

## 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 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390279

研究課題名（和文） 血管内皮細胞のインスリン受容体基質が糖代謝・動脈硬化症において果たす役割の解明

研究課題名（英文） The role of endothelial insulin receptor substrate in the regulation of glucose homeostasis and atherosclerosis

研究代表者

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

研究成果の概要（和文）：IRS-2 を介する血管内皮細胞のインスリンシグナルが骨格筋におけるインスリン依存性の糖取り込みに重要な役割を果たしていることが明らかとなった。さらに血管内皮細胞のインスリンシグナルの改善が骨格筋インスリン抵抗性の新規治療方法となり得ることが示された。

研究成果の概要（英文）：Insulin signaling via IRS-2 in endothelial cells plays a pivotal role in the regulation of glucose uptake by skeletal muscle. Furthermore, improving endothelial insulin signaling may serve as a therapeutic strategy for ameliorating skeletal muscle insulin resistance.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2010 年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2011 年度	3,300,000	990,000	4,290,000
年度			
年度			
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

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：メタボリックシンドローム

## 1. 研究開始当初の背景

肥満や2型糖尿病患者で認められるインスリン抵抗性状態では、しばしば血管内皮機能障害が認められるが、そのインスリン感受性調節・動脈硬化症における役割やその分子メカニズムについてはいまだ十分に解明されていなかった。

## 2. 研究の目的

（1）血管内皮細胞の IRS が個体の糖代謝において果たす役割について検討する。

（2）血管内皮細胞やマクロファージの IRS が動脈硬化症において果たす役割について検討する。

## 3. 研究の方法

（1）血管内皮細胞特異的 IRS-2 欠損 (ETIRS2KO) マウスを作製し、骨格筋のインスリン依存性糖取り込み、骨格筋に分布する毛細血管拡張能や骨格筋間質のインスリン濃度を測定するとともに、血管内皮機能改善薬によりこれらの表現型が変化するかどうかを検討する。さらに高脂肪食誘導性肥満マウスの骨格筋インスリン抵抗性における血管内皮細胞インスリンシグナルの役割を検討する。

（2）血管内皮細胞特異的 IRS 欠損マウスにおけるカフ傷害・ワイヤー傷害誘導性の内膜肥厚について検討するとともに、血管内皮細胞特異的 IRS 欠損/全身 ApoE ダブル欠損マウ

スを樹立し、粥状硬化症の程度について評価する。また骨髄移植の系を用いてマクロファージにおける IRS の欠損が内膜肥厚や粥状硬化症に与える影響を検討する。

#### 4. 研究成果

血管内皮細胞特異的 IRS2 欠損 (ETIRS2KO) マウスは、血管内皮機能障害を呈していた。ApoE 欠損マウスと交配し、ETIRS2/ApoE ダブル欠損マウスを作成し解析したところ、このマウスでは、大動脈弁周囲の粥状硬化が有意に増加していた。さらに ETIRS2KO マウスではインスリン投与時の毛細血管拡張能障害に伴い、骨格筋間質インスリン濃度の増加、骨格筋における糖取り込みが障害されていた。PGI2 アナログを投与により血管内皮細胞インスリンシグナルを改善したところ、毛細血管拡張能、骨格筋の間質インスリン濃度が回復し、インスリン依存性の骨格筋における糖取り込みも改善した。

