について検討した。また、認知症改善における分子メカニズムの一部を明らかにした（論文投稿準備中）。

(3) ヒト化マウスを用いた化合物及び抗体の最適化及び安全性試験等による臨床応用への最終確認

新規に取得した AdipoR 活性化低分子化合物群及び抗体についてヒト化 AdipoR マウスを用いた *in vivo*での効果を検討した（*Commun Biol.* 4, 45, 2021、論文投稿準備中）。AdipoR 活性化低分子化合物は、ヒト化 AdipoR マウスにおいて、糖・脂質・エネルギー代謝を改善することが明らかとなった。従って、AdipoR 活性化低分子化合物が生体内で AdipoR を介して作用することが明らかとなり、臨床応用に向けて、有用なデータを取得することができた。さらに、新たに取得した AdipoR 活性化低分子化合物および各種抗体について、AdipoR との共結晶化を目指した。得られたデータをインシリコおよび薬物設計に反映させ、最適化を進め、臨床試験にステップアップさせうる化合物及び抗体の候補を取得した（論文投稿準備中、特許出願準備中）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Toda Gotaro, 他17名, Accili Domenico, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi, Ueki Kohjiro	4. 巻 79
2. 論文標題 Insulin- and Lipopolysaccharide-Mediated Signaling in Adipose Tissue Macrophages Regulates Postprandial Glycemia through Akt-mTOR Activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 43 ~ 53.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2020.04.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Toda Gotaro, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi, Ueki Kohjiro	4. 巻 2
2. 論文標題 Preparation and culture of bone marrow-derived macrophages from mice for functional analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100246 ~ 100246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2020.100246	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanabe Hiroaki, Fujii Yoshifumi, Okada-Iwabu Miki, Iwabu Masato, Kano Kuniyuki, Kawana Hiroki, Hato Masakatsu, Nakamura Yoshihiro, Terada Takaho, Kimura-Someya Tomomi, Shirouzu Mikako, Kawano Yoshiaki, Yamamoto Masaki, Aoki Junken, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi, Yokoyama Shigeyuki	4. 巻 3
2. 論文標題 Human adiponectin receptor AdipoR1 assumes closed and open structures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01160-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hiraike Yuta, Waki Hironori, Miyake Kana, Wada Takahito, Oguchi Misato, Saito Kaede, Tsutsumi Shuichi, Aburatani Hiroyuki, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi	4. 巻 16
2. 論文標題 NFIA differentially controls adipogenic and myogenic gene program through distinct pathways to ensure brown and beige adipocyte differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1009044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1009044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hosoe Jun、他25名、Yamauchi Toshimasa、Kadowaki Takashi	4. 巻 169
2. 論文標題 Clinical usefulness of multigene screening with phenotype-driven bioinformatics analysis for the diagnosis of patients with monogenic diabetes or severe insulin resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 108461 ~ 108461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2020.108461	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Futatsugi Hiroyuki、Iwabu Masato、Okada-Iwabu Miki、Okamoto Koh、Amano Yosuke、Morizaki Yutaka、Kadowaki Takashi、Yamauchi Toshimasa	4. 巻 7
2. 論文標題 Blood Glucose Control Strategy for Type 2 Diabetes Patients With COVID-19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 593061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2020.593061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwabu Masato、Okada-Iwabu Miki、Tanabe Hiroaki、Ohuchi Nozomi、Miyata Keiko、Kobori Toshiko、Odawara Sara、Kadowaki Yuri、Yokoyama Shigeyuki、Yamauchi Toshimasa、Kadowaki Takashi	4. 巻 4
2. 論文標題 AdipoR agonist increases insulin sensitivity and exercise endurance in AdipoR-humanized mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01579-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miki Okada-Iwabu、Masato Iwabu、Toshimasa Yamauchi、Takashi Kadowaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Drug development research for novel adiponectin receptor-targeted antidiabetic drugs contributing to healthy longevity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetol Int.	6. 最初と最後の頁 237-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-019-00409-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masato Iwabu , Miki Okada-Iwabu , Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki	4. 巻 6
2. 論文標題 Adiponectin/AdipoR Research and Its Implications for Lifestyle-Related Diseases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Cardiovasc Med.	6. 最初と最後の頁 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2019.00116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Igarashi Masaki, Miura Masaomi, Williams Eric, Jaksch Frank, Kadowaki Takashi, Yamauchi Toshimasa, Guarente Leonard	4. 巻 18
2. 論文標題 NAD+ supplementation rejuvenates aged gut adult stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 e12935 ~ e12935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/accel.12935	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kenichiro Enooku, (他21名) Takashi Kadowaki , Kazuhiko Koike	4. 巻 55
2. 論文標題 Hepatic FATP5 expression is associated with histological progression and loss of hepatic fat in NAFLD patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 227-243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01633-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugahara Mai, Tanaka Shinji, Tanaka Tetsuhiro, Saito Hisako, Ishimoto Yu, Wakashima Takeshi, Ueda Masatoshi, Fukui Kenji, Shimizu Akira, Inagi Reiko, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi, Nangaku Masaomi	4. 巻 31
2. 論文標題 Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitor Protects against Metabolic Disorders and Associated Kidney Disease in Obese Type 2 Diabetic Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 560 ~ 577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2019060582	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wakabayashi Tomoko, Yamaguchi Kazuki, Matsui Kentaro, Sano Toshiharu, Kubota Tetsuya, Hashimoto Tadafumi, Mano Ayako, Yamada Kaoru, Matsuo Yuko, Kubota Naoto, Kadowaki Takashi, Iwatsubo Takeshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Differential effects of diet- and genetically-induced brain insulin resistance on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer 's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Neurodegeneration	6. 最初と最後の頁 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13024-019-0315-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Okumura Takashi, (他21名), Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi, Tanaka Hiroyuki, Kitanaka Sachiko, Nishimura Ken, Ohtaka Manami, Nakanishi Mahito, Otsu Makoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Robust and highly efficient hiPSC generation from patient non-mobilized peripheral blood-derived CD34+ cells using the auto-erasable Sendai virus vector	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-019-1273-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Saheki Takeyori, Moriyama Mitsuaki, Kuroda Eishi, Funahashi Aki, Yasuda Izumi, Setogawa Yoshiko, Gao Qinghua, Ushikai Mihar, Furuie Sumie, Yamamura Ken-ichi, Takano Katsura, Nakamura Yoichi, Eto Kazuhiro, Kadowaki Takashi, Sinasac David S., Furukawa Tatsuhiko, Horiuchi Masahisa, Tai Yen How	4. 巻 9
2. 論文標題 Pivotal role of inter-organ aspartate metabolism for treatment of mitochondrial aspartate-glutamate carrier 2 (citrin) deficiency, based on the mouse model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39627-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kubota Naoto, Kubota Tetsuya, Kadowaki Takashi	4. 巻 33
2. 論文標題 Midlobular zone 2 hepatocytes: A gatekeeper of liver homeostasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 855 ~ 856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2021.04.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Takanori, Kubota Tetsuya, Mariko Inoue, Takamoto Iseki, Aihara Masakazu, Sakurai Yoshitaka, Wada Nobuhiro, Miki Takashi, Yamauchi Toshimasa, Kubota Naoto, Kadowaki Takashi	4. 巻 70
2. 論文標題 Lack of Brain Insulin Receptor Substrate-1 Causes Growth Retardation, With Decreased Expression of Growth Hormone-Releasing Hormone in the Hypothalamus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 1640 ~ 1653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db20-0482	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hosoe Jun, Kawashima-Sonoyama Yuki, Miya Fuyuki, Kadowaki Hiroko, Suzuki Ken, Kato Takashi, Matsuzawa Fumiko, Aikawa Sei-Ichi, Okada Yukinori, Tsunoda Tatsuhiko, Hanaki Keiichi, Kanzaki Susumu, Shojima Nobuhiro, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi	4. 巻 70
2. 論文標題 Genotype-Structure-Phenotype Correlations of Disease-Associated IGF1R Variants and Similarities to Those of INSR Variants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 1874 ~ 1884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db20-1145	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwabu Masato, Okada-Iwabu Miki, Kadowaki Takashi, Yamauchi Toshimasa	4. 巻 69
2. 論文標題 Elucidating exercise-induced skeletal muscle signaling pathways and applying relevant findings to preemptive therapy for lifestyle-related diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0294	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Takashi Kadowaki
2. 発表標題 Molecular mechanism of obesity-linked comorbidities
3. 学会等名 International Congress on Obesity and Metabolic Syndrome (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Kadowaki
2. 発表標題 What is type 2 diabetes? A long journey to seek the truth
3. 学会等名 56th EASD Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 門脇 孝
2. 発表標題 糖尿病学会への提言
3. 学会等名 第63回 日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 門脇 孝
2. 発表標題 糖尿病・代謝学の展望
3. 学会等名 第30回 臨床内分泌代謝Update (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Kadowaki
2. 発表標題 Molecular mechanism of Type 2 Diabetes and Insulin Resistance
3. 学会等名 TORONTO VIRTUAL PRESENTATION AT CITY-WIDE ENDOCRINE ROUNDS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門脇 孝
2. 発表標題 理事長提言
3. 学会等名 第41回 日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門脇 孝
2. 発表標題 2型糖尿病治療の現状と将来展望
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Kadowaki
2. 発表標題 Adiponectin receptor (AdipoR) and skeletal muscle Akt.
3. 学会等名 Regulators of anti-aging : Cold Spring Harbor Laboratory Meeting Mechanisms of Metabolic Signaling（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Kadowaki
2. 発表標題 Elucidation of roles of insulin resistance and decreased adiponectin action in type 2 diabetes and diabetes complications and development of their therapeutic strategy
3. 学会等名 International Diabetes Federation 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kadowaki T
2. 発表標題 Molecular mechanism of insulin resistance and comorbidities linked to obesity
3. 学会等名 Molecular mechanism of insulin resistance and comorbidities linked to obesity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kadowaki T
2. 発表標題 Molecular mechanism of obesity-linked insulin resistance and type 2 diabetes
3. 学会等名 Sabri Ulker Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門脇 孝
2. 発表標題 2型糖尿病 成因と治療の最新知見
3. 学会等名 第22回日本内分泌学会中国支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 門脇 孝	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカル・ジャーナル社	5. 総ページ数 247 (96-108)
3. 書名 セミナーII 糖尿病の管理・治療のドリーム 糖尿病UP・DATE 賢島セミナー 2019	

1. 著者名 門脇 孝	4. 発行年 2020年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 98 (1)
3. 書名 巻頭言 Obesity stigma BIO Clinica	

1. 著者名 門脇 孝	4. 発行年 2021年
2. 出版社 自然科学社	5. 総ページ数 96 (3-4)
3. 書名 特集 肥満症をめぐる最近の話題 序文 医学と薬学	

1. 著者名 門脇 孝	4. 発行年 2020年
2. 出版社 株式会社メテオ	5. 総ページ数 91 (7-8)
3. 書名 PROGRESS IN MEDICINE : 【SGLT2阻害薬Update】	

1. 著者名 門脇 孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社 メディカル・ジャーナル社	5. 総ページ数 256 (102-115)
3. 書名 糖尿病UP-DATE : 【臨床研究から日常診療へのシームレスな活用】 臨床研究に学ぶ糖尿病治療の現況と展望	

1. 著者名 門脇 孝	4. 発行年 2021年
2. 出版社 株式会社 診断と治療社	5. 総ページ数 155 (ix)
3. 書名 「特別企画：Claude Bernard賞を受賞して」糖尿病学2021	

1. 著者名 門脇 孝、山内 敏正	4. 発行年 2021年
2. 出版社 株式会社 診断と治療社	5. 総ページ数 155 (1-10)
3. 書名 「序文」糖尿病学2021	

1. 著者名 岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正、門脇 孝	4. 発行年 2021年
2. 出版社 株式会社 診断と治療社	5. 総ページ数 155 (67-71)
3. 書名 「アディポネクチン受容体の新たな構造」糖尿病学2021	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩部 美紀 (Iwabu Miki) (70392529)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授 (12601)	
研究分担者	岩部 真人 (Iwabu Masato) (30557236)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	山内 敏正 (Yamauchi Toshimasa) (40372370)	東京大学・医学部附属病院・教授 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関