

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390238

研究課題名(和文) アディポネクチンの組織修復機構と新規内分泌因子 Favine の生理病態的意義の解明

研究課題名(英文) Mechanism for Adiponectin tissue defense and pathophysiological significance of Favine

研究代表者

下村 伊一郎 (Shimomura, Iichiro)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60346145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：アディポネクチン(Adp)は心血管系と動脈硬化病変の内皮細胞、増殖型平滑筋細胞、単球に検出された。T-カドヘリン欠損マウスでは、組織のAdp蛋白が減少し、血中濃度は上昇した。Adpの組織集積はT-カドヘリンを介した。C1q-Adp複合体ELISAを確立した。複合体はBMIや脂肪面積と相関し、動脈硬化と関連した。Adpの心筋線維化抑制作用の一部はカテニン経路の阻害を介した。Favine(Fvn)の遺伝子改変マウスの解析結果から、Fvnは脂肪細胞分化と脂肪合成を促進する作用を示した。

研究成果の概要(英文)：Adiponectin (Adp) protein was detected in murine aorta, heart, and skeletal muscle. In the atherosclerotic lesion, Adp was detected in endothelial cells, synthetic smooth muscle cells and monocytes attaching to endothelial cells. Tissue accumulation of Adp was reduced in T-cadherin knockout mice while plasma Adp level significantly increased compared to control. Accumulation and function of Adp exerted through T-cadherin. ELISA system to measure C1q- Adp complex was established, and circulating levels of complex were associated with body mass index, visceral and subcutaneous fat area, and atherosclerosis. Adp possessed an anti-fibrotic effect of heart partly through the suppression of beta-catenin pathway. We generated Favine (Fav) knockout mice. Adipose tissue and body weight were significantly less in Fav-KO mice than control. It was revealed that Fav has both adipogenic and lipogenic effects on adipocytes.

研究分野：内分泌学

キーワード：アディポネクチン Favine T-カドヘリン 血管内皮細胞 糖尿病

## 1. 研究開始当初の背景

近年、脂肪組織が内分泌臓器であることの重要性が注目されている。報告者は、ヒト脂肪組織の発現遺伝子プロファイル解析をおこない、脂肪組織が多様な生理活性物質を流血中に分泌する巨大な内分泌臓器であることを見だし、アディポサイトカイン概念として世界に先駆け提唱した<sup>1)</sup>。さらにアディポネクチンという生体防御に深く関わるアディポサイトカインを発見し<sup>2)</sup>、そして内臓脂肪蓄積時の低アディポネクチン血症が、糖尿病、高脂血症、高血圧といった代謝疾患に加え、動脈硬化症、慢性腎臓病における腎線維化、非アルコール性肝障害(NASH)に引き続く肝線維症・肝硬変、心負荷に引き続く心線維化・心不全、さらには癌、COPD、慢性腸炎、慢性膵炎、慢性関節リウマチといった慢性臓器障害の発症・進展に深く関わることを示してきた<sup>3)</sup>。

申請者らは、脂肪組織および血管に発現する分泌因子として Favine を同定報告した<sup>4)</sup>。Favine は大動脈および脂肪組織で高発現する因子であり、N 末端に分泌シグナル配列を有する分泌因子である。マウスの脂肪組織では、摂食状態や肥満、インスリンやチアゾリジン誘導体等の代謝に関連した刺激によって遺伝子発現量が変化する。さらに、ヒトにおける Favine の遺伝子多型探索では、特定の SNP が糖尿病患者群で変化していることから、糖尿病との関連が示唆されている。

## 2. 研究の目的

本研究では、アディポネクチンが多様な臓器保護作用を発揮する新たな分子機構の解明と、新規に同定した脂肪・血管由来内分泌因子 Favine についての研究を行う。アディポネクチンについては、全身の組織障害部に動員され集積沈着することで発揮する抗炎症・組織修復作用に注目し、代謝・臓器障害局所への集積沈着が組織のどの場所にそしていかなる機序で起こるのか、炎症に関わる補体 C1q への直接結合と作用連関の解析、そして、これまで同定されていないマクロファージにおけるアディポネクチン抗炎症シグナル経路の同定を行う。Favine については、トランスジェニックおよびノックアウトマウス動物の樹立、解析とヒト血中濃度測定系の確立、疾患との関連解析を行い、生理病態学的意義の解明をおこなう。