#### 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 12 件)

1. Kadowaki T, Kubota N, Ueki K, Yamauchi T. Snapshot: Physiology of Insulin Signaling. *Cell*, 査読有, 148:834-834, 2012.
2. Sato K, Nakamura A, Shirakawa J, Muraoka T, Togashi Y, Shinoda K, Orime K, Kubota N, Kadowaki T, Terauchi Y. Impact of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Vildagliptin on Glucose Tolerance and  $\beta$ -Cell Function and Mass in Insulin Receptor Substrate-2-Knockout Mice Fed a High-Fat Diet. *Endocrinology*, 査読有, 153:1093-1102, 2012.
3. Kadowaki T, Ueki K, Yamauchi T, Kubota N. Snapshot: Insulin Signaling Pathways. *Cell*, 査読有, 148:624-624, 2012.
4. Kataoka K, Sato T, Yoshimi A, Goyama S, Tsuruta T, Kobayashi H, Shimabe M, Arai S, Nakagawa M, Imai Y, Kumano K, Kumagai K, Kubota N, Kadowaki T, Kurokawa M. Evf1 is essential for hematopoietic stem cell self-renewal, and its expression marks hematopoietic cells with long-term multilineage repopulating activity. *J. Exp. Med.*, 査読有, 208:2403-2416, 2011.
5. Mita T, Azuma K, Goto H, Jin WL, Arakawa M, Nomiyama T, Suzuki R, Kubota N, Tobe K, Kadowaki T, Fujitani Y, Hirose T, Kawamori R, Watada H. IRS-2 deficiency in macrophages promotes their accumulation in the vascular wall. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有, 415:545-550, 2011.
6. Kurokawa J, Nagano H, Ohara O, Kubota N, Kadowaki T, Arai S, Miyazaki T. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) is required for obesity-associated recruitment of inflammatory macrophages into adipose tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 査読有, 108:12072-12077, 2011.
7. Endo Y, Suzuki M, Yamada H, Horita S, Kunimi M, Yamazaki O, Shirai A, Nakamura M, Iso-O N, Li Y, Hara M, Tsukamoto K, Moriyama N, Kudo A, Kawakami H, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Kume H, Enomoto Y, Homma Y, Seki G, Fujita T. Thiazolidinediones Enhance Sodium-Coupled Bicarbonate Absorption from Renal Proximal Tubules via PPAR $\gamma$ -Dependent Nongenomic Signaling. *Cell Metab.*, 査読有, 13:550-561, 2011.
8. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, Kobayashi M, Iwane A, Sasako T, Okazaki Y, Ohsugi M, Takamoto I, Yamashita S, Asahara H, Akira S, Kasuga M, Kadowaki T. Adiponectin Enhances Insulin Sensitivity by Increasing Hepatic IRS-2 Expression via a Macrophage-Derived IL-6-Dependent Pathway. *Cell Metab.*, 査読有, 13:401-412, 2011.
9. Kobayashi N, Ueki K, Okazaki Y, Iwane A, Kubota N, Ohsugi M, Awazawa M, Kobayashi M, Sasako T, Kaneko K, Suzuki M, Nishikawa Y, Hara K, Yoshimura K, Koshima I, Goyama S, Murakami K, Sasaki J, Nagai R, Kurokawa M, Sasaki T, Kadowaki T. Blockade of class IB phosphoinositide-3 kinase ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 査読有, 108:5753-5758, 2011.
10. Mutoh M, Teraoka N, Takasu S, Takahashi M, Onuma K, Yamamoto M, Kubota N, Iseki T, Kadowaki T, Sugimura T, Wakabayashi K. Loss of adiponectin promotes intestinal carcinogenesis in Min and wild-type mice. *Gastroenterology*, 査読有,

- 140:2000-2008, 2011.
11. Muraoka T, Aoki K, Iwasaki T, Shinoda K, Nakamura A, Aburatani H, Mori S, Tokuyama K, Kubota N, Kadowaki T, Terauchi Y. Ezetimibe decreases SREBP-1c expression in liver and reverses hepatic insulin resistance in mice fed a high-fat diet. *Metabolism*, 査読有, 60:617-28, 2011.
  12. Kumagai K, Kubota N, Saito TI\*, Sasako T, Takizawa R, Sudo K, Kurokawa M, Kadowaki T. Generation of Transgenic Mice on an NOD/SCID Background Using the Conventional Microinjection Technique. *Biol. Reprod.*, 査読有, 84:682-688, 2011 (\*co-first authors).

〔学会発表〕(計 59 件)

海外

1. Miki Okada Iwabu, Toshimasa Yamauchi, Masato Iwabu, Naoto Kubota, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki : AdipoR2 in Endothelial Cells and AdipoR1 in Macrophages Play Pivotal Roles in the Prevention of Atherosclerosis in Vivo. The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus (Tokyo, Japan, 2011. 10. 21)
2. Tetsuya Kubota, Naoto Kubota, Tomokatsu Iwamura, Mariko Inoue, Hiroyuki Sato, Takanori Hayashi, Iseki Takamoto, Toshimasa Yamauchi, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki: Impaired Insulin Signaling in the Endothelial Cells Reduces Insulin-induced Glucose Uptake by the Skeletal Muscle. The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus (Tokyo, Japan, 2011. 10. 22)
3. Takayoshi Sasako, Kohjiro Ueki, Mitsuru Ohsugi, Naoto Kubota, Kazuyuki Tobe, Takashi Kadowaki: Role of Sdf211, a Novel ER Stress-Related Protein, in the Regulation of Hepatic Insulin Sensitivity. The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus (Tokyo, Japan, 2011. 10. 21)
4. Tetsuya Kubota, Naoto Kubota and Takashi Kadowaki: Impaired Insulin Signaling in the Endothelial Cells Reduces Insulin-Induced Glucose Uptake by the Skeletal Muscle. The 3rd Annual Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes. (Beijing, China, 2011. 07. 22-24)
5. Keizo Nakaya, Naoto Kubota, Iseki Takamoto, Tetsuya Kubota, Hisayuki

Katsuyama, Hiroyuki Sato, Shinji Hashimoto, Moritaka Goto, Takahito Jomori, Kohjiro Ueki, and Takashi Kadowaki: The Effects of SK-0403, a highly selective DPP-4 inhibitor, on  $\beta$ -cell mass and function in haploinsufficiency of  $\beta$ -cell-specific glucokinase mice on a high-fat diet. 71th American Diabetes Association's Scientific Sessions. (San diego, USA, 2011. 06. 24-28)

6. Naoto Kubota, Tetsuya Kubota, Hiroki Kumagai, Mariko Inoue, Toshimasa Yamauchi, Kohjiro Ueki and Takashi Kadowaki: Impaired Insulin Signaling in the Endothelial Cells Reduces Insulin-Induced Glucose Uptake by the Skeletal Muscle. 71th American Diabetes Association's Scientific Sessions. ( San diego, USA, 2011. 06. 27)

国内

1. 窪田直人, 窪田哲也, 門脇孝:「細胞内シグナルによる生体機能調節とその関連疾患:新しい展開と創薬に向けて『血管内皮細胞のインスリンシグナル障害は骨格筋のインスリン依存性糖取り込み低下を引き起こす』(シンポジウム)第85回日本薬理学会年会(2012年3月15日 京都)
2. 窪田直人「血管から糖尿病へ～インスリン抵抗性と血管障害の新しい知見～」(ランチョンセミナー)第46回糖尿病学の進歩(2012年3月2日 盛岡)
3. 岩部美紀, 山内敏正, 岩部真人, 窪田直人, 門脇孝:「アディポネクチン受容体の動脈硬化における病態生理的意義の解明」第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(2012年2月18日 名古屋)
4. 窪田哲也, 窪田直人, 佐藤寛之, 岩村智勝, 井上真理子, 林高則, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「チアゾリジン誘導体はアディポネクチン依存性・非依存性に動脈硬化を抑制する」第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(2012年2月18日 名古屋)
5. 桜井賛孝, 高本偉碩, 窪田直人, 熊谷勝義, 小畑淳史, 植木浩二郎, 門脇孝:「新たな脂肪細胞特異的Cre 発現マウスの作製と解析」第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(2012年2月18日 名古屋)
6. 笹子敬洋, 植木浩二郎, 大杉満, 窪田直人, 戸邊一之, 門脇孝:「新規小胞体ストレス調節因子Sdf211による肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討」第26

- 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2012年2月18日 名古屋)
7. 小畑淳史, 窪田直人, 高本偉碩, 鈴木昌幸, 本田清史, 池田幸弥, 植木浩二郎, 門脇孝:「新規SGLT2 阻害薬 Tofogliflozin のin vivo における抗肥満、抗糖尿病作用の解析」第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2012年2月17日 名古屋)
  8. 井上真理子, 窪田直人, 窪田哲也, 岩村智勝, 佐藤寛之, 林高則, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「中枢のIRS-2 は肝臓のインスリン感受性を調節する」第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2012年2月17日 名古屋)
  9. 窪田直人, 窪田哲也, 門脇孝:「糖尿病モデル動物を用いた糖尿病合併症研究『発生工学的手法を用いた糖尿病血管合併症研究—血管内皮細胞を中心に—』(シンポジウム) 第26回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2012年2月18日 名古屋)
  10. 吉田真梨子, 山口一樹, 松尾祥子, 橋本唯史, 窪田直人, 若林朋子, 門脇孝, 岩坪威:「2型糖尿病とアルツハイマー病を結ぶ分子機構の解明」第30回日本認知症学会学術集会 (2011年11月11-13日 東京)
  11. 窪田直人, 門脇孝:「生活習慣病と認知症『糖尿病と認知症』糖尿病・メタボリックシンドロームの病態と認知症」(シンポジウム) 第30回日本認知症学会学術集会 (2011年11月11日 東京)
  12. 窪田哲也, 窪田直人, 熊谷洋紀, 井上真理子, 河合智子, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「骨格筋のインスリン感受性調節における血管内皮細胞のインスリンシグナルの役割の解明」第25回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2011年11月5日 東京)
  13. 岩部美紀, 山内敏正, 岩部真人, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝:「AdipoR 欠損マウスを用いたアディポネクチン経路の動脈硬化における病態生理的意義の解明」第25回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2011年11月5日 東京)
  14. 笹子敬洋, 植木浩二郎, 大杉満, 窪田直人, 戸邊一之, 門脇孝:「新規小胞体ストレス調節因子Sdf211 による摂食時の肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討」第25回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2011年11月5日 東京)
  15. 中屋恵三, 佐藤寛之, 窪田直人, 高本偉碩, 窪田哲也, 勝山修行, 橋本信嗣, 後藤守兄, 城森孝仁, 植木浩二郎, 門脇孝:「肥満・インスリン分泌不全を呈する2型糖尿病モデル動物に対するDPP-4 阻害薬の長期投与効果」第25回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2011年11月5日 東京)
  16. 井上真理子, 窪田直人, 窪田哲也, 熊谷洋紀, 河合智子, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「中枢のIRS-2 の糖代謝調節における役割の解明—脳特異的IRS-2 欠損マウスを用いて—」第25回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2011年11月5日 東京)
  17. 栗澤元晴, 植木浩二郎, 山内敏正, 窪田直人, 小林正稔, 金子和真, 山下聡, 浅原弘嗣, 春日雅人, 門脇孝:「アディポネクチンによる抗糖尿病作用の新規メカニズム」第25回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2011年11月5日 東京)
  18. 高本偉碩, 窪田直人, 中屋恵三, 熊谷勝義, 小畑淳史, 勝山修行, 窪田哲也, 植木浩二郎, 門脇孝:「膵β細胞のTcf712 は膵β細胞量維持に重要な役割を果たしている」第25回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (2011年11月5日 東京)
  19. 窪田直人:「血管から糖尿病へ～インスリン抵抗性と血管障害の新しい知見～」(イブニングセミナー) 第52回日本脈管学会総会 (2011年10月20日 岐阜)
  20. 井上真理子, 窪田直人, 窪田哲也, 岩村智勝, 佐藤寛之, 林高則, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「中枢のIRS-2 の糖代謝調節における役割の解明—脳特異的IRS-2 欠損マウスを用いて—」第61回日本体質医学会総会 (2011年10月8日 東京)
  21. 笹子敬洋, 植木浩二郎, 大杉満, 窪田直人, 戸邊一之, 門脇孝:「新規小胞体ストレス調節因子Sdf211 による肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討」第61回日本体質医学会総会 (2011年10月8日 東京)
  22. 岩部美紀, 山内敏正, 岩部真人, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝:「アディポネクチン受容体の動脈硬化における病態生理的意義の解明」第61回日本体質医学会総会 (2011年10月8日 東京)
  23. 庄嶋伸浩, 原一雄, 藤田逸人, 堀越桃子, 高橋倫子, 高本偉碩, 野田光彦, 油谷浩幸, 窪田直人, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「HIPK3 (homeodomain interacting protein kinase 3) のインスリン分泌への影響」第61回日本体質医学会総会 (2011年10月8日 東京)
  24. 高本偉碩, 窪田直人, 小畑淳史, 熊谷勝義, 勝山修行, 窪田哲也, 北村忠弘,

- 植木浩二郎, 門脇孝:「膵β細胞のTcf712は膵β細胞量維持に重要な役割を果たしている」第61回日本体質医学会総会(2011年10月8日 東京)
25. 窪田直人, 窪田哲也, 植木浩二郎, 門脇孝:「血管内皮細胞インスリンシグナル障害はインスリン依存性の骨格筋の糖取り込み障害を惹起する」第61回日本体質医学会総会(2011年10月8日 東京)
26. 窪田哲也, 窪田直人, 佐藤寛之, 岩村智勝, 井上真理子, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「チアゾリジン誘導体の抗動脈硬化作用におけるアディポネクチンの役割の解明」第32回日本肥満学会(2011年9月23日 淡路)
27. 渡部拓, 竹内倫徳, 窪田直人, 坂上慎二, 後藤知紗, 辻野一三, 窪田哲也, 三品昌美, 門脇孝, 西村正治:「インスリン感受性調節におけるインターロイキン33の役割について」第32回日本肥満学会(2011年9月27日 淡路)
28. 勝山修行, 大杉満, 田中治彦, 高本偉碩, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝:「内臓脂肪蓄積の指標は高インスリン正常血糖クランプ法によるインスリン抵抗性と相関する」第32回日本肥満学会(2011年9月24日 淡路)
29. 小島敏弥, 眞鍋一郎, 大石由美子, 佐々木努, 窪田直人, 北村忠弘, 門脇孝, 永井良三:「転写因子KLF5はAgRPを抑制し摂食を調節する」第32回日本肥満学会(2011年9月24日 淡路)
30. 岩部美紀, 山内敏正, 岩部真人, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝:「アディポネクチン経路の動脈硬化における病態生理的意義の解明」第32回日本肥満学会(2011年9月24日 淡路)
31. 鈴木洋子, 石塚典子, 清水弘行, 大坂寿雅, 窪田直人, 窪田哲也, 門脇孝, 井上修二:「視床下部腹内側核(VMH)破壊肥満モデルではアディポネクチン(ADN)産生が亢進する」第32回日本肥満学会(2011年9月24日 淡路)
32. 笹子敬洋, 植木浩二郎, 大杉満, 窪田直人, 戸辺一之, 門脇孝:「新規小胞体ストレス調節因子Sdf211による摂食時の肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討」第32回日本肥満学会(2011年9月24日 淡路)
33. 窪田直人, 窪田哲也, 井上真理子, 岩村智勝, 佐藤寛之, 林高則, 高本偉碩, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「肝臓の糖・脂質代謝におけるIRS1、IRS2の役割」第32回日本肥満学会(2011年9月24日 淡路)
34. 笹子敬洋, 植木浩二郎, 大杉満, 窪田直人, 戸辺一之, 門脇孝:「新規小胞体ストレス調節因子Sdf211による摂食時の肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討」第47回日本肝臓学会総会(2011年6月2-3日 東京)
35. 粟澤元晴, 植木浩二郎, 金子和真, 窪田直人, 山内敏正, 小林正稔, 岩根亜弥, 笹子敬洋, 山下聡, 浅原弘嗣, 門脇孝:「アディポネクチンによる新たなインスリン感受性亢進作用の同定」第54回日本糖尿病学会年次学術集会(2011年5月19日 札幌)
36. 笹子敬洋, 植木浩二郎, 岩根亜弥, 金子和真, 小林正稔, 粟澤元晴, 岡崎由希子, 大杉満, 窪田直人, 戸辺一之, 門脇孝:「新規小胞体ストレス調節因子Sdf211による肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討」第54回日本糖尿病学会年次学術集会(2011年5月19日 札幌)
37. 小畑淳史, 窪田直人, 高本偉碩, 鈴木昌幸, 荻田仁士, 本田清史, 池田幸弥, 植木浩二郎, 門脇孝:「新規SGLT2阻害薬CSG452のin vivoにおける抗糖尿病作用の解析」第54回日本糖尿病学会年次学術集会(2011年5月19日 札幌)
38. 井上真理子, 窪田直人, 窪田哲也, 熊谷洋紀, 河合智子, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「中枢のIRS-2の糖代謝調節における役割の解明 脳特異的IRS-2欠損マウスを用いて」第54回日本糖尿病学会年次学術集会(2011年5月19日 札幌)
39. 中屋恵三, 窪田直人, 高本偉碩, 窪田哲也, 佐藤寛之, 勝山修行, 橋本信嗣, 後藤守兄, 城森孝仁, 植木浩二郎, 門脇孝:「DPP-4阻害薬の2型糖尿病モデル動物に対する抗糖尿病作用」第54回日本糖尿病学会年次学術集会(2011年5月19日 札幌)
40. 岩部美紀, 山内敏正, 岩部真人, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝:「AdipoR欠損マウスを用いたアディポネクチン経路の動脈硬化における病態生理的意義の解明」第54回日本糖尿病学会年次学術集会(2011年5月19日 札幌)
41. 熊谷洋紀, 高橋雄大, 窪田直人, 窪田哲也, 井上真理子, 河合智子, 門脇孝:「プロスタサイクリン誘導体、ベラプロストナトリウムと低用量ピオグリタゾンの併用による糖尿病改善作用の検討」第54回日本糖尿病学会年次学術集会(2011年5月19日 札幌)
42. 高本偉碩, 窪田直人, 中屋恵三, 熊谷勝義, 小畑淳史, 勝山修行, 窪田哲也, 北村忠弘, 植木浩二郎, 門脇孝:「膵β細胞のTcf712は膵β細胞量維持に重要

- な役割を果たしている」第54回日本糖尿病学会年次学術集会(2011年5月20日 札幌)
43. 勝山修行, 大杉満, 田中治彦, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝:「内臓脂肪蓄積の指標はクランプ法によるインスリン抵抗性と相関する」第54回日本糖尿病学会年次学術集会(2011年5月21日 札幌)
44. 窪田哲也, 窪田直人, 熊谷洋紀, 井上真理子, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「血管内皮細胞インスリンシグナル障害はインスリン依存性の骨格筋の糖取り込み障害を惹起する」第54回日本糖尿病学会年次学術集会(2011年5月21日 札幌)
45. 渡部拓, 竹内倫徳, 窪田直人, 坂上慎二, 後藤知紗, 窪田哲也, 西村正治, 三品昌美, 門脇孝:「インスリン感受性調節におけるインターロイキン33の役割について」第54回日本糖尿病学会年次学術集会(2011年5月21日 札幌)
46. 窪田直人:「血管から糖尿病へ～インスリン抵抗性と血管障害の新しい知見～」(イブニングセミナー)第54回日本糖尿病学会年次学術集会(2011年5月19日 札幌)
47. 窪田直人, 窪田哲也, 熊谷洋紀, 井上真理子, 渡部拓, 西村正治, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「肝臓の糖・脂質代謝におけるIRS1、IRS2の役割」第54回日本糖尿病学会年次学術集会(2011年5月21日 札幌)
48. 栗澤元晴, 植木浩二郎, 窪田直人, 山内敏正, 山下聡, 浅原弘嗣, 門脇孝:「アディポネクチンによる抗糖尿病作用の新規メカニズム」第84回日本内分泌学会学術総会(2011年4月21-23日 神戸)
49. 笹子敬洋, 植木浩二郎, 大杉満, 窪田直人, 戸邊一之, 門脇孝:「新規小胞体ストレス調節因子Sdf211による摂食時の肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討」第84回日本内分泌学会学術総会(2011年4月21-23日 神戸)
50. 井上真理子, 窪田直人, 窪田哲也, 熊谷洋紀, 河合智子, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「中枢のIRS-2の糖代謝調節における役割の解明 脳特異的IRS-2欠損マウスを用いて」第84回日本内分泌学会学術総会(2011年4月21-23日 神戸)
51. 岩部美紀, 山内敏正, 岩部真人, 窪田直人, 植木浩二郎, 門脇孝:「アディポネクチン経路の動脈硬化における病態生理的意義の解明」第84回日本内分泌学会学術総会(2011年4月21-23日 神戸)
52. 庄嶋伸浩, 原一雄, 堀越桃子, 高橋倫子, 岡畑純江, 藤田逸人, 野田光彦, 油谷浩幸, 大杉満, 窪田直人, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:  
「HIPK3(homeodomain interacting protein kinase 3)のインスリン分泌への影響」第84回日本内分泌学会学術総会(2011年4月21-23日 神戸)
53. 窪田直人, 窪田哲也, 熊谷洋紀, 井上真理子, 渡部拓, 西村正治, 山内敏正, 植木浩二郎, 門脇孝:「肝臓の糖・脂質代謝におけるIRS-1、IRS-2の役割」第84回日本内分泌学会学術総会(2011年4月21日 神戸)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: