

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08978

研究課題名(和文) エクソソーム産生調節を介するアディポネクチン作用の基盤と応用展開

研究課題名(英文) Adiponectin action through regulation of exosome production

研究代表者

喜多 俊文 (KITA, Shunbun)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座講師

研究者番号：10746572

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：アディポネクチンは脂肪から分泌される善玉タンパクで、様々な生活習慣病から私たちを守っている因子です。これまでアディポRという受容体が作用を担っていると考えられてきましたが、実はT-カドヘリンという特別な膜タンパクに結合して、細胞の中に入り、エクソソームという粒子を産生させることで機能していることがわかってきました。この働きは幹細胞治療にも重要で、重症心不全や癌の免疫療法で起こってくるような1型糖尿病の治療に応用できる可能性があります。また、T-カドヘリンは細胞から遊離して血中にもあり、糖尿病のような状態で増加して、膵臓のインスリン産生細胞の増殖を助ける働きがあることもわかってきました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂肪から産生される善玉タンパクであるアディポネクチンの働き方を正しく理解することで、再生医療の中でも重要な幹細胞医療にも応用できる方法が見つかってきました。アディポネクチンは肥満で減少してしまうので、肥満は生活習慣病のもとになるだけでなく、幹細胞移植治療の効果も弱らせてしまう恐れがあります。幹細胞治療は重症心不全に加えて、癌の免疫療法で稀に起こる1型糖尿病にも効果を発揮する可能性を見出しました。また、私たちの発見で、インスリン産生細胞が増えるメカニズムの理解が深まりました。インスリン産生細胞を増やすことが出来れば、多くの糖尿病患者の根本的な治療法につながります。

研究成果の概要(英文)：Adiponectin is a good protein secreted from fat and is a factor that protects us from various lifestyle-related diseases. Until now, it has been thought that a receptor called AdipoR plays a role, but in fact, we demonstrated that it functions by binding to a special membrane protein called T-cadherin, entering cells, and producing particles called exosomes. This function is also important for stem cell therapies and may be applied to the treatment of severe heart failure and immune checkpoint inhibitor-associated type 1 diabetes. We also found that T-cadherin is released from cells and is also present in the blood, increasing in a diabetic state and helping the growth of insulin-producing cells in the pancreas.

研究分野：内分泌代謝内科学

キーワード：アディポネクチン エクソソーム 間葉系幹細胞 細胞増殖 心不全 カドヘリン 糖尿病 癌免疫療法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

脂肪由来分泌因子アディポネクチン (APN) は糖代謝改善作用、心血管保護作用、抗炎症作用等を有する善玉アディポサイトカインとして広く認知されている。なかでも臨床疫学研究からは、高分子多量体 APN が臓器保護作用の主要な部分を説明することが示されている。

多量体 APN は、細胞膜上の T-カドヘリン (T-cad) への特異的かつ高親和性の結合 (申請者ら、JBC 2017) により組織集積し臓器保護作用を発揮する。T-cad 欠損マウスでは、T-cad 発現臓器である心臓、血管、骨格筋への APN 集積は消失し (申請者ら、Endocrinology 2015)、この状態で APN による心血管保護作用も消失することが、申請者ら (申請者ら、FASEB J 2017) を含め各種モデルで明らかとされている。さらに APN は T-cad を介して骨格筋の筋再生を促進することも見出した (申請者ら、Sci Rep in revision)。ヒト GWAS 解析で T-cad 遺伝子変異は心血管疾患発症と関連し、また T-cad 遺伝子 SNP は他に比しヒト血中 APN 濃度を最も強く規定する (Wu et al. Hum Mol Genet 2014)。一方、T-cad は脂質 GPI-アンカーに係留する膜蛋白で、かつ細胞内ドメインは有さず、如何にして APN が T-cad を介し多彩な臓器保護作用を発揮するかは長く不明のままであった。

申請者らは APN が大動脈内皮細胞の表面かつ細胞内部にも存在することを示し (申請者ら、SciRep2014)。最近、APN が T-cad と結合した後、共にエクソソーム (Exo) 生合成の場である多胞体 (multi vesicular body: MVB) に集積、APN が T-cad 依存的に Exo 生成・分泌を促進、この APN 経路が血中 Exo レベルに強く影響していること、さらに Exo 分泌は細胞からのセラミドの搬出を伴い、APN は Exo 分泌促進を介して内皮細胞のセラミド蓄積を低下し、高血圧病態で問題となる血管内皮へのセラミド蓄積による血管障害を軽減することを報告した (図 1、申請者ら、JCI Insight 2018、喜多ら、「エクソソーム産生促進剤」特開 2017-131172) (図 1)。

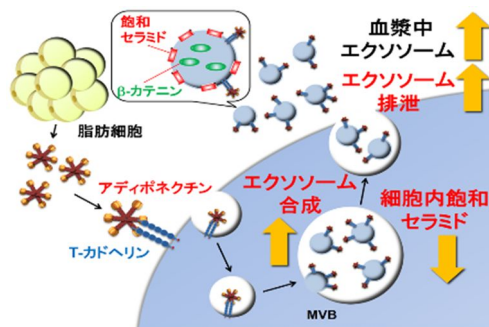


図1 T-cadを介するAPNのExo産生促進作用

2. 研究の目的

本申請では、(1)この Exo 産生促進の意義を追求することで、生体における Exo の役割に迫ると共に、(2)APN の Exo 産生促進を担う T-cad 蛋白の調節、特に同定した膜近傍切断酵素 ADAM12 の役割、及び切断遊離した遊離 T-cad (sT-cad) の病態における変動と臨床診断マーカーとしての意義及びその生理活性の有無を追求する。(3)さらに間葉系幹細胞の Exo 産生促進に基づく APN の組織再生促進作用を明らかにし、再生医療への応用を進めることを目的とした。

3. 研究の方法

精製多量体 APN 正常マウスにアデノウイルスを用いてマウス APN を発現させ、4 日目に全採血を行い、APN 発現血清を得た。ヒト Fc 融合 T-cad を ProteinG カラムにトラップした T-cad カラムを用いて、上記血清より APN を精製し、さらに、Hi-load ゲルろ過カラムを用いて、多量体 APN 画分を回収した。

ADAM12 欠損マウス 京都大学医生物学研究所 瀬原教授より分与頂いた。

T-cadherin flox マウス Boston Children's Hospital より MTA を受け、The University of Texas Southwestern Medical Center の Philipp E. Scherer 先生より分与頂いた。

T-cadherin KO マウス E2a-Cre マウス (Jackson) を上記 flox マウスに交配し、生殖細胞系列で KO されたマウスを選択した。

ヒト脂肪由来間葉系幹細胞 Lonza 社で作製された間葉系幹細胞を、ロート製薬にて拡大培養したものを使用した。

その他、一般的な研究方法と試薬については各公表論文に詳細有り。

4. 研究成果

骨格筋再生は、アディポネクチン (APN) によって、T-カドヘリン (T-cad) 依存的に促進されること、再生途上の筋細胞では核の中心化とともに、APN の MVB 集積が誘導されること、筋細胞の Exo 産生にも T-cad を要することを報告した (Tanaka Y et al., Sci Rep 2019) (目的 1)。

APN の多様な臓器保護作用の多くは、7 回膜貫通タンパク AdipoR を介する代謝亢進作用や、細胞表面に表出された Calreticulin との相互作用を介したオプソニン作用によって説明されてきた。生理的多量体 APN は AdipoR や Calreticulin には結合せず、T-cad 発現細胞に特異的かつ定量的に結合することを報告した (Kita S et al., Elife 2019) (目的 2)。

T-cad の膜近傍切断に関与する候補として ADAM12 を同定したが、ADAM12 の欠損マウスにおいて、心血管の T-cad タンパク発現量は野生型と同レベルであった。一方 ADAM12 の欠損は、圧負

荷による心不全が強く進行することを報告した (Nakamura Y et al., AJP Heart 2019) (目的 2)

間葉系幹細胞(MSCs)はT-カドヘリン(T-cad)を発現し、アディポネクチン(APN)添加に応じてエクソソーム(Exo)産生が亢進することを見出した。圧負荷心不全(TAC)モデルにおけるMSCs投与による心機能改善作用は、MSCsのExo分泌に依存し、血中のAPNレベル、MSCsのT-cad発現に依存することを報告した(Nakamura et al., Mol Therapy 2020)。PioglitazoneとMSCsの併用に関して「幹細胞治療増強方法」として特許を申請した(特願 2019-234288)(目的 3)(図 2)。

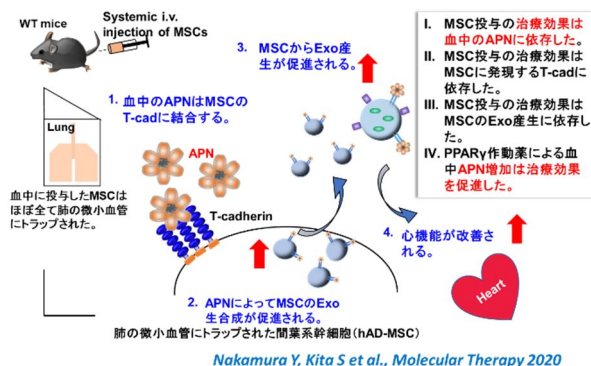


図2 APNとエクソソームが果たす間葉系幹細胞治療での役割

また、間葉系幹細胞治療法は免疫チェックポイント阻害に誘発される1型糖尿病モデルにも有効であることを、雄性NODマウスモデルを用いて明らかにした(Kawada-Horitani et al., Diabetologia in press)(目的 3)。

このような間葉系幹細胞は全身のあらゆる組織に体性幹細胞として存在する。腎はT-cadの発現が特に低い臓器であるが、詳細に検討すると尿管周囲の毛細血管の周囲細胞に発現を認め、APNの集積も認められた。さらに、腎虚血再灌流障害によって、T-cadあるいはAPN欠損マウスでは野生型よりも尿管壊死が重度となることを明らかにした(Tsugawa-Shimizu et al., AJP Endocrinol Metab 2021)(目的 1)。

T-cadは血中にExoの構成成分としてのみならず、大部分は遊離タンパクとして存在すること、新規に開発したELISA系によって定量可能であり、また糖尿病患者群の中でHbA1cなどのパラメータと有意な相関を示すことを明らかにした(Fukuda et al., JCEM2021)(目的 2)。

さらに、ストレプトゾシン惹起糖尿病モデル等のインスリン枯渇状態で増加し、膵細胞の増殖を促進する新しい液性因子であることを明らかにした(Okita et al. 投稿中)(目的 2)。

また、生理的APNの主要な受容体はT-cadであること(Kita et al., Elife 2019)、APNによるExo産生調節機構(Obata et al., JCI insight 2018)が果たす筋再生促進(Tanaka et al., SciRep 2019)や腎虚血再灌流障害の低減作用(Tsugawa-Shimizu et al., AJP Endocrinol Metab 2021)、間葉系幹細胞治療への応用(Nakamura et al., Mol Therapy 2020)を元に、Exoの内分泌機構としての新しい位置づけを提唱した(Kita et al., JCI 2019, Kita et al., JB review 2021)。

今後は、これらの知見を基に、アディポネクチン学の再構築を目指す(図 3)。

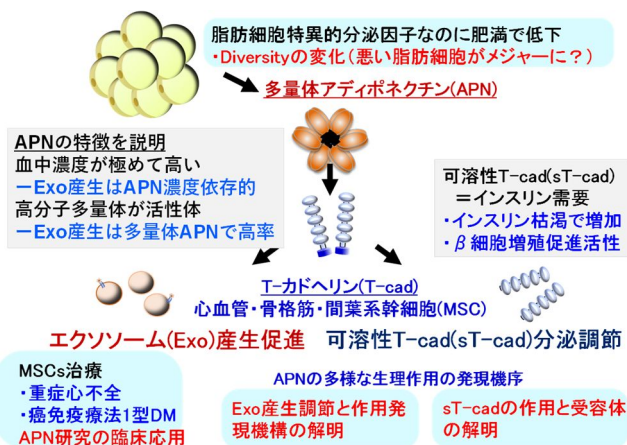


図3 アディポネクチン学の再構築

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Fukuda Shiro, Kita Shunbun, Miyashita Kazuya, Iioka Masahito, Murai Jun, Nakamura Tadashi, Nishizawa Hitoshi, Fujishima Yuya, Morinaga Jun, Oike Yuichi, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 106
2. 論文標題 Identification and Clinical Associations of 3 Forms of Circulating T-cadherin in Human Serum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1333 ~ 1344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab066	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 Kawachi Yusuke, Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Nagao Hirofumi, Nakamura Takashi, Akari Seigo, Murase Takayo, Taya Naohiro, Omori Kazuo, Miyake Akimitsu, Fukuda Shiro, Takahara Mitsuyoshi, Kita Shunbun, Katakami Naoto, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Plasma xanthine oxidoreductase activity in Japanese patients with type 2 diabetes across hospitalized treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1512 ~ 1520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13467	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 Kawachi Yusuke, Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Nakamura Takashi, Akari Seigo, Murase Takayo, Saito Takuro, Miyazaki Yasuhiro, Nagao Hirofumi, Fukuda Shiro, Kita Shunbun, Katakami Naoto, Doki Yuichiro, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Increased plasma XOR activity induced by NAFLD/NASH and its possible involvement in vascular neointimal proliferation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 144762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.144762	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 Shin Jihoon, Toyoda Shinichiro, Nishitani Shigeki, Fukuhara Atsunori, Kita Shunbun, Otsuki Michio, Shimomura Iichiro	4. 巻 70
2. 論文標題 Possible Involvement of Adipose Tissue in Patients With Older Age, Obesity, and Diabetes With SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) via GRP78 (BIP/HSPA5): Significance of Hyperinsulinemia Management in COVID-19	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 2745 ~ 2755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db20-1094	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 Sakaue Taka-aki, Fujishima Yuya, Fukushima Yoko, Tsugawa-Shimizu Yuri, Fukuda Shiro, Kita Shunbun, Nishizawa Hitoshi, Ranscht Barbara, Nishida Kohji, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Adiponectin accumulation in the retinal vascular endothelium and its possible role in preventing early diabetic microvascular damage	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-08041-2	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 Iioka Masahito, Fukuda Shiro, Maeda Norikazu, Natsukawa Tomoaki, Kita Shunbun, Fujishima Yuya, Sawano Hirotaka, Nishizawa Hitoshi, Shimomura Iichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Time-Series Change of Serum Soluble T-Cadherin Concentrations and Its Association with Creatine Kinase-MB Levels in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.63305	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 Kawada-Horitani Emi, Kita Shunbun, Okita Tomonori, Nakamura Yuto, Nishida Hiroyuki, Honma Yoichi, Fukuda Shiro, Tsugawa-Shimizu Yuri, Kozawa Junji, Sakaue Taka-aki, Kawachi Yusuke, Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Azuma Miyuki, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Human adipose-derived mesenchymal stem cells prevent type 1 diabetes induced by immune checkpoint blockade	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Nakamura Y, Kita S, Tanaka Y, Fukuda S, Obata Y, Okita T, Nishida H, Takahashi Y, Kawachi Y, Tsugawa-Shimizu Y, Fujishima Y, Nishizawa H, Takakura Y, Miyagawa S, Sawa Y, Maeda N, Shimomura I.	4. 巻 28
2. 論文標題 Adiponectin Stimulates Exosome Release to Enhance Mesenchymal Stem-Cell-Driven Therapy of Heart Failure in Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Ther.	6. 最初と最後の頁 2203-2219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymthe.2020.06.026.	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 Tsugawa-Shimizu Y, Fujishima Y, Kita S, Minami S, Sakaue TA, Nakamura Y, Okita T, Kawachi Y, Fukuda S, Namba-Hamano T, Takabatake Y, Isaka Y, Nishizawa H, Ranscht B, Maeda N, Shimomura I.	4. 巻 320
2. 論文標題 Increased vascular permeability and severe renal tubular damage after ischemia-reperfusion injury in mice lacking adiponectin or T-cadherin.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Physiol Endocrinol Metab.	6. 最初と最後の頁 E179-E190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00393.2020.	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 Kita S, Shimomura I.	4. 巻 169
2. 論文標題 JB Special Review - Stimulation of exosome biogenesis by adiponectin, a circulating factor secreted from adipocytes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biochem.	6. 最初と最後の頁 173-179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa105.	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 Fukuda S, Kita S, Miyashita K, Iioka M, Murai J, Nakamura T, Nishizawa H, Fujishima Y, Morinaga J, Oike Y, Maeda N, Shimomura I.	4. 巻 -
2. 論文標題 Identification and clinical associations of three forms of circulating T-cadherin in human serum.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab066.	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 喜多俊文、下村伊一郎	4. 巻 274
2. 論文標題 アディポネクチンと間葉系幹細胞	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1001-1005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 喜多俊文、下村伊一郎	4. 巻 276
2. 論文標題 アディポネクチンの新しい作用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 430-434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Kita Shunbun, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 129
2. 論文標題 Interorgan communication by exosomes, adipose tissue, and adiponectin in metabolic syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 4041 ~ 4049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI129193	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 Kita Shunbun, Fukuda Shiro, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Native adiponectin in serum binds to mammalian cells expressing T-cadherin, but not AdipoRs or calreticulin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e48675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.48675	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 Nakamura Yuto, Kita Shunbun, Tanaka Yoshimitsu, Fukuda Shiro, Obata Yoshinari, Okita Tomonori, Kawachi Yusuke, Tsugawa-Shimizu Yuri, Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Miyagawa Shigeru, Sawa Yoshiki, Sehara-Fujisawa Atsuko, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 318
2. 論文標題 A disintegrin and metalloproteinase 12 prevents heart failure by regulating cardiac hypertrophy and fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H238 ~ H251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00496.2019	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 喜多俊文	4. 巻 272
2. 論文標題 エクソソームを介する代謝調節機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 325-329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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15件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 中村勇斗、喜多俊文、小幡佳也、福田士郎、田中紀實、藤島裕也、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 幹細胞治療におけるアディポネクチン/T-カドヘリンの意義
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 喜多俊文
2. 発表標題 アディポネクチンのエクソソーム産生制御と心血管治療応用
3. 学会等名 第5回日本血管不全学会学術集会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 喜多俊文、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチンの新たな作用学とその応用
3. 学会等名 第41回日本肥満学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村勇斗、喜多俊文、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 再生医療におけるアディポネクチン/T-カドヘリンの意義
3. 学会等名 第41回日本肥満学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田士郎、喜多俊文、宮下かずや、中村勇斗、川知祐介、沖田朋憲、清水有理、田中紀實、増田重樹、小幡佳也、藤島裕也、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 肥満・糖尿病病態における血中ならびに組織T-カドヘリンの関連
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 沖田朋憲、喜多俊文、中村勇斗、嶺尾良平、福田士郎、小幡佳也、川知祐介、田中紀實、増田重樹、清水有理、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチン/TカドヘリンシステムとERストレスに関する検討
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村勇斗、喜多俊文、福田士郎、小幡佳也、田中紀實、増田重樹、清水有理、沖田朋憲、川知祐介、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 慢性心不全モデルにおけるアディポネクチン/T-カドヘリンシステム
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 喜多俊文、福田士郎、沖田朋憲、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 Keeping homeostasis ; organ cross-talks by adiponectin, T-cadherin, and exosomes
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 喜多俊文、中村勇斗、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 Exosome Secretion by Adiponectin Contributes to MSC Transplantation in Pressure Overload Heart Failure Models
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 田中紀實、喜多俊文、西澤 均、福田士郎、藤島裕也、小幡佳也、長尾博文、増田重樹、中村勇斗、清水有理、嶺尾良平、ランシュット パーバラ、深田宗一郎、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチンのT-カドヘリンを介する骨格筋再生促進作用
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 喜多俊文、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチンのエクソソーム産生制御と再生医療への応用
3. 学会等名 日本内分泌学会 第37回内分泌代謝学サマーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shunbun Kita, Iichiro Shimomura
2. 発表標題 Exosome Secretion by Adiponectin Contributes to MSC-Transplantation on Pressure Overload Heart Failure Mice
3. 学会等名 Asia-Pacific Diabetes and Obesity Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村勇斗、喜多俊文、小幡佳也、福田士郎、田中紀實、藤島裕也、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 幹細胞治療におけるアディポネクチン/T-カドヘリンの意義
3. 学会等名 第40回日本肥満学会 第37回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shunbun Kita, Shiro Fukuda, Yuto Nakamura, Yoshinari Obata, Yoshimitsu Tanaka, Tomonori Okita, Shigeki Masuda, Yuri Shimizu, Yusuke Kawachi, Emi Horitani, Takaaki Sakaue, Yuya Fujishima, Hitoshi Nishizawa, Norikazu Maeda, and Iichiro Shimomura
2. 発表標題 Native adiponectin in serum binds to cells expressing T-cadherin, but not AdipoRs or calreticulin
3. 学会等名 Keystone Symposia, Diabetes: Glucose Control and Beyond（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuto Nakamura, Shunbun Kita, Yoshinari Obata, Shiro Fukuda, Yoshimitsu Tanaka, Yuya Fujishima, Hitoshi Nishizawa, Norikazu Maeda, and Iichiro Shimomura
2. 発表標題 Action mechanism of high-molecular weight multimer adiponectin - possible role of stem cells, T-cadherin, and exosomes for organ protections
3. 学会等名 Keystone Symposia, Obesity and NAFLD: Mechanisms and Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 糖尿病治療剤	発明者 喜多 俊文、下村 伊一郎、前田 法 一、西田 浩之	権利者 ロート製薬株式 会社、国立大学 法人大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-26666	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 幹細胞治療増強方法	発明者 喜多 俊文 他	権利者 ロート製薬株式 会社、国立大学 法人大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、2019-234288	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>大阪大学 https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20191004_1 AMED https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20180604.html</p>

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	前田 法一 (MAEDA Norikazu) (30506308)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授 (14401)	

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	西澤 均 (NISHIZAWA Hitoshi) (20379259)	大阪大学・医学系研究科・講師 (14401)	
研究分担者	藤島 裕也 (FUJISHIMA Yuya) (10779789)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	

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