

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2008～2012

課題番号：20229008

研究課題名（和文） 代謝制御機構の統合的理解とその破綻

研究課題名（英文） Integrated elucidation of metabolic pathway in the physiology and pathology

研究代表者

門脇 孝（KADOWAKI TAKASHI）

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：30185889

研究成果の概要（和文）：

我国で死因上位の心血管疾患の主因である糖尿病・メタボリックシンドロームの激増の原因解明と治療法開発には、代謝制御とその破綻の統合的理解が不可欠である。インスリンとアディポネクチンの代謝制御における臓器間クロストーク及び細胞機能・恒常性のメカニズムの解明により、インスリンやアディポネクチン作用の制御をターゲットとした糖尿病治療薬の開発を進める上での基盤となる科学的エビデンスの構築に寄与した。さらに糖尿病治療薬となる候補化合物の取得にも成功した。

研究成果の概要（英文）：

An integrated understanding of metabolic regulation and its disruption is essential in elucidating the pathophysiology of diabetes and the metabolic syndrome as well as in developing therapeutic modalities for these conditions. In this connection, we contributed to generating scientific evidence that constitutes a basis for the development of anti-diabetic therapies targeted at the regulation of insulin and/or adiponectin action as well as to the discovery of candidate anti-diabetic compounds, by elucidating the mechanisms involved in the inter-organ cross-talks in the regulation of insulin and/or adiponectin action.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	78,000,000	23,400,000	101,400,000
2009年度	32,000,000	9,600,000	41,600,000
2010年度	21,600,000	6,480,000	28,080,000
2011年度	21,600,000	6,480,000	28,080,000
2012年度	21,600,000	6,480,000	28,080,000
総計	174,800,000	52,440,000	227,240,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：アディポネクチン、インスリン、AdipoR、糖代謝、脂質代謝

## 1. 研究開始当初の背景

糖・脂質・エネルギー代謝は生命発現にとって極めて重要である。インスリン（Ins）とアディポネクチン（Ad）はこれら代謝制御の2大経路である。我国で死因上位の心血管疾患の主因である糖尿病・メタボリックシンドローム（MS）の激増の原因解明と治療法開発には、代謝制御とその破綻の統合的理

解が不可欠である。

## 2. 研究の目的

本研究では、各組織での Ad 作用を解明出来る組織特異的 Ad 受容体（AdipoR）欠損マウス（Nature 423:762, 2003; Nature Medicine 13:332, 2007）と各組織での Ins 作用を解明出来る組織特異的 Ins 受容体基質（IRS）欠損マウス（Nature372:72, 1994;Cell

Metabolism 3: 247, 2006) を駆使して、中枢・末梢の各組織及び全身における Ad 作用と Ins 作用の全容の解明を中心にして、代謝制御機構の統合的理解とその破綻の改善法開発に至るまでの (1) 代謝制御における臓器間クロストークのメカニズム解明, (2) 代謝制御における細胞機能・恒常性のメカニズムの解明を 5 年の間に成し遂げる。

### 3. 研究の方法

本研究では、各組織での Ad 作用を解明出来る組織特異的 Ad 受容体 (AdipoR) 欠損マウス (Nature 423:762, 2003; Nature Medicine 13:332, 2007) と Ins 作用を各組織での効果を解明出来る組織特異的 Ins 受容体基質 (IRS) 欠損マウス (Nature 372:72, 1994; Cell Metabolism 3: 247, 2006) を駆使して、中枢・末梢の各組織及び全身における Ad 作用と Ins 作用の全容の解明を中心にして、代謝制御機構の統合的理解とその破綻の改善法開発を行う。

(1) 代謝制御における臓器間クロストークのメカニズム解明: 脂肪細胞から分泌される Ad と膵 β 細胞から分泌される Ins は各組織にその受容体を発現している (Cell Metabolism 6:55, 2007) ので、臓器間クロストークを解明する。

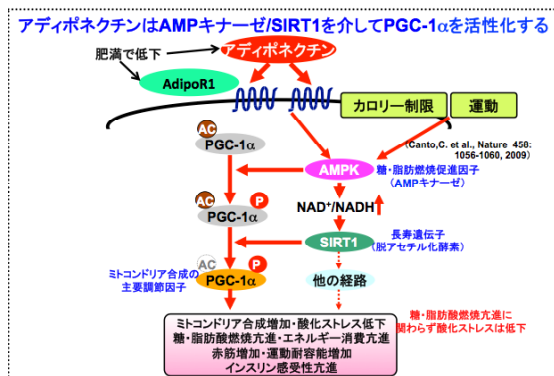
(2) 代謝制御における細胞機能・恒常性のメカニズムの解明: 細胞内ストレスを網羅的解析とインジケーターマウスを用いて解析し、細胞機能との関連を解明する。

### 4. 研究成果

(1) 代謝制御における臓器間クロストークのメカニズム解明: ①脂肪細胞由来 Ad が骨格筋でミトコンドリア機能を増進

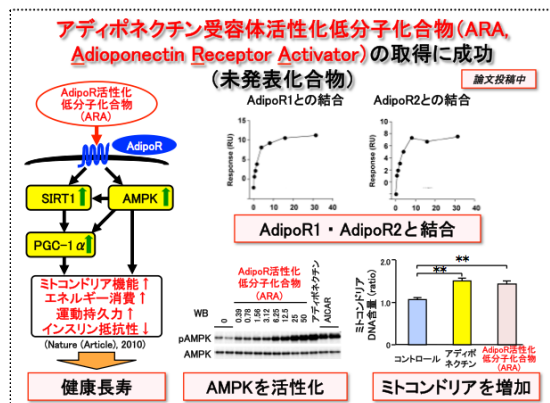
Ad は、抗糖尿病、抗 MS 作用を有する脂肪細胞由来の善玉ホルモンである。肥満に伴ってミトコンドリアの量や機能が低下すると、MS や糖尿病の原因になる。本研究では、Ad が AdipoR1 を介し、筋肉においてミトコンドリアの量と機能を改善させることにより、代謝と運動持久力を高め、運動した場合と同様の効果をもたらすことを見出した。この結果から、AdipoR1 の活性化薬が、運動模倣薬となることが示唆された。

図 1



これまでミトコンドリアの量や機能に関しては、PGC-1α が重要な役割を果たすことが知られていた。われわれは Ad が AdipoR1 を介して、(1) 糖・脂質代謝改善に重要な AMP キナーゼと長寿遺伝子 SIRT1 を活性化し、(2) 細胞内カルシウム濃度を上昇させることを発見した。また、この 2 つの経路により PGC-1α 及びミトコンドリアの活性と量を両方改善させることを見出した (Nature 464: 1313-1319, 2010, 図 1)。これらは運動によっても活性化される経路であるので、内科的疾患や運動器疾患等によって運動ができない場合でも、AdipoR1 の活性化薬が、MS や糖尿病の効果的な治療薬となることが期待され、現在、AdipoR の活性化低分子化合物の取得に世界で初めて成功している。この化合物は、Ad 同様の作用を有し、寿命を制御している可能性が示された (論文投稿中, 図 2)。

図 2



②脂肪細胞由来 Ad がマクロファージ (MΦ) で IL-6 を増加を介して肝で IRS-2 を増加させ、インスリン感受性を増加させる。脂肪細胞由来 Ad が MΦ での IL-6 発現・分泌を増加させることによって、肝細胞で STAT3 を活性化し、IRS-2 を増加させることによって、インスリン感受性を増加させることを見出した (Cell Metabolism 13:401-412, 2011,

図 3

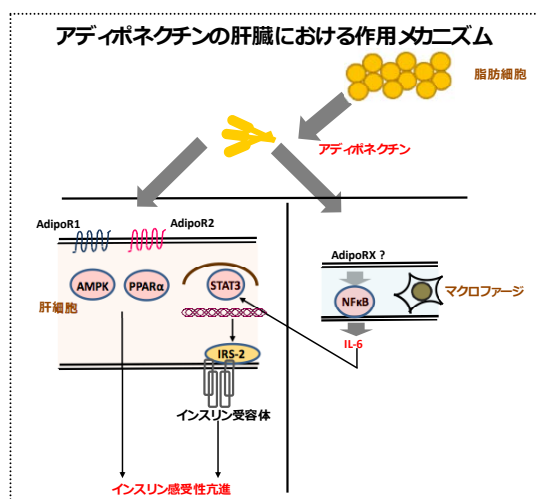
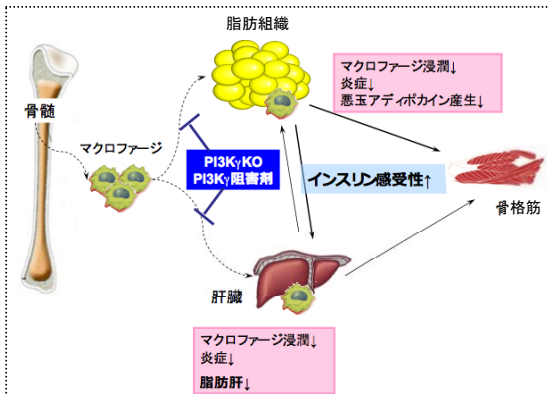


図 3)。

③MΦ でのClassIB-PI3Kの抑制が肥満による脂肪組織の炎症を低減させ、インスリン抵抗性を改善させる

ClassIB-PI3Kの遺伝子欠損あるいは化合物による活性抑制が、肥満の脂肪組織・肝臓で認められるマクロファージの浸潤を抑制し、炎症が低減され、インスリン抵抗性が改善されるのを見出した(PNAS 108:5753-5758, 2011, 図 4)。

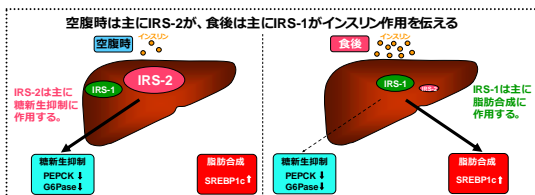
図 4



(2) 代謝制御における細胞機能・恒常性のメカニズムの解明：①肝臓において絶食時には IRS-2 が、摂食時には IRS-1 が、代謝制御に重要な役割を果たす

肝臓においてインスリンは、絶食時から摂食開始初期においては過剰な糖新生を抑制し、摂食後は中性脂肪合成を促進するが、その分子メカニズムは不明であった。肝臓特異的な遺伝子欠損マウスを用いて、絶食時には、IRS-2がPI3Kを活性化して、糖新生を抑制し、摂食時には、IRS-1がPI3Kを活性化して中性脂肪合成を促進していることを見出した(Cell Metabolism 8:49-64, 2008, 図 5)。

図 5

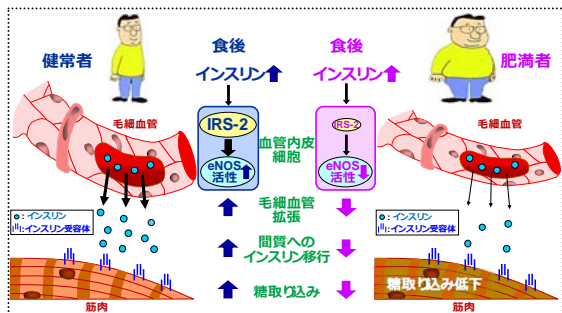


②血管内皮の IRS-2 がインスリンの骨格筋への移行に重要

筋肉は人において最大の糖取り込み臓器であり、糖取り込みに障害があると血糖値が上昇する。そのため、MS や 2 型糖尿病で認められる筋肉の糖取り込み障害の克服は、治療上、大きな課題である。肥満では血管内皮細胞 IRS-2 が低下し、eNOS のリン酸化等のインスリン作用が減弱するために、糖取り込みを促進するインスリンの筋肉への移行が低下し、糖取り込みが障害されていることを見出した。さらに、この血管内皮細胞の eNOS を

増加させる化合物等の投与によりインスリン作用を正常化することにより、筋肉へのインスリン移行や糖取り込みが改善することを明らかにした。この発見により、肥満に伴う筋肉の糖取り込み障害のメカニズムが明らかとなり、新しいコンセプトに基づく 2 型糖尿病治療法の開発につながるものと考えられる(Cell Metabolism 13:294-307, 2011, 図 6)。

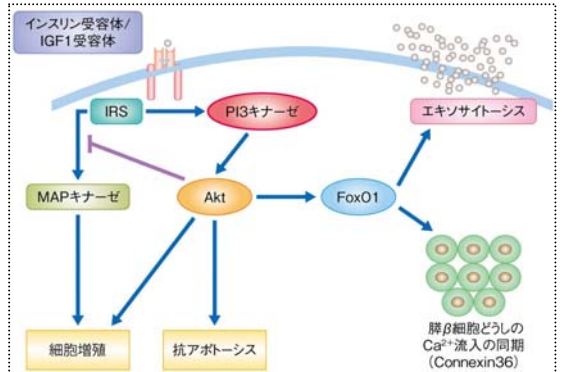
図 6



③膵 β 細胞における Class1API3K がインスリンの分泌に重要

ClassIA-PI3K の低下が、2 型糖尿病で認められる膵 β 細胞の量と機能の低下の原因になっていることを膵 β 細胞特異的な遺伝子欠損マウス等を用いて明らかにした(Cell Metabolism 12:619-632, 2010, 図 7)。

図 7



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 65 件)

1. Yamauchi T, Kadowaki T.: Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab.* 17:185-196,2013.DOI:10.1016/j.cmet.2013.01.001.
2. Kadowaki T, Ohtani T, Odawara M.: Baseline predictive factors for glycemic control in Japanese type 2 diabetes patients treated with insulin glargine plus oral antidiabetic drugs: ALOHA study subanalysis. *Diabetol Int.* 4:16-22,2013.DOI:10.1007/s13340-012-0087-6.
3. Kadowaki T, Kondo K.: Efficacy, safety and dose-response relationship of teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* published

- online,2013,DOI:10.1111/dom.12092.
4. Saxena R, 17名, Yamauchi T(19番目), Hara K(20番目), 4名; DIAGRAM; MuTHER; AGEN, 19名, Kadowaki T(44番目), 4名: Genome-Wide Association Study Identifies a Novel Locus Contributing to Type 2 Diabetes Susceptibility in Sikhs of Punjabi Origin From India. *Diabetes*.62: 1746-1755,2013.DOI:10.2337/db12-1077.
  5. Imamura M, 1名, Yamauchi T(3番目), Hara K(4番目), 10名, Okada-Iwabu M, Iwabu M, 13名, Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Nakamura Y, Kadowaki T: A single-nucleotide polymorphism in ANK1 is associated with susceptibility to type 2 diabetes in Japanese populations. *Human Molecular Genetics*21:3042-3049,2012.DOI:10.1093/hmg/dd1113.
  6. Kodama K, 3名, Hara K(5番目), 6名, Kadowaki T(12番目), Butte AJ: Expression-based genome-wide association study links CD44 in adipose tissue with type 2 diabetes. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*.109:7049-7054,2012.DOI:10.1073/pnas.1114513109.
  7. Nakamura A, 5名, Kubota N(7番目), Kadowaki T(8番目), 1名: Control of beta cell function and proliferation in mice stimulated by small-molecule glucokinase activator under various conditions. *Diabetologia*55:1745-1754,2012.DOI:10.1007/s00125-012-2521-5
  8. Eguchi K, 11名, Kadowaki T(13番目), 1名: Saturated fatty acid and TLR signaling link  $\beta$  cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab*.15:518-533,2012.DOI:10.1016/j.cmet.2012.01.023.
  9. Iwata M, 8名, Hara K(9番目), Kadowaki T(10番目), 1名: Genetic risk score constructed using 14 susceptibility alleles for type 2 diabetes is associated with the early onset of diabetes and may predict the future requirement of insulin injections among Japanese individuals. *Diabetes Care* 35:1763-1770,2012.DOI:10.2337/dc11-2006.
  10. Kadowaki T, Ohtani T, Odawara M: Potential Formula for the Calculation of Starting and Incremental Insulin Glargine Doses: ALOHA Subanalysis. *PLoS One* 7:e41358,2012.DOI:10.1371/journal.pone.0041358.
  11. Nishimura S, 15名, Kadowaki T(17番目), 3名: In vivo imaging visualizes discoid platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin signaling. *Blood* 119:e45-56,2012.DOI:10.1182/blood-2011-09-381400.
  12. Shojima N, Hara K, 7名, Kubota N(10番目), Yamauchi T(11番目), Ueki K(12番目), Kadowaki T(13番目): Depletion of homeodomain-interacting protein kinase 3 impairs insulin secretion and glucose tolerance in mice. *Diabetologia* 55:3318-3330,2012.DOI:10.1007/s00125-012-2711-1.
  13. Yamada T, Hara K, Kadowaki T.: Association of adenovirus 36 infection with obesity and metabolic markers in humans: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 7:e42031,2012.DOI:10.1371/journal.pone.0042031.
  14. Yamada T, Hara K, Umematsu H, Suzuki R, Kadowaki T.: Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*.7:e43673,2012.DOI:10.1371/journal.pone.0043673.
  15. Fujita H, Hara K, 6名, Kadowaki T(9番目).: Variations with modest effects have an important role in the genetic background of type 2 diabetes and diabetes-related traits. *J Hum Genet*.57:776-779, 2012.DOI:10.1038/jhg.2012.110.
  16. Kadowaki T, Ueki K, Yamauchi T, Kubota N. SnapShot: Insulin Signaling Pathways. *Cell* 148:624-624,2012.DOI:10.1016/j.cell.2012.01.034.
  17. Kadowaki T, Kubota N, Ueki K, Yamauchi T. SnapShot: Physiology of Insulin Signaling. *Cell*148:834-834,2012.DOI:10.1016/j.cell.2012.02.004.
  18. Nio Y, Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, 2名, Ueki K(7番目), Kadowaki T(8番目).: Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) deficiency enhances alternatively activated M2 macrophages and ameliorates insulin resistance and fatty liver in lipotrophic diabetic A-ZIP transgenic mice. *Diabetologia* 55:3350-3358,2012.DOI:10.1007/s00125-012-2710-2
  19. Kubota T, Kubota N, 34名, Ueki K(37番目), Kadowaki T(38番目).: Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell Metabolism* 13:294-307, 2011.DOI:10.1016/j.cmet.2011.01.018.
  20. Awazawa M, Ueki K, 1名, Yamauchi T(4番目), Kubota N(5番目), 10名, Kadowaki T(16番目).: Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell Metabolism* 13:401-412,2011.DOI:10.1016/j.cmet.2011.02.010.
  21. Waki H, 1名, Yamauchi T(3番目), 5名, Iwabu M, Okada-Iwabu M, 3名, Ueki K(14番目), 3名, Kadowaki T(18番目).: Global mapping of cell type-specific open chromatin by FAIRE-seq reveals the regulatory role of the NFI family in adipocyte differentiation. *PLoS Genetics* 7:e1002311,2011. DOI:10.1371/journal.pgen.1002311.
  22. Kobayashi N, Ueki K, 2名, Kubota N(5番目), 7名, Hara K(13番目), 8名, Kadowaki T(22番目).: Blockade of class IB phospho-inositide-3 kinase ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108:5753-5758,2011.DOI:10.1073/pnas.1016430108.
  23. Kukimoto-Nino M, 8名, Yamauchi T(10番目), Okada-Iwabu M, Iwabu M, Kadowaki T(13番目), 2名: Crystal structure of the Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin-dependent protein kinase in complex with the inhibitor STO-609. *J. Biol. Chem.* 286:22570-22579,2011. DOI:10.1074/jbc.M111.251710.
  24. Cho YS, 8名, Yamauchi T(10番目), 32名, Hara K(43番目), 15名, Kadowaki T(59番目), 9名: Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nature Genetics*44:67-72,2011.DOI:10.1038/ng.1019.
  25. Ueki K, Kadowaki T.: The other sweet face of XBP-1. *Nature Medicine* 17:246-248, 2011.DOI:10.1038/nm0311-246.
  26. Kadowaki T, Yamauchi T: Adiponectin receptor signaling: a new layer to the current model. *Cell Metabolism* 13:123-124, 2011.DOI:10.1016/j.cmet.2011.01.012.

27. Endo Y, 14名, Yamauchi T (16番目), Kubota N (17番目), Kadowaki T (18番目), 5名: Thiazolidinediones enhance sodium-coupled bicarbonate absorption from renal proximal tubules via PPARgamma-dependent non-genomic signaling. *CellMetabolism* 13:550-561,2011.DOI:10.1016/j.cmet.2011.02.015.
28. Kurokawa J, 2名, Kubota N (4番目), Kadowaki T (5番目), 2名: Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) is required for obesity-associated recruitment of inflammatory macrophages into adipose tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108:12072-12077, 2011.DOI:10.1073/pnas.1101841108.
29. Mutoh M, 5名, Kubota N (7番目), 1名, Kadowaki T (9番目), 2名: Loss of adiponectin promotes intestinal carcinogenesis in Min and wild-type mice. *Gastroenterology* 140:2000-2008,2011. DOI:10.1053/j.gastro.2011.02.019.
30. Grarup N, 5名, Yamauchi T (7番目), Hara K (8番目), 1名, Kadowaki T (10番目), 2名: The diabetogenic VPS13C/C2CD4A/C2CD4B rs7172432 variant impairs glucose-stimulated insulin response in 5,722 non-diabetic Danish individuals. *Diabetologia* 54:789-794,2011. DOI:10.1007/s00125-010-2031-2.
31. Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, 8名, Kubota N (12番目), 7名, Ueki K (20番目), Kadowaki T (26番目): Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC1alpha and mitochondria by Ca2+ and AMPK/SIRT1. *Nature* 464:1313-1319, 2010.DOI:10.1038/nature08991.
32. Yamauchi T, Hara K, 14名, Iwabu M, Okada-Iwabu M, 27名, Kadowaki T (46番目): A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. *Nature Genetics* 42:864-868,2010. DOI:10.1038/ng.660.
33. Kaneko K, Ueki K, 16名, Kadowaki T (19番目): Class IA phosphatidylinositol 3-kinase in pancreatic beta cells controls insulin secretion by multiple mechanisms. *Cell Metabolism* 12:619-632,2010. DOI:10.1016/j.cmet.2010.11.005.
34. Baur JA, 12名, Kadowaki T (14番目), 18名: Dietary restriction; Standing up for sirtuins. *Science* 329:1012-1015,2010. DOI:10.1126/science.329.5995.1012.
35. Kurokawa J, 7名, Kubota N (9番目), Kadowaki T (10番目), 5名: Macrophage-derived AIM is endocytosed into adipocytes and decreases lipid droplets via inhibition of fatty acid synthase activity. *Cell Metabolism* 11:479-492,2010. DOI:10.1016/j.cmet.2010.04.013.
36. Misu H, 16名, Kubota N (18番目), Kadowaki T (19番目), 8名: A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metabolism* 12:483-495, 2010.DOI:10.1016/j.cmet.2010.09.015.
37. Waki K, Terasaki PI, Kadowaki T: Long-term pancreas allograft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation by era: UNOS registry analysis. *Diabetes Care* 33: 1789-1791,2010.DOI:10.2337/dc09-2276.
38. Okamoto K, 17名, Kadowaki T (19番目), 6名: Identification of KCNJ15 as a susceptibility gene in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Hum. Genet.* 86: 54-64,2010.DOI:10.1016/j.ajhg.2009.12.009.
39. Oishi Y, 2名, Hara K (4番目), 4名, Kadowaki T (9番目), 1名: Regulatory polymorphism in transcription factor KLF5 at the MEF2 element alters the response to angiotensin II and is associated with human hypertension. *FASEB J.* 24:1780-1788, 2010.DOI:10.1096/fj.09-146589.
40. Igarashi M, 17名, Kadowaki T (19番目), 2名: The critical role of neutral cholesterol ester hydrolase 1 in cholesterol removal from human macrophages. *Circ. Res.* 107:1387-1395,2010.DOI:10.1161/CIRCRESAHA.110.226613.
41. Takeuchi Y, 18名, Kadowaki T (20番目), 1名: Polyunsaturated fatty acids selectively suppress sterol regulatory element-binding protein-1 through proteolytic processing and autolop regulatory circuit. *J. Biol. Chem.* 285:11681-11691,2010.DOI:10.1074/jbc.M109.096107.
42. Takazawa T, Yamauchi T, 3名, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Ueki K (8番目), Kadowaki T (9番目): Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist rosiglitazone increases the expression of very low density lipoprotein receptor gene in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 284:30049-30057,2009.DOI:10.1074/jbc.M109.047993.
43. Watanabe T, Kubota N, 3名, Iwabu M, 6名, Yamauchi T (13番目), 4名, Ueki K (18番目), Kadowaki T (19番目): Rimonabant ameliorates insulin resistance via both adiponectin-dependent and adiponectin-independent pathways. *J. Biol. Chem.* 284:1803-1812,2009.DOI:10.1074/jbc.M807120200.
44. Nishimura S, 6名, Hara K (8番目), Ueki K (9番目), Kadowaki T (12番目), 1名: CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nature Medicine* 15:914-920,2009.DOI:10.1038/nm.1964.
45. Sekiya M, 17名, Kadowaki T (19番目), 2名: Ablation of neutral cholesterol ester hydrolase 1 accelerates atherosclerosis. *Cell Metabolism* 10:219-228,2009. DOI:10.1016/j.cmet.2009.08.004.
46. Chan JC, 2名, Kadowaki T (4番目), 3名: Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA* 301:2129-2140,2009.DOI:10.1001/jama.2009.726.
47. Matsuda S, 5名, Kadowaki T (7番目), 1名: Critical role of class IA PI3K for c-Rel expression in B lymphocytes. *Blood* 113: 1037-1044,2009. DOI:10.1182/blood-2008-06-163725.
48. Freude S, 8名, Kubota N (10番目), Kadowaki T (11番目), 4名: Neuronal IGF-1 resistance reduces Ab-accumulation and protects against premature death in a model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 23: 3315-3324,2009.DOI:10.1096/fj.09-132043.
49. Omori S, 8名, Kadowaki T (10番目), 2名: Replication study for the association of new meta-analysis-derived risk loci with susceptibility to type 2 diabetes in 6,244 Japanese individuals. *Diabetologia* 52:1554-1560,2009.DOI:10.1007/s00125-009-1397-5.
50. Assmann A, 2名, Kadowaki T (4番目), 1名: Glucose effects on beta-cell growth and survival require activation of insulin receptors and insulin receptor substrate 2. *Mol. Cell. Biol.* 29:3219-3228,2009.DOI:10.1128/MCB.01489-08.
51. Kurabe N, 2名, Kubota N (4番目), 12名, Kadowaki T (17番目), 1名: The death effector domain-containing DEDD supports S6K1 activity via preventing Cdk1-dependent inhibitory phosphorylation.

- J. Biol. Chem.* 284:5050-5055,2009.DOI:10.1074/jbc.M808598200.
52. Nakamura A, 6名, Kubota N (8番目), 2名, Kadowaki T (11番目), 1名: Impact of small molecule glucokinase activator on glucose metabolism, and beta cell function and mass. *Endocrinology* 150:1147-1154,2009.DOI:10.1210/en.2008-1183.
53. Igarashi M, 11名, Kadowaki T (13番目), 1名: Targeting of neutral cholesterol ester hydrolase to the endoplasmic reticulum via its N-terminal sequence. *J. Lipid Res.* 51:274-285,2009.DOI:10.1194/jlr.M90201-JLR200.
54. Aoki K, 1名, Kubota N (3番目), 11名, Kadowaki T (15番目), 1名: Role of the liver in glucose homeostasis in P13-kinase p85[alpha]-deficient mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296:E842-853,2009.DOI:10.1152/ajpendo.90528.2008.
55. Miura S, Kubota N (5/8), Kadowaki T (7/8), Ezaki O, et al.: Alpha2-AMPK activity is not essential for an increase in fatty acid oxidation during low-intensity exercise. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296:E47-E55,2009.DOI:10.1152/ajpendo.90690.2008.
56. Kubota N, 19名, Ueki K (21番目), Kadowaki T (22番目): Dynamic functional relay between insulin receptor substrate-1 and -2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. *Cell Metabolism* 8:49-64, 2008.DOI:10.1016/j.cmet.2008.05.007.
57. Yasuda K, 2名, Hara K (4番目), 41名, Kadowaki T (46番目), 1名: Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics* 40:1092-1097,2008.DOI:10.1038/ng.207.
58. Unoki H, 2名, Hara K (4番目), 22名, Kadowaki T (27番目), 3名: SNPs in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nature Genetics* 40:1098-1102,2008.DOI:10.1038/ng.208.
59. Okamoto M, 1名, Kubota N (3番目), 8名, Kadowaki T (12番目): Adiponectin induces insulin secretion in vitro and in vivo at a low glucose concentration. *Diabetologia* 51:827-835,2008.DOI:10.1007/s00125-008-0944-9.
60. Oishi Y, 6名, Kubota N (8番目), Kadowaki T (9番目), 1名: SUMOylation of Kruppel-like transcription factor 5 acts as a molecular switch in transcriptional programs of lipid metabolism involving PPAR-delta. *Nature Medicine* 14:656-666,2008. DOI: 10.1038/nm1756.
61. Nishimura S, 7名, Kadowaki T (9番目), 2名: In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 118: 710-721, 2008.DOI:10.1172/JCI33328.
62. Watanabe K, 3名, Kadowaki T (5番目): KLF6 in non-alcoholic fatty liver disease: role of fibrogenesis and carcinogenesis. *Gastroenterology* 135:309-312, 2008.DOI:10.1053/j.gastro.2008.06.014.
63. Fujisawa T, 8名, Kubota N (10番目), Yamauchi T (11番目), Kadowaki T (12番目), 3名: Adiponectin suppresses colorectal carcinogenesis under the high-fat diet condition. *Gut* 57:1531-1538, 2008.DOI:10.1136/gut.2008.159293.
64. Tsukamoto K, 5名, Kadowaki T (7番目): Glimepiride-induced bronchial asthma: case report. *Diabetes Care* 31:e91, 2008.DOI:10.2337/dc08-1536.
65. Okazaki H, 14名, Kadowaki T (16番目), 2名: Identification of neutral cholesterol ester hydrolase, a key enzyme removing cholesterol from macrophages. *J. Biol. Chem.* 283:33357-33364,2008.DOI: 10.1074/jbc.M802686200.
- [学会発表] (計 153 件)  
 ○2012.10.26, KEYSTONE SYMPOSIA(TOKYO): Aging and Diseases of Aging; Takashi Kadowaki: AdipoRs activation increases Ca<sup>2+</sup> and AMPK/SIRT/PGC-1, thereby regulating metabolic stress and mitochondria, leading to anti-aging and amelioration of diseases of aging  
 ○2011.6.2, 76<sup>th</sup> Cold Spring Harbor Laboratory Symposium (Cold Spring Harbor, USA), Takashi Kadowaki: Multiple aspects of molecular mechanism of insulin resistance in type2 diabetes  
 ○2011.6.26, American Diabetes Association 71<sup>st</sup> Scientific Sessions (San Diego, USA), Takashi Kadowaki: Adiponectin action through AMPK など
- [図書] (計 74 件)  
 ○門脇 孝:アディポネクチンとその受容体-抗生活習慣病ホルモンの全貌(単行本)フジメディカル出版:2008年6月  
 ○門脇 孝:あなたがメタボになる理由(単行本)PHP 研究所:2008年7月 など
- [産業財産権]  
 ○出願状況(計 48 件)  
 名称:「擬似運動療法のための医薬」  
 発明者:門脇 孝、山内 敏正、他 2 名  
 権利者:(株)東京大学 TLO  
 種類:特許権  
 番号:PCT/JP2011/056043  
 出願年月日:2011年3月15日  
 国内外の別:国外 など
- 取得状況(計 47 件)  
 名称:アディポネクチン受容体及びそれをコードする遺伝子  
 発明者:門脇 孝、山内 敏正、他 2 名  
 権利者:東京大学 TLO、日産化学工業(株)  
 種類:特許権  
 番号:4442908  
 取得年月日:2010年1月22日  
 国内外の別:国内 など
- [その他]  
 ホームページ等  
<http://dm301k.umin.jp/>
6. 研究組織  
 (1)研究代表者  
 門脇 孝(KADOWAKI TAKASHI)  
 東京大学・医学部附属病院・教授  
 研究者番号:30185889
- (2)研究分担者  
 植木 浩二郎(UEKI KOHJIRO)  
 東京大学・医学部附属病院・准教授  
 研究者番号:00396714  
 山内 敏正(YAMAUCHI TOSHIMASA)  
 東京大学・医学部附属病院・講師  
 研究者番号:40372370
- (3)連携研究者  
 原 一雄(HARA KAZUO)  
 東京大学・医学部附属病院・特任准教授  
 研究者番号:50359600  
 窪田 直人(KUBOTA NAOTO)  
 東京大学・医学部附属病院・特任准教授  
 研究者番号:50396719