(1) アディポネクチンの障害組織への集積機構。種々の障害モデルマウスにおける検討で、障害組織ではアディポネクチンが何らかの機序でその場所に呼び込まれ結合し、局所的濃度が上昇することで抗炎症・組織修復が進むことが想定された。これまで報告されたアディポネクチン受容体はいずれも定常状態において広範な臓器・組織に発現し、臓器障害によって発現量が上昇するとの報告はない。本研究では、障害部位特異的にアディポネクチンが集積する機構を分析し、さらにその責任蛋白の同定を目指す。

(2) アディポネクチンの補体を介した炎症抑制作用、アディポネクチン/補体結合体の意義。アデノウイルスによるアディポネクチンの血中濃度が上昇した状態では、コラーゲン誘導性関節炎マウスの関節組織において、補体 C1q、C3 の集積が強

く抑制され、炎症細胞浸潤が減少した。さらに、*in vitro* の実験からアディポネクチンが直接的に補体 C1q と結合することを見出している。補体 C1q は免疫複合体を介した補体活性化、マクロファージの貪食促進などの作用を有することから、アディポネクチンは C1q と結合しその作用を修飾することで、抗炎症作用を発揮する可能性がある。本研究では、アディポネクチンの補体活性に対する作用、血中におけるアディポネクチン/補体複合体の存在の検証と測定系の確立、そしてその病態的意義を検討する。

(3) アディポネクチンのマクロファージにおける炎症抑制シグナル機構。アディポネクチンの作用機構について、肝臓や骨格筋の糖・脂脂肪酸代謝では AdipoR1/R2 が重要であるとされている。一方で、私共は、大腸炎、慢性膵炎、関節炎、NASH などの様々な炎症状態において、アディポネクチンがマクロファージの過剰な炎症反応を抑制し、病態を改善させることを報告してきた。しかし、マクロファージにおけるアディポネクチンの炎症抑制シグナル機構は不明である。マクロファージにおける炎症抑制機構とその責任受容蛋白の同定を目指す。

(4) Favine 遺伝子改変マウスの解析。肝臓特異的なトランスジェニックマウスと全身性ノックアウトマウスを用いて、Favine の生理病態的意義を明らかにする。

(5) 血中 Favine 濃度測定系の作成と種々の疾患における血中濃度測定。Favine の高感度な測定系を確立し疾患との関連を分析する。

## 3. 研究の方法

(1) アディポネクチンの障害組織への集積機構。*in vivo* 組織障害モデルとして、アンジオテンシン II 投与マウスの心筋、LPS 投与マウスの大動脈を解析する。位相差顕微鏡や電子顕微鏡を用い、アディポネクチンの集積部位を解析する。主に、動脈硬化モデルマウスである ApoE-KO マウスを用い、野生型(WT)マウスとの比較を大動脈において検討する。アディポネクチンが組織集積する責任分子と考えられる欠損マウスを用いて、組織アディポネクチンの存在意義およびその調節機構を明らかにする。

(2) アディポネクチンの補体を介した炎症抑制作用、アディポネクチン/補体結合体の意義。補体 C1q が関与すると思われる病態をマウスで作製し、生体内におけるアディポネクチンと C1q の連関を明らかにする。血液中で補体 C1q とアディポネクチンが複合体を形成することを明らかにするために、補体 C1q に対する抗体とアディポネクチンに対する抗体を用いて免疫沈降を行い、さらに、この複合体を検出する ELISA 系を構築する。構築した ELISA 系を利用して、肥満、糖尿病、動脈硬化症などこれまで低アディポネクチン血症が基盤となる病態において、アディポネクチン/補体結合体の測定意義を臨床的に明らかにする。

(3) アディポネクチンのマクロファージにおける炎症抑制シグナル機構。末梢血単核球細胞由来マクロファージとバキュロウイルスから生成したアディポネクチン蛋白を用いて、マクロファージ

におけるアディポネクチンのシグナルを解析し、責任受容蛋白の同定を目指す。

(4) Favine 遺伝子改変マウスの解析。申請者らが作成した肝臓特異的なトランスジェニックマウスとノックアウトマウスを用いて Favine の糖・脂質代謝、血圧や血管機能に対する作用、種々の臓器障害との関連を探索する。

(5) 血中 Favine 濃度測定系の作成と種々の疾患における血中濃度測定。Favine 抗体を用いた高感度なサンドイッチ ELISA の系を確立し、糖尿病、肥満、動脈硬化症の症例で血中濃度測定を行い、ヒト疾患との関連を分析する。

#### 4. 研究成果

##### (1) アディポネクチンの障害組織への集積機構。

まず定常状態におけるアディポネクチン蛋白局在を免疫組織染色にて検討した。アディポネクチン産生臓器である白色脂肪組織以外では、WT マウスの大動脈・心臓・筋肉においてアディポネクチンが検出された。大動脈において、アディポネクチンは血管内皮細胞マーカーである CD31 と共局在していたが、平滑筋マーカーとは共局在しなかった。さらに、マウス大動脈の内膜のみを剥離しウエスタンブロットに供すると、アディポネクチン蛋白が検出され、脂肪細胞マーカーであるペリリピンは検出されなかったこと、またアディポネクチン mRNA は検出できないことから、大動脈内皮細胞に存在するアディポネクチンは、流血中のアディポネクチンに由来するものと考えられた。WT マウスおよびアディポネクチン欠損 (Adipo-KO) マウスに LPS を投与し血中アディポネクチン濃度が変化しない4時間後にマウス大動脈の内膜のみを剥離して解析した。LPS 投与により大動脈内膜における細胞接着因子の mRNA レベルが、WT マウスに比して Adipo-KO マウスでより有意に上昇したことから、アディポネクチン欠損状態では炎症・動脈硬化が進展しやすい可能性が示唆された。次に動脈硬化モデルにおけるアディポネクチンの局在を検討した。高コレステロール負荷を施した ApoE-KO マウスの動脈硬化部位では、内皮細胞のみならず内膜下に遊走してきた増殖型平滑筋細胞表面にもアディポネクチンが存在することを免疫電子顕微鏡法によって明らかにした。さらに、アディポネクチンは、動脈硬化部位の内皮細胞に接着した単球表面にも多数存在していた。以上のことから、動脈硬化部位においては、アディポネクチンの局在が変化することが明らかとなった。

共焦点レーザー顕微鏡による解析において、心臓組織ではアディポネクチン蛋白は T-カドヘリンと共局在していた。T-カドヘリンは、他のカドヘリンと異なり GPI-アンカー型蛋白であり、以前に多量体アディポネクチンと結合することが示されている分子である<sup>5)</sup>。そこで、T-カドヘリン欠損 (Tcad-KO) マウスを入手し解析を進めた。WT マウスでの T-カドヘリン蛋白分布は、大動脈・心臓・筋肉・白色脂肪組織において発現を認め、アディポネクチン蛋白の組織分布と一致していた。一方、Tcad-KO マウスでは、これら組織のアディポネクチン蛋白が著明に減少していたのに対して、血中アディポネクチン濃度が約3-4倍に上昇してい

た。Tcad-KO マウスに外因的にアディポネクチンを投与すると、アディポネクチンの組織への集積が障害されており、血中クリアランスも低下していた。細菌由来の GPI-アンカー切断酵素である PI-PLC を WT マウスに投与すると数時間で血中アディポネクチン値が有意に上昇し、48時間後には定常レベルにまで復した。この PI-PLC による血中アディポネクチン値の上昇は PI-PLC 容量依存性であり、Tcad-KO マウスではこのような上昇は認められなかった。また、大動脈・心臓・筋肉においては、PI-PLC 投与により T-カドヘリン蛋白の低下、組織アディポネクチンの低下が観察された。従って、生体内において、アディポネクチンは T-カドヘリンを介して組織に集積することが明らかとなった。培養血管内皮細胞 (HUVEC) において、siRNA により T-カドヘリンを発現抑制すると、アディポネクチンの内皮細胞への集積が著明に減少した。さらに、TNF-alpha で誘導された E-selectin や ICAM-1 mRNA は、アディポネクチン添加により有意に抑制されたが、T-カドヘリン siRNA によりこのようなアディポネクチンの作用はキャンセルされた。以上より、アディポネクチンは T-カドヘリンを介して組織に集積し、その生理作用を発揮することを明らかにした。

(2) アディポネクチンの補体を介した炎症抑制作用、アディポネクチン/補体結合体の意義。

C1q とアディポネクチンとの複合体 (C1q-Adipo complex) を測定する ELISA 法を確立した。ヒトにおいて血中 C1q-Adipo complex を測定した結果、BMI、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積が独立した説明因子として挙げられた。さらに、C1q-Adipo complex/total adiponectin 比が、動脈硬化と関連することを明らかにした。

次に、マウスにおいて、C1q とアディポネクチンとの関連を調べた。C1q 欠損マウスの血中アディポネクチン濃度を測定したが明らかな差は認めなかった。しかしながら、アンジオテンシン II を負荷した Adipo-KO マウスは、WT マウスに比して、心筋 C1q mRNA レベルが上昇し、アデノウイルスによるアディポネクチン補充により是正された。このとき、Adipo-KO マウスの心筋 beta-catenin 蛋白が増加しており、その上流に酸化ストレスが関与していることが想定された。

(3) アディポネクチンのマクロファージにおける炎症抑制シグナル機構。

末梢血単核球細胞由来マクロファージとバキュロウイルスから生成したアディポネクチン蛋白を用いて、マクロファージにおけるアディポネクチンのシグナルを解析した。既報通り、アディポネクチンによって TIMP1 や IL-6 の遺伝子発現量は増加した。様々な阻害剤を用いてアディポネクチンシグナルを解析したところ、Syk 経路阻害剤である BAY61-3606 と peceatanol の両者がアディポネクチンシグナルを阻害することを見出した。また、PP1 や PD98059 等のキナーゼ阻害剤もアディポネクチンシグナルを部分的に阻害したが、標的遺伝子によって作用が異なっていた。また、アディポネクチンによってマクロファージでは ERK の活性化が生じ、その活性化は BAY61-3606 によって阻害された。以上の結果から、アディポネクチンシグ

ナルの上流で Syk が活性化していることが示された。アディポネクチンの受容体候補として、AdipoR1, adipoR2, Calreticulin, GPVI の既報の受容体がマクロファージに発現していることを確認した。

#### (4) Favine 遺伝子改変マウスの解析。

Favine 遺伝子改変マウスの解析をおこなった。Favine 欠損マウスは、通常食飼育下で体重が有意に低下した。一年齢の Favine 欠損マウスは体重が有意に低値であった。血圧は対照と差を認めなかった。マウスの各組織のパラフィン切片を作成し、HE 染色で解析したところ、加齢に伴う脂肪肝が改善しており、脂肪組織への炎症細胞浸潤が低下していた。肝臓の TG 含量を定量したところ、KO マウスでは TG 蓄積が低下していた。14 週齢における解析をおこなったところ、体重と脂肪重量が低下しており、パラフィン切片の解析では脂肪細胞のサイズは小さかった。また、脂肪組織における遺伝子発現量の解析をおこなったところ、脂肪合成関連遺伝子の発現量の低下が認められた。Favine 欠損マウスの体重を測定し、普通食で一年齢まで飼育を継続した。バイアスなく解析を行うために、マウスの各組織のパラフィン切片を作成し、HE 染色で解析した。その結果、KO マウスは対照と比較して肝臓の TG 蓄積が減少していた。次に若週齢マウスの解析をおこなったところ、体重と脂肪重量は有意に低値であった。パラフィン切片の解析では脂肪組織の脂肪細胞サイズが小型化していた。次に、脂肪組織の遺伝子発現量を解析したところ、脂肪細胞分化に関与する PPARgamma の発現量は変化なく、FAS, ACC1, Dgat2 といった脂肪合成酵素の遺伝子発現量は低下していた。最後に Favine の直接的な作用を解析するために、Favine を過剰発現する 3T3-L1 脂肪細胞を作成した。本細胞では脂肪細胞分化と脂肪合成に関連した遺伝子の発現量が増加しており、分化後の脂肪蓄積量が増加した。以上の結果から、Favine は肝臓および脂肪組織における脂肪蓄積に関与する因子であることが示された。

#### (5) 血中 Favine 濃度測定系の作成と種々の疾患における血中濃度測定。

Favine 抗体を用いたサンドイッチ ELISA 系を作製した。血中 Favine 濃度は個人差が大きく、測定が感度以下である症例が多いことから、抗体との結合が阻害されている可能性や血中結合タンパク質が存在する可能性が示唆された。測定可能な症例では摂食によって血中濃度が大きく変化することから、代謝状態によって血中濃度が制御されることが明らかになった。

#### <引用文献>

- 1) Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med*. 1996 Jul;2(7):800-803.
- 2) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi

T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*.

1996 Apr 16;221(2):286-289.

- 3) Maeda N, Funahashi T, Shimomura I. Cardiovascular-metabolic impact of adiponectin and aquaporin. *Endocr J*. 2013;60(3):251-259.
- 4) Kobayashi S, Fukuhara A, Taguchi T, Matsuda M, Tochino Y, Otsuki M, Shimomura I. Identification of a new secretory factor, CCDC3/Favine, in adipocytes and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Jan 29;392(1):29-35.
- 5) Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jul 13;101(28):10308-10313.

#### 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 14 件)

Kobayashi S, Fukuhara A, Otsuki M, Suganami T, Ogawa Y, Morii E, Shimomura I. Fat/Vessel-derived Secretory Protein (Favine)/CCDC3 Is Involved in Lipid Accumulation. *J Biol Chem*. 査読有, 2015 Mar 20;290(12):7443-7451.

DOI: 10.1074/jbc.M114.592493.

Matsuda K, Fujishima Y, Maeda N, Mori T, Hirata A, Sekimoto R, Tsushima Y, Masuda S, Yamaoka M, Inoue K, Nishizawa H, Kita S, Ranscht B, Funahashi T, Shimomura I.

Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. *Endocrinology*. 査読有, 2015 Mar;156(3):934-946.

DOI: 10.1210/en.2014-1618.

Kishida K, Nakagawa Y, Kobayashi H, Mazaki T, Yokoi H, Yanagi K, Funahashi T, Shimomura I. High serum C1q-binding adiponectin levels in male patients with acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 査読有, 2014 Jan 9;13:9.

DOI: 10.1186/1475-2840-13-9.

Fujishima Y, Maeda N, Matsuda K, Komura N, Hirata A, Mori T, Sekimoto R, Tsushima Y, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I.

Effect of adiponectin on cardiac -catenin signaling pathway under angiotensin II infusion. *Biochem Biophys Res Commun*. 査読有, 2014 Feb

7;444(2):224-229.

DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.043.

Nakatsuji H, Kishida K, Sekimoto R, Funahashi T, Shimomura I. Tracing the movement of adiponectin in a parabiosis model of wild-type and adiponectin-knockout mice. FEBS Open Bio. 査読有, 2014 Mar 12;4:276-82. doi: 10.1016/j.fob.2014.03.002. eCollection 2014.

Nakatsuji H, Kishida K, Sekimoto R, Komura N, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I. Accumulation of adiponectin in inflamed adipose tissues of obese mice. Metabolism. 査読有, 2014 Apr;63(4):542-53. doi: 10.1016/j.metabol.2013.12.012. Epub 2014 Jan 6.

Mori T, Koyama Y, Maeda N, Nakamura Y, Fujishima Y, Matsuda K, Funahashi T, Shimada S, Shimomura I. Ultrastructural localization of adiponectin protein in vasculature of normal and atherosclerotic mice. Sci Rep. 査読有, 2014 May 8;4:4895. DOI: 10.1038/srep04895.

Kishida K, Nakagawa Y, Kobayashi H, Yanagi K, Funahashi T, Shimomura I. Increased serum C1q-binding adiponectin complex to total-adiponectin ratio in men with multi-vessel coronary disease. Diabetol Metab Syndr. 査読有, 2014 May 27;6:64. DOI: 10.1186/1758-5996-6-64.

Nakatsuji H, Kobayashi H, Kishida K, Nakagawa T, Takahashi S, Tanaka H, Akamatsu S, Funahashi T, Shimomura I. Binding of adiponectin and C1q in human serum, and clinical significance of the measurement of C1q-adiponectin / total adiponectin ratio. Metabolism. 査読有, 2013 Jan;62(1):109-120. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.06.006.

Nakatsuji H, Kishida K, Kobayashi H, Funahashi T, Shimomura I; Senri Study II Group. Three-month treatment with pioglitazone reduces circulating C1q-binding adiponectin complex to total-adiponectin ratio, without changes in body mass index, in people with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 査読有, 2013 Jan;99(1):e14-17. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.10.003.

Hirata A, Kishida K, Kobayashi H, Nakatsuji H, Funahashi T, Shimomura I. Correlation between serum C1q-adiponectin/total adiponectin ratio and polyvascular lesions detected by vascular ultrasonography in Japanese type 2 diabetics. Metabolism. 査読有, 2013 Mar;62(3):376-385. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.009.

Hirata A, Kishida K, Nakatsuji H, Kobayashi

H, Funahashi T, Shimomura I. High serum C1q-adiponectin/total adiponectin ratio correlates with coronary artery disease in Japanese type 2 diabetics. Metabolism. 査読有, 2013 Apr;62(4):578-585. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.10.011.

Hu D, Fukuhara A, Miyata Y, Yokoyama C, Otsuki M, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin regulates vascular endothelial growth factor-C expression in macrophages via Syk-ERK pathway. PLoS One. 査読有, 2013;8(2):e56071. DOI: 10.1371/journal.pone.0056071.

Komura N, Maeda N, Mori T, Kihara S, Nakatsuji H, Hirata A, Tochino Y, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin protein exists in aortic endothelial cells. PLoS One. 査読有, 2013 Aug 13;8(8):e71271. DOI: 10.1371/journal.pone.0071271.

〔学会発表〕(計 10 件)

下村 伊一郎

“Characteristics of Adiponectin as abundant defense protein”  
2014 Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism  
2014年5月16日 大韓民国: Grand Hilton Seoul Hotel

下村 伊一郎

「抗加齢因子アディポネクチンupdate」  
第14回日本抗加齢医学会  
2014年6月8日 大阪: 大阪国際会議場

下村 伊一郎

「日本人の脂肪蓄積と対策」(S-1 糖尿病・脂質)  
第64回日本体質医学会総会・日本病態栄養学会との合同シンポジウム  
2014年9月6日 大阪: 中央電気倶楽部

下村 伊一郎

“Adiponectin in tissue defenses”(Symposium 8: Adiponectin Biology)  
10<sup>th</sup> IDF-WPR Congress/ 6<sup>th</sup> Scientific Meeting of AASD  
2014年11月23日 シンガポール共和国: SUNTEC Singapore

下村 伊一郎

“Adiponectin and Metabolic Disorders”  
Asia Pacific Obesity and Diabetes Symposium  
2013年4月20日 中華人民共和国: Ramada Hong Kong Hotel

下村 伊一郎

“Adiponectin and Metabolic Disorders”  
5<sup>th</sup> Singapore Symposium on Metabolic Diseases  
2013年8月1日 シンガポール共和国: Exploration Theatre

下村 伊一郎

“Characteristics of Adiponectin as abundant defense protein”(Main Symposium 5' Obesity, Prevention and Therapy')  
Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study

Group Symposium 2013

2013年10月13日 東京：東京国際

フォーラム

下村 伊一郎

“ Impact of Hypoadiponectinemia and Fat ROS on Chronic Organ Disease ” (Adiponectin Biology in Health and Disease 2)

第64回藤原セミナー アディポネクチン国際シンポジウム

2012年8月6日 北海道：グランドホテルニュー王子

下村 伊一郎

「メタボリックシンドロームの今 - 病態と治療 - 」

第71回日本脳神経外科学会学術総会

2012年10月17日 大阪：大阪国際会議場

下村 伊一郎

「メタボリックシンドロームの今」

第62回日本体質医学会総会

2012年11月4日 大阪：大阪国際会議場

〔産業財産権〕

出願状況（計1件）

名称：C1q-アディポネクチン複合体及びその利用

発明者：大阪大学、大塚製薬株式会社

権利者：同上

種類：特許

番号：PCT/JP2013/059467

出願年月日：2013年3月29日

国内外の別：国内外

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/endmet/www/home/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

下村 伊一郎 (SHIMOMURA, Iichiro)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号： 60346145

### (2) 研究分担者

大月 道夫 (OTSUKI, Michio)

大阪大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号： 00403056

福原 淳範 (FUKUHARA, Atsunori)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号： 00437328

西澤 均 (NISHIZAWA, Hitoshi)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号： 20379259

前田 法一 (MAEDA, Norikazu)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号： 30506308