

機関番号：12601

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20390254

研究課題名 (和文) アディポネクチンシグナルネットワークの新たな展開と可能性

研究課題名 (英文) Novel advances of adiponectin signal transduction network

研究代表者

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

研究成果の概要 (和文) : Muscle特異的AdipoR1KOマウスの骨格筋では、PGC-1 α 、ミトコンドリアDNA含量、type I fiber、筋持久力の低下が認められた。そのメカニズムをモデル培養細胞等を用いて検討し、“AdiponectinがAdipoR1を介し細胞内Ca²⁺濃度を上昇させること”と“AMPKの活性化”の両方をもたらすことを発見し、それぞれPGC-1 α の発現増加と活性化に重要な役割を果たしていることを明らかにした (*Nature* 464:1313, 2010)。Adiponectin / AdipoR1 シグナルを増強することが、Ca²⁺シグナル、AMPK経路を同時に活性化し、運動をmimicするという新しい視点で、肥満症、2型糖尿病の新規治療法となる可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文) : Adiponectin induces extracellular Ca influx by adiponectin receptor 1 (AdipoR1), which was necessary for subsequent activation of CaMKKb and AMPK, increased expression PGC-1 α , and increased mitochondria in myocytes. Moreover, muscle-specific disruption of AdipoR1 suppressed the adiponectin-mediated increase in intracellular Ca concentration, and decreased the activation of CaMKK and AMPK by adiponectin. Suppression of AdipoR1 also resulted in decreased PGC-1 α expression, decreased mitochondrial content and enzymes, and decreased oxidative type I myofibres in skeletal muscle, which were associated with insulin resistance and decreased exercise endurance (*Nature* 464:1313, 2010). Decreased levels of adiponectin and AdipoR1 in obesity may have causal roles in mitochondrial dysfunction and insulin resistance seen in diabetes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2009年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2010年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：代謝学

キーワード：①アディポネクチン②シグナル情報伝達③動脈硬化

1. 研究開始当初の背景
我が国の死因の第一位を占める心血管疾患
(心筋梗塞、脳梗塞等)の主要な原因はメタ

ボリックシンドローム・糖尿病と考えられ、
これらが激増している主要な原因は肥満・
インスリン抵抗性要因が増加しているためと

考えられる。我々は、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、アディポネクチンが低下することが、メタボリックシンドローム・糖尿病激増の主因になっていること、アディポネクチンを補充することがこれらの治療法になり得ることを示してきた (Nat. Med. 7:941, 2001; Nat. Med. 8:1288, 2002)。さらに培養細胞においてこのアディポネクチンの結合・作用に必須の受容体としてアディポネクチン受容体(AdipoR1・AdipoR2)を世界ではじめて同定してきた (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アディポネクチンの結合・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 (Nat. Med. 13:332, 2007)。アディポネクチン/AdipoR1・AdipoR2による糖・脂質・エネルギー代謝や酸化ストレスの制御のメカニズムを考える過程で、ミトコンドリアの数と機能を検討すべきであるという着想に至った。骨格筋におけるミトコンドリアの数・機能の低下、PGC-1 α の低下は、現在ヒトの2型糖尿病の原因になっているのではないかという仮説が提唱されているところであり、アディポネクチン/AdipoR1・AdipoR2の経路がその上流である可能性を検討する本研究は極めて重要であると考えられる。さらに肝臓における糖新生の抑制のメカニズム解明はヒト2型糖尿病に対する治療法開発の良い分子標的を提供するものと期待出来る。このような新規の知見の積み重ねを経緯とし、アディポネクチン/AdipoR1・AdipoR2の各組織における生理的・病態生理的意義の解明と細胞内情報伝達の解明を提案している。

2. 研究の目的

(1)糖・脂質代謝、特にミトコンドリア機能におけるアディポネクチン受容体の各組織毎での役割の解明：糖・脂質代謝に重要な特に骨格筋・肝臓における AdipoR1・AdipoR2の役割・意義を明らかにする。全身における AdipoR1・AdipoR2のダブル欠損マウスが骨格筋を中心とした糖取り込みの低下と肝臓を中心とした糖新生の増加の表現型を呈することを報告した (Nat. Med. 13:332, 2007)が、これらの表現型は AdipoR1・AdipoR2が骨格筋と肝臓においてそれぞれプライマリーに重要な役割を果たしているから故の表現型であるのかどうか？またそのメカニズムも十分に明らかではなかったため、本研究においては組織特異的 AdipoR1・AdipoR2欠損マウスを作製し、AdipoR1・AdipoR2の骨格筋と肝臓における特に糖・脂質代謝におけるプライマリーな役割・意義を明らかにする。

(2)動脈硬化におけるアディポネクチン受容体の生理的・病態生理的意義の解明：AdipoR1・AdipoR2が骨格筋と肝臓のみならず、動脈硬化巣を形成するマクロファージや血管壁にも発現が認められるので、動脈硬化における AdipoR1・AdipoR2の役割・意義を明らかにする。

(3)肥満症で認められる脂肪組織における hypoxia 様変化や小胞体ストレスにおけるアディポネクチン受容体の役割・意義の解明：全身における AdipoR1・AdipoR2のダブル欠損マウスの脂肪組織において酸化ストレスが増加して炎症が惹起されていることを報告した (Nat. Med. 13:332, 2007)。高脂肪食や運動不足による肥満に伴うインスリン抵抗性のメカニズムとして、ミトコンドリア異常、酸化ストレス、炎症、中性脂質等を含めた代謝産物の異常蓄積に加え、hypoxia や小胞体ストレスの関与が示唆されている。AdipoR1・AdipoR2ダブルノックアウトによって hypoxia や小胞体ストレスが誘導されるのかどうか？されるとしたらどのようなメカニズムを介してなのかを明らかにする。

(4)代謝に重要な各組織におけるアディポネクチン受容体を介した細胞内情報伝達の解明：少なくとも肝臓において AdipoR1はアディポネクチンによって活性化され AMPK 経路を活性化して糖新生を抑制したり脂肪酸の燃焼を促進したりすること、AdipoR2はアディポネクチンによって活性化され PPAR α 経路を活性化して、脂肪酸燃焼やエネルギー消費を促進していることを報告した (Nat. Med. 13:332, 2007)。本研究においては、肝臓も含めた代謝に重要な各組織において、アディポネクチンが AdipoR1・AdipoR2を介してどのような鍵分子を活性化するかも含めて、細胞内シグナル伝達経路を解明する。

3. 研究の方法

(1)糖・脂質代謝、特にミトコンドリア機能におけるアディポネクチン受容体の各組織毎の役割の解明：

糖・脂質代謝に重要な特に骨格筋・肝臓における AdipoR1・AdipoR2の役割・意義を明らかにする。全身における AdipoR1・AdipoR2のダブル欠損マウスが骨格筋を中心とした糖取り込みの低下と肝臓を中心とした糖新生の増加の表現型を呈することを報告した (Nat. Med. 13:332, 2007)が、これらの表現型は AdipoR1・AdipoR2が骨格筋と肝臓においてそれぞれプライマリーに重要な役割を果たしているから故の表現型であるのかどうか？またそのメカニズムも十分に明らかではなかったため、組織特異的 AdipoR1・AdipoR2欠損マウスを作製し、AdipoR1・AdipoR2の各組織におけるプライマリーな役割・意義を明らかにする。

・MCK-Cre-Tg と AdipoR の floxed マウスの掛

け合わせにより、骨格筋特異的 AdipoR 欠損マウスを作製する。

・全身 AdipoR1 and/or AdipoR2 欠損マウスの骨格筋におけるミトコンドリアの数、機能等をゲノム TaqMan、real time TaqMan (PGC-1 α 、チトクロム C など)、免疫染色 (ATPase 染色 pH4.3, Gomori トリクローム変法染色)、持久力テストなどにより解析する。

・骨格筋特異的 AdipoR1 欠損マウスの骨格筋におけるミトコンドリアの数、機能等をゲノム TaqMan (ミトコンドリア由来 DNA/ゲノム由来 DNA)、real time TaqMan (PGC-1 α 、チトクロム C など)、免疫染色 (ATPase 染色 pH4.3, Gomori トリクローム変法染色)、持久力テストなどにより解析する。

(2) 動脈硬化におけるアディポネクチン受容体の生理的・病態生理的意義を解明：

AdipoR1・AdipoR2 が骨格筋と肝臓のみならず、動脈硬化巣を形成するマクロファージや血管壁にも発現が認められるので、動脈硬化における AdipoR1・AdipoR2 の役割・意義を明らかにする。

・Tie2-Cre-Tg と AdipoR1 and/or AdipoR2 の floxed マウスの掛け合わせにより、血管内皮特異的 AdipoR1 and/or AdipoR2 欠損マウスを作製する。

・カフ障害のモデルを用いて、全身 AdipoR1 and/or AdipoR2 欠損マウス、全身 AdipoR1 and/or AdipoR2 欠損マウス由来の骨髄の移植を行ったマウス、血管内皮特異的 AdipoR2 欠損マウスを解析する。治療法開発に向けて AdipoR1 and/or AdipoR2 のアデノウイルスによる局所での過剰発現による改善効果を検討する。内膜肥厚を検討すると共に、メカニズムを明らかにするために、発現遺伝子解析 (AdipoR1, AdipoR2, PPAR γ , SOD など) も行う。

(3) 肥満症で認められる脂肪組織における hypoxia 様変化や小胞体ストレスにおけるアディポネクチン受容体の役割・意義の解明：

全身における AdipoR1・AdipoR2 ダブル欠損マウスの脂肪組織において酸化ストレスが増加して炎症が惹起されていることを報告した (Nat. Med. 13:332, 2007)。高脂肪食や運動不足による肥満に伴うインスリン抵抗性のメカニズムとして、ミトコンドリア異常、酸化ストレス、炎症、中性脂質等を含めた代謝産物の異常蓄積に加え、hypoxia や小胞体ストレスの関与が示唆されている。AdipoR1・AdipoR2 ダブルノックアウトによって hypoxia や小胞体ストレスが誘導されるのかどうか？されるとしたらどのようなメカニズムを介してなのかを明らかにする。

・アディポネクチン/ AdipoR1・AdipoR2 経路が hypoxia 様変化を抑制しているメカニズムに関して HIF1 α を直接のターゲットとしているのかどうか (転写レベルに対する影響な

ど)、直接でないとする、どのようなパスイを介してなのか (血流に対する直接作用、酸化ストレス、炎症に対する作用など) を検討する。

(4) 代謝に重要な各組織におけるアディポネクチン受容体を介した細胞内情報伝達を明らかにする：

少なくとも肝臓において AdipoR1 はアディポネクチンによって活性化され AMPK 経路を活性化して糖新生を抑制したり脂肪酸の燃焼を促進したりすること、AdipoR2 はアディポネクチンによって活性化され PPAR α 経路を活性化して、脂肪酸燃焼やエネルギー消費を促進していることを報告した (Nat. Med. 13:332, 2007)。本研究においては、肝臓も含めた代謝に重要な各組織において、アディポネクチンが AdipoR1・AdipoR2 を介してどのような鍵分子を活性化するかも含めて、細胞内シグナル伝達経路を解明する。

・AMPK 活性化のメカニズムとして、LKB1 や CAMKK の経路の関与が示唆されているがその詳細な制御メカニズムも含めてあまり明らかにはされていない。また、各組織において異なった経路を使って活性化する可能性も存在するので、肝臓と骨格筋を中心にこれらのモデル培養細胞を用いて、LKB1 や CAMKK の経路を活性化したり、遮断するような実験を行って、それぞれの寄与を明らかにする。

・アディポネクチン・AdipoR1・AdipoR2、それぞれの単独ノックアウトマウス、あるいは過剰発現マウスを用いて、どの組織において、アディポネクチン・AdipoR1・AdipoR2 がどの PPAR と強くリンクしているかを明らかにする。

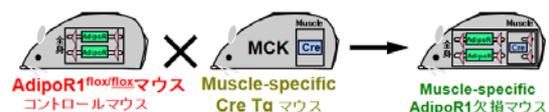
・平成 20 年度に明らかになった細胞内情報伝達経路を過剰発現や遺伝子ノックダウン、ノックアウトの手法を用いて in vitro、in vivo で検証していく。

4. 研究成果

(1) 糖・脂質代謝、特にミトコンドリア機能におけるアディポネクチン受容体の各組織毎での役割の解明：

組織特異的 AdipoR1 欠損マウスの樹立

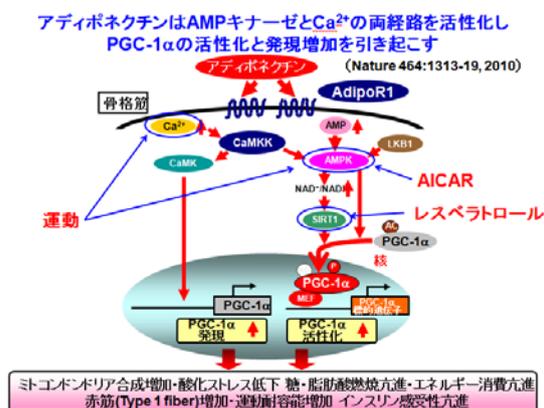
Muscle-specific AdipoR1 欠損マウス作製



・MCK-Cre-Tg と AdipoR1 の floxed マウスの掛け合わせにより、骨格筋特異的 AdipoR1 欠損マウスを作製した (Nature 464:1313-1319, 2010)。

・全身 AdipoR1・AdipoR2 ダブル欠損マウスの骨格筋におけるミトコンドリアの数、機能等をゲノム TaqMan、real time TaqMan (PGC-1 α 、チトクロム C など)、免疫染色 (ATPase 染色 pH4.3, Gomori トリクローム変法染色)、持久力テストなどにより解析した。全身 AdipoR1・AdipoR2 ダブル欠損マウスの骨格筋においては、ミトコンドリア DNA 含量が低下しており、ミトコンドリア量が低下していることが示唆された。また、ミトコンドリアの生合成ならびに機能調節に重要な役割を果たす PGC-1 α の発現量が低下していること、及びミトコンドリアでの電子伝達に関わるチトクロム C の発現レベルが低下していることを見出した。ATPase 染色 pH4.3 により Type 1 fiber の数と比率が低下していることを見出した。さらに Gomori トリクローム変法染色により、ミトコンドリアの量が低下していることを確認した。これらの表現型と関連して、骨格筋の持久力が低下していることを見出した (Nature 464: 1313-1319, 2010)。

・骨格筋特異的 AdipoR1 欠損マウスの骨格筋におけるミトコンドリアの数、機能等をゲノム TaqMan (ミトコンドリア由来 DNA/ゲノム由来 DNA)、real time TaqMan (PGC-1 α 、チトクロム C など)、免疫染色 (ATPase 染色 pH4.3, Gomori トリクローム変法染色)、持久力テストなどにより解析した。骨格筋特異的 AdipoR1 欠損マウスの骨格筋においては、ミトコンドリア DNA 含量が低下しており、ミトコンドリア量が低下していることが示唆された。また、ミトコンドリアの生合成ならびに機能調節に重要な役割を果たす PGC-1 α の発現量が低下していること、及びミトコンドリアでの電子伝達に関わるチトクロム C の発現レベルが低下していることを見出した。ATPase 染色 pH4.3 により Type 1 fiber の数と比率が低下していることを見出した。さらに Gomori トリクローム変法染色により、ミトコンドリアの量が低下していることを確認した。これらの表現型と関連して、骨格筋の持久力が低下していることを見出した (Nature 464: 1313-1319, 2010)。



(2) 動脈硬化におけるアディポネクチン受容体の生理的・病態生理的意義を解明:

・Tie2-Cre-Tg と AdipoR1 and/or AdipoR2 の floxed マウスの掛け合わせにより、血管内皮特異的 AdipoR1 and/or AdipoR2 欠損マウスを作製した。

・カフ障害のモデルを用いて、全身 AdipoR1 and/or AdipoR2 欠損マウス、全身 AdipoR1 and/or AdipoR2 欠損マウス由来の骨髄の移植を行ったマウス、血管内皮特異的 AdipoR2 欠損マウスを解析した結果、骨髄由来の細胞においては AdipoR1 が、血管内皮においては AdipoR2 が、抗動脈硬化因子として重要な役割を果たすことを見出した。治療法開発に向けてアデノウイルスによる局所での過剰発現の効果を検討し、内膜肥厚を改善させることを見出した。メカニズムを明らかにするために、発現遺伝子解析を行ったところ、動脈硬化の病態において AdipoR2, PPAR γ , SOD1 などが血管壁において低下していることを見出した。

(3) 肥満症で認められる脂肪組織における hypoxia 様変化や小胞体ストレスにおけるアディポネクチン受容体の役割・意義の解明:

AdipoR1・AdipoR2 ダブルノックアウトによって hypoxia や小胞体ストレスが誘導されているのを見出した。

・アディポネクチン/ AdipoR1・AdipoR2 経路が hypoxia 様変化を抑制しているメカニズムに関して HIF1 α を転写レベルで直接のターゲットとしていることを見出した。

(4) 代謝に重要な各組織におけるアディポネクチン受容体を介した細胞内情報伝達を明らかにする:

・肝臓と骨格筋のモデル培養細胞を用いて、AMPK の活性化メカニズムを検討し、骨格筋においては CAMKK と LKB1 の両方の経路が重要であることを (Nature 464: 1313-1319, 2010)、肝臓においては少なくとも LKB1 の経路が重要であることを (BBRC 382:51-56, 2009)、遺伝子ノックダウンやノックアウトの手法を用いて明らかにした。

・ノックアウトマウスを用いて、肝臓では AdipoR2 が PPAR α の制御に、骨格筋においては AdipoR1 が PPAR δ の制御に重要であることを見出した。

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 8 件) 全て査読有り

1) Kadowaki T, Yamauchi T: Adiponectin receptor signaling: a new layer to the current model. Cell Metabolism 13: 123-124, 2011

- 2) Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Sato K, Nakagawa T, Funata M, Yamaguchi M, Namiki S, Nakayama R, Tabata M, Ogata H, Kubota N, Takamoto I, Hayashi K. Y, Yamauchi N, Waki H, Fukayama M, Nishino I, Tokuyama K, Ueki K, Oike Y, Ishii S, Hirose K, Shimizu T, Touhara K, Kadowaki T: Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature* 434: 1313-1319, 2010
- 3) Otani K, Kitayama J, Yasuda K, Nio Y, Iwabu M, Okudaira S, Aoki J, Yamauchi T, Kadowaki T, Nagawa H: Adiponectin suppresses tumorigenesis in Apc(Min) (+) mice. *Cancer Letter* 288(2): 177-82, 2010
- 4) Takazawa T, Yamauchi T, Tsuchida A, Takata M, Hada Y, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Ueki K, Kadowaki T: Peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist rosiglitazone increases expression of very low density lipoprotein receptor gene in adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry* 284: 30049-30057, 2009
- 5) Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kaneko K, Okazaki Y, Bardeesy N, Ohnishi S, Nagai R, Kadowaki T: Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 382:51-56, 2009.
- 6) Watanabe T, Kubota N, Ohsugi M, Kubota T, Takamoto I, Iwabu M, Awazawa M, Katsuyama H, Hasegawa C, Tokuyama K, Moroi M, Sugi K, Yamauchi T, Noda T, Nagai R, Terauchi Y, Tobe K, Ueki K, Kadowaki T: Rimobant Ameliorates Insulin Resistance via both Adiponectin-dependent and Adiponectin-independent Pathways. *The Journal of Biological Chemistry* 284: 1803-1812, 2009.
- 7) Fujisawa T, Endo H, Tomimoto A, Sugiyama M, Takahashi H, Saito S, Inamori M, Nakajima N, Watanabe M, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T, Wada K, Nakagawa H, Nakajima A: Adiponectin suppresses colorectal carcinogenesis under the high-fat diet condition. *Gut* 57: 1531-1538, 2008.
- 8) Uchida-Kitajima S, Yamauchi T, Takashina Y, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, Kadowaki T: 5-Hydroxytryptamine 2A receptor signaling cascade modulates adiponectin and plasminogen activator inhibitor 1 expression in adipose tissue. *FEBS Letters* 582: 3037-3044, 2008.
- [学会発表] (計 13 件)
- 1) 山内敏正、岩部美紀、岩部真人、窪田直人、植木浩二郎、門脇孝: 「代謝に重要な各組織におけるアディポネクチン受容体を介した細胞内情報伝達の解析」第 31 回日本肥満学会 (2010 年 10 月 2 日 前橋)
- 2) Toshimasa Yamauchi, Masato Iwabu, Miki Iwabu, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki Signal Transduction Mechanisms by Which Adiponectin/AdipoR1 Active AMPK, SIRT1 and PGC-1 α , Leading to Increased Mitochondrial Bioenergetics in Muscle Cells. The 70th Scientific Sessions of the American Diabetes Association 2010 (2010 年 6 月 28 日 Florida, USA)
- 3) 山内敏正: (シンポジウム)、Progress in Metabolic Syndrome Research 2010 「Pathophysiological roles of adiponectin and AdipoRs in metabolic syndrome」第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2010 年 5 月 27 日 岡山)
- 4) Toshimasa Yamauchi, Miki Iwabu, Masato Iwabu, Naoto Kubota, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki: Targeted Disruption of Adiponectin Receptor AdipoR2 in Endothelial Cells Reduced PPAR γ and Increased Neointimal Formation. The 69th Scientific Sessions of the American Diabetes Association 2009 (2009 年 6 月 7 日 Louisiana, USA)
- 5) Toshimasa Yamauchi, Masato Iwabu, Miki Iwabu, Naoto Kubota, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki: Muscle-Specific Disruption of AdipoR1 Reduced pAMPK PGC-1 Mitochondrial Biogenesis, Slow Twitch Muscle Fibers, Insulin Sensitivity and Running Endurance. The 69th Scientific Sessions of the American Diabetes Association 2009 (2009 年 6 月 7 日 Louisiana, USA)
- 6) 山内敏正、門脇孝: 「アディポネクチン受容体 AdipoR と 2 型糖尿病」第 30 回日本肥満学会 (2009 年 10 月 9 日 浜松)
- 7) 山内敏正、岩部真人、岩部美紀、船田雅昭、山口麻美子、窪田直人、植木浩二郎、門脇孝: 「AdipoR 欠損マウス及び培養細胞を用いた代謝に重要な各組織におけるアディポネクチン受容体を介した細胞内

- 情報伝達の解析」第 52 回日本糖尿病学会
年次学術集会 (2009 年 5 月 23 日 大阪)
- 8) 山内敏正、門脇孝：「シンポジウム 1：肥満脂肪細胞の病態：肥満脂肪組織とアディポネクチン受容体」第 29 回日本肥満学会 (2008 年 10 月 17 日 大分)
 - 9) Masato Iwabu, Toshimasa Yamauchi, Miki Okada-Iwabu, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki：「Physiological roles of adiponectin /AdipoRs in skeletal muscle bioenergetics -Disruption of adipoRs resulted in mitochondrial dysfunction in skeletal muscle」第 1 回 Insulin Resistance in Metabolic Disease Forum (2008 年 9 月 20 日 大阪)
 - 10) Naoto Kubota, Tetsuya Kubota, Toshimasa Yamauchi、Kohjiro Ueki、Takashi Kadowaki：「Dynamic functional relay between insulin receptor substrate-1 and -2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding」第 1 回 Insulin Resistance in Metabolic Disease Forum (2008 年 9 月 20 日 大阪)
 - 11) 山内敏正：「シンポジウム 6：脂肪組織における炎症とストレス応答 Adiponectin Receptors—New Insights in the Pathogenesis of Obesity-linked Insulin Resistance and Metabolic Syndrome—」第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2008 年 5 月 23 日 東京)
 - 12) 山内敏正：(ランチョンセミナー) 「2 型糖尿病の分子メカニズムと治療戦略」第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2008 年 5 月 22 日 東京)
 - 13) 山内敏正：「(糖・脂質代謝 1-3) アディポネクチン/AdipoR の生理的・病態生理的意義」第 81 回日本内分泌学会学術総会 (2008 年 5 月 17 日 青森)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし