

領域略称名：食欲脂肪蓄積制御  
領域番号：3217

平成24年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「食欲と脂肪蓄積の制御と破綻の分子基盤の解明」

(領域設定期間)  
平成22年～平成26年

平成24年6月

領域代表者 国立循環器病研究センター・研究所・所長・寒川 賢治

## 目次

3.	研究領域の目的及び概要	P 2
4.	研究の進展状況	P 3
5.	研究を推進する上での問題点と今後の対応策	P 4
6.	主な研究成果（発明及び特許を含む）	P 5
7.	研究成果の公表状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	
	（1）主な論文一覧について	P11
	（2）ホームページについて	P22
	（3）公開発表について	P22
	（4）国民と科学・技術対話について	P31
8.	研究組織と各研究項目の連携状況	P32
9.	研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用含む）	P35
10.	今後の研究領域の推進方策	P36
11.	総括班評価者による評価の状況	P38

### 3. 研究領域の目的及び概要

研究領域名：食欲と脂肪蓄積の制御と破綻の分子基盤の解明

研究機関：平成 22 年度～平成 26 年度

領域代表者所属・職・氏名：国立循環器病研究センター研究所・所長・寒川賢治

補助金交付額（年度別、研究領域全体の直接経費の額）：平成 22 年度 270,000,000 円

平成 23 年度 278,800,000 円

平成 24 年度 271,400,000 円

平成 25 年度 190,900,000 円予定(公募除く)

平成 26 年度 182,600,000 円予定(公募除く)

本領域の最終目標は、食欲と脂肪蓄積制御の分子基盤とその破綻の機序を解明し、肥満と痩せの病態解明を通じて、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病の予防や治療に繋げることである。

**A01「食欲と脂肪蓄積の制御における分子基盤の解明と新規関連因子の探索」領域**では、“新規関連因子の探索を行うグループ”と“摂食・エネルギー代謝調節に関わる因子の機能解析を行うグループ”が研究計画を進めた。これまで我が国からは本研究領域に属するメンバーからグレリンや様々なアディポサイトカインなど、摂食・エネルギー代謝調節に重要な生理活性物質が発見され、食欲調節や脂肪蓄積制御の研究に大きな展開をもたらし、この分野の世界的な発展に寄与してきた。このような生理活性物質の探索分野において今後も世界をリードしていくために、新規因子の探索を中心とするグループでは次世代の若手研究者の育成にも努めていく。

新しい生理活性物質の発見はインパクトが大きく、その後の展開も広いが、見つかった因子の詳細な機能解析や生理作用の解明が必要であることは言うまでもない。機能解析を中心とするグループでは、形態学、エネルギー感受機構、臓器間ネットワーク、転写因子、エピゲノムネットワークなどの解析によって、食欲調節や脂肪蓄積制御の分子メカニズムを明らかにしていく。

もちろん探索と機能解析のグループは各々別個の A01 領域グループではなく、各グループがターゲットとしている因子は、他のグループが対象としている因子と密接に関連していることが多い。そのため相互に情報交換や共同研究を行い、A02 領域との連携も通じて初めて、この学術研究領域の目的が達成されると考える。

**A02「食欲と脂肪蓄積の制御の破綻における分子基盤の解明」領域**では、“食欲制御解析グループ”と“脂肪蓄積制御解析グループ”の2つで実施する。肥満の慢性化は、中枢および末梢における摂食調節の破綻、脂肪細胞への過剰な脂肪蓄積、肝臓、骨格筋、膵臓などの非脂肪細胞への脂肪蓄積を引き起こす。また遺伝的素因に加えて、生活習慣やエピジェネティックなリプログラミングにより肥満は増悪し、肥満症の発症に繋がることから、その分子基盤の解明が求められている。食欲制御解析グループでは、末梢および中枢の生理活性物質や液性因子によるエネルギー代謝調節の分子機序を解明し、そのシステムの破綻と肥満の発症および進行との関連を明らかにする。脂肪蓄積制御解析グループでは、脂肪細胞と、肝臓、骨格筋、膵臓などの非脂肪細胞への、脂肪蓄積に関する分子メカニズムを解明する。また肥満症発症との関連について、その分子メカニズムを多角的に解析し、臨床応用に展開するための基礎を構築することを目的とする。各研究対象や、明らかになった知見は、他の研究領域と密接に関連していることが多い。A02 の領域内に加えて A01 領域とも協力して、脂肪蓄積の分子基盤とその制御について連携して明らかにする。

本研究領域に所属する研究者らによって、グレリンなどの摂食やエネルギー代謝に関与する生理活性物質が多数発見されている。その豊富なシーズを有効活用することにより、世界に先駆けて研究に着手することが可能である。本研究は、摂食調節、脂質代謝、糖代謝、エネルギー代謝調節などで実績のある研究者が結集することで、脂肪蓄積制御の領域で世界をリードすることを目指す。また公募研究では、優秀な若手研究者を採用することで、次世代研究リーダー育成にも努める。

#### 4. 研究の進展状況

##### A01

探索グループは食欲調節、脂肪蓄積、エネルギー代謝の制御に重要な臓器や組織（例えば脂肪組織、脳、消化管、肝臓、骨格筋など）をターゲットとして新規制御因子の探索を行った。

計画研究では、寒川らは、新規制御因子の探索のための新たな活性検出系の構築に成功し、新規生理活性物質候補を見出した。またこのグループがこれまでに発見したナトリウム利尿ペプチドやグレリンについて、エネルギー代謝調節や脂肪蓄積制御という観点から新たな知見を得た。児島らは、ショウジョウバエをモデルとして脂肪蓄積や摂食調節を行う新規の生理活性ペプチドの探索を行い、3系統5種類の新規生理活性ペプチドを発見した。脂肪蓄積や摂食調節には生物種に共通のメカニズムが作用していると考えられるためモデル生物での知見は哺乳類での研究展開に大きなヒントになる。

公募研究からは、浮穴らは、レプチンによって視床下部において発現調節される新規生理活性ペプチド候補遺伝子を見出した。伊達らは、高脂肪食肥満動物において脂質代謝に関与する新規の因子を見出した。和田らは、膜タンパクのACAMの脂肪蓄積抑制効果を明らかにした。

機能解析のグループにおいては、片桐らは、PPAR $\gamma$ によって制御される因子としてFsp27を見出した。山内らは、肥満におけるアディポネクチン低下の原因転写因子としてのDeb1を同定した。塩田らは、ガラニン様ペプチド(GALP)が摂食調節以外に嗅覚や脳の高次機能に関与していることを見出した。箕越らはAMPKが食物の嗜好性を変化させて肥満をもたらすことを明らかにした。

公募研究からは、中川らは、肝臓特異的な転写因子のCREBHがFGF21やPPAR $\alpha$ と相互作用することを見出した。南野らは、BDNFの脂肪組織における役割を解析した。井上順らは、Bcl11b遺伝子の脂肪細胞分化機構を解析した。山縣らは、Sirt7の肝臓内脂肪蓄積への作用を見出した。

##### A02

食欲制御解析グループは、末梢と中枢の摂食とエネルギー代謝の分子機序を脳、自律神経、消化管、膵臓、骨格筋、脂肪組織で解析した。中里らは、摂食調節ペプチドの情報伝達に機能する迷走神経節神経細胞において、神経終末での情報入力調節に関わる候補分子を同定した。また肥満動物では迷走神経応答性が低下している可能性を見出した。さらに、新たに摂食調節に機能するペプチド2つとインスリン分泌促進に機能するペプチド2種を同定した。清水らは、交感神経系を介した白色脂肪組織特異的なネスファチン/ヌクレオビンディン-2(NUCB2)遺伝子発現機構を明らかにした(Neurosci Lett 2012)。

公募研究からは、北村らは、FoxO1とSirt1の視床下部ニューロン特異的なノックインマウスを樹立し、表現解析に着手した。高柳らは、幼若期のオキシトシンシグナルが、成熟後のエネルギー代謝亢進に寄与することを明らかにした。船戸らは、オレキシン神経ネットワークによる体重制御機構にエピジェネティックな修飾が関与することを示した。食欲制御解析グループでは、新たな摂食調節の分子機序を提示するとともに、自律神経を介した新たな臓器間ネットワークを明らかにした。

脂肪蓄積制御解析グループは、正所性脂肪蓄積および異所性脂肪蓄積の分子機序解明に向けて研究を実施し、船橋らは、内臓脂肪蓄積とアディポサイトカインを中心に動脈硬化疾患(糖尿病大血管症を含む)予防のための臨床的、基礎的研究を推進し、睡眠呼吸障害、全身血管エコーの解析を行い、新規アディポサイトカイン候補分子としてカルプロテクチンを同定した。小川らは、脂肪蓄積制御におけるKLF15の機能(Diabetes 2010)や栄養シグナルの役割(BBRC 2011)、Aktシグナルの時間的コーディング(Mol Cell 2012)に関して新知見を得た。加えてPGC1 $\alpha$ 新規アイソフォームが脂肪燃焼の制御に重要な機能を果たすことを見出した。細田らは、インスリン分泌低下型糖尿病モデルAkitaマウスとレプチントランスジェニックマウス(LepTg)との交配によりレプチンの慢性作用としてインスリン感受性、高グルカゴン血症、糖尿病腎症、生存率の改善作用を明らかにした(Diabetes 2011)。レプチン抵抗性分子機構解明を目的としてLepTgへ一週間高脂肪食負荷で肥満を伴わない状態で外因性レプチンに対する摂食抑制作用、及びc-fos発現による検討でレプチン抵抗性が弓状核で生じ、海馬や延髄孤束核で生じないことを明らかにした。糖尿病の成因解明、創薬や細胞治療を含めた治療法の開発、糖代謝の病態生理の基盤的研究として、ミトコンドリア糖尿病患者2名、1型糖尿病患者2名、インスリン分泌低下型2型糖尿病患者1名から疾患特異的iPS細胞を樹立した。ミトコンドリアはエネルギー代謝調節で重要であるが、ミトコンドリア糖尿病患者2名の疾患特異的iPS細胞でミトコンドリア遺伝子変異の消失したクローンと増加したクローンが得られ、今後の細胞治療の可能性を考える上で期待される(Diabetologia 2012)。

公募研究からは、菅波らは、異所性脂肪蓄積における脂肪組織炎症の意義を明らかにした(Am J Pathol 2012)。土田らは、脂肪化に寄与する間葉系幹細胞の同定とプロテオーム解析に向けた技術を確認した。増谷らは、TBP-2によるTGF- $\beta$ シグナル調節を介したエネルギー代謝調節を解明した(PLoS One 2012)。坂上らは、MFG-E8の炎症とインスリン抵抗性との関連を同定した。脇らは、CDKAL1はPPAR $\gamma$ の転写を抑制して、脂肪細胞の分化を抑制することを見出した。野口らは、iPS細胞由来脂肪細胞の移植による脂肪萎縮症治療の可能性を示した。海老原らは、レプチンの肝臓におけるAMPK活性化作用を明らかにした。

以上、本領域のA01とA02の計画研究と公募研究はいずれも順調に進展した。

## 5. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策

研究期間の中間段階において、各グループとも順調に研究が進展しているが、いずれも多数の実験とデータ解析が必要とすることから、ときに研究の進展が遅れることがある。食欲調節や脂肪蓄積には多くの因子が複雑に絡み合い、また様々な臓器組織連関が行われているので、これらの難点を克服していくことは避けられない。今後は A01 と A02 の領域内および領域間の交流や共同研究を通して、困難な点は次第に解決されていくことと予想される。

### A01

A01 領域でのいくつかの問題点をあげていく。計画班の寒川と児島らのグループは新規制御因子の探索を行っているが、新規制御因子の発見のためには膨大なアッセイと検討事項が必要である。検討すべき項目としては活性検出法、組織の抽出法、オーファン受容体の培養細胞での発現と局在など数多い。しかしある程度リスクを取らないと新規の生理活性ペプチドは発見できないため、時間がかかっても継続していく必要がある。

片桐らは当初、肝臓の PPAR $\gamma$  発現により肝で発現が変化する遺伝子をマイクロアレイで探索したところ 1000 以上の膨大な遺伝子が増加しており、その意義を検討するのは非常に困難であった。しかし PPAR $\gamma$  によって Fps27 発現がコントロールされていることを見出したことから、両者で共通に変化するものを見つけ出すことで解決した。山内の交代の計画研究代表者となった脇らは、CDKAL1 の PPAR $\gamma$  Ser273 リン酸化と CDK5 経路との相互作用を認めていないが、脂肪細胞分化抑制系における CDKAL1 の Wnt 経路を介した作用を明らかにしつつある。塩田らは GALP 特異的抗体が必要になり現在作製中である。

このように研究推進上の問題点は克服されつつあり、今後さらに研究は進展すると考えられる。

### A02

A02 領域では、いくつかの問題点があげられた。小川らは、骨格筋における新知見を臨床的に応用するために、ヒト骨格筋生検による検証が必要となったが、骨格筋生検の経験が乏しかった。そのために骨格筋生検技術獲得に向けて、遺伝子発現や病態解析の世界的権威であるカロリンスカ大学 Zierath 博士の協力により、連携研究者と大学院生が短期留学を行ってその技術を修得することで、技術導入を可能にした。中里らは、他施設からの遺伝子改変マウスを導入する際、マウスの常在菌の関係で、直接の導入が困難な場合がしばしばあった。現在、保存した精子の分与を終了し、専門業者と協力してクリーニング後に導入する体制を整えた。また、細胞生理学的解析において、その測定は少数の専門的技術と知識を持つ者に依存していたが、複数の研究者への教育と訓練を通じて、常時測定できる環境を整えた。清水は、摂食抑制蛋白質であるネスファチン/ヌクレオペンディン-2 欠損マウスの長期観察の解析結果において、予測に反して摂食量の減少を伴った体重並びに体脂肪組織の減少が観察され、高脂肪誘発性体重増加の抑制も認められた。視床下部における摂食行動調節ペプチドの遺伝子発現も摂食抑制に一致する結果であった。そこで内在する同蛋白質の食行動調節への関与を更に解明するために今後、同蛋白質の過剰発現マウスを作製し、食行動や肥満形成に及ぼす影響につき解析を進めることとした。細田らは、レプチンの抗脂肪蓄積作用と抗脂肪毒性作用の解明を目的としてレプチン受容体欠損肥満ラットで、インスリン分泌増強に関与し糖尿病薬標的でもある GPR40 の膵臓遺伝子発現が、膵島脂肪蓄積とともに低下、カロリー制限により発現改善を既に明らかにしてきた。しかし、レプチン受容体欠損ラットではレプチン系の作用の検討が困難であった。現在、最近開発したレプチン欠損肥満ラットを用いる事により、レプチン系の意義の解明を進めている。

公募研究では、脇は、当初 CDKAL1 が肥満でのインスリン感受性を制御する PPAR $\gamma$  のリン酸化酵素 CDK5 経路に作用する仮説であったが、明らかな相互作用を認めなかった。多面的なアプローチにより分化抑制系の Wnt 経路を介していることを示唆するデータを得たことにより、新たな展開への研究に着手した。

このように研究推進上の問題点は克服されつつあり、今後さらに研究は進展すると考えられる。

6. 主な研究成果（発明及び特許を含む）

本研究領域のこれまでの研究成果を項目ごとにまとめていく。

**A01「食欲と脂肪蓄積の制御における分子基盤の解明と新規関連因子の探索」**

《計画研究》

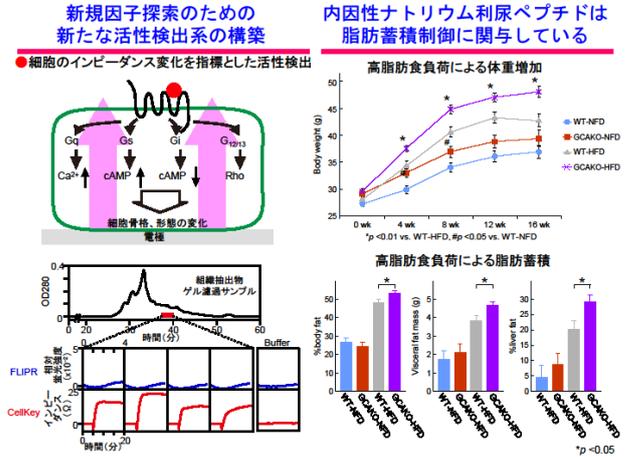
**新規関連因子の探索を行うグループ**

【寒川】

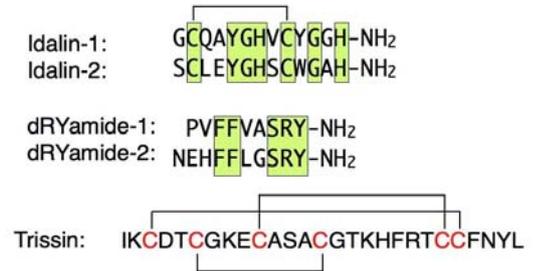
食欲・エネルギー代謝制御に関連する新規因子の同定を目的として、脳視床下部に高発現するオーファン受容体の安定発現細胞を用いて、新たに確立した細胞の微小形態変化に伴うインピーダンス変化を指標とする活性検出系を構築し、活性を有する3種類のペプチドを同定した。また従来の細胞内カルシウム上昇を指標として1種類の非ペプチド性の新規因子の検出に成功し、現在構造解析を進めている。既知ペプチドの機能解析については、高脂肪食を負荷したナトリウム利尿ペプチド受容体（GC-A）欠損動物では、野生型対照動物に比較して内臓脂肪蓄積や脂肪肝の程度が顕著であることを見出し、脂肪蓄積に対するナトリウム利尿ペプチドの抑制効果を証明した。[図①]

【児島】

摂食調節に関連したリガンド不明の哺乳類オーファン受容体に類似したショウジョウバエのオーファン受容体をターゲットにして、これまでに、Idalin-1, -2（仮称）と dRYamide-1, 2, Trissin の3系統5種類の新規生理活性ペプチドを発見した。Idalin-1 は哺乳類の脂肪組織に相当する Fat body に多く発現が見られた。Idalin-1 は絶食によって発現量が低下し、昆虫においても摂食抑制性のペプチドであると考えられた。次に dRYamide-1 および dRYamide-2 を発見した。両ペプチドは同一の前駆体からプロセッシングを経て、活性型ペプチドに変換される。クロバエを使った摂食実験では、両ペプチドは摂食抑制作用を示した。さらに28アミノ酸のペプチド中に3個のジスルフィド結合がある非常に特徴的な構造をしている Trissin を発見した。[図②]



図② ショウジョウバエから3系統5種類の新規生理活性ペプチドの発見

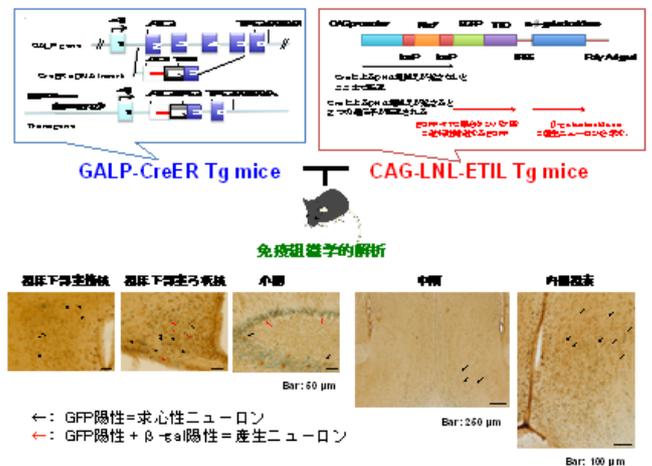


- Idalin-1 はショウジョウバエの脂肪組織 (Fat body) に多く発現している。
- dRYamide-1 はハエの摂食を抑制する。

**摂食・エネルギー代謝調節に関わる因子の機能解析を行うグループ**

【塩田】

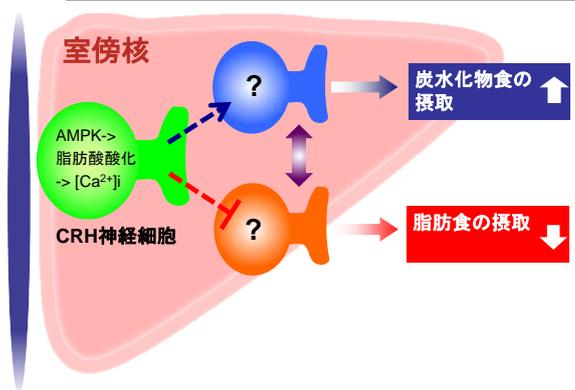
摂食調節とエネルギー代謝に関わるガラニン様ペプチド (GALP) についてラットでニューロンネットワークを解析し報告した。GALP ニューロンを形態学的に解析するためにタモキシフェン誘導型 Cre-loxP システムによって逆行性トレーサーとして機能する緑色蛍光タンパク質 (GFP) と核移行型β-ガラクトシダーゼを共発現するトランスジェニック (Tg) マウスの開発に着手し成功した。この Tg マウスを用いて免疫組織学的に GALP 産生ニューロンの局在および求心性ニューロンが局在している神経核を同定した。GALP 産生細胞はこれまで報告のある弓状核以外にもいろいろな神経核に分布していた。摂食やエネルギー代謝だけでなく、嗅覚や学習・記憶にも関与している可能性が示唆された。[図③]



【箕越】

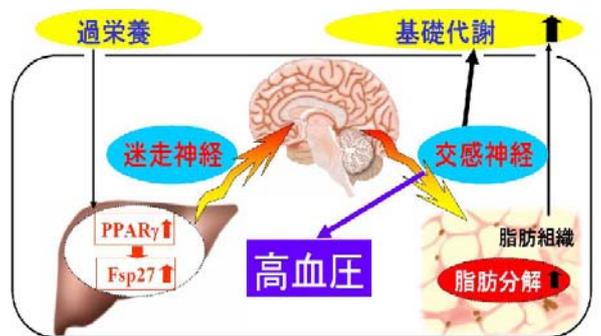
マウス室傍核神経細胞に活性型 AMPK を発現させると炭水化物食への嗜好性が亢進して過食となり、肥満することを見出した。また、その作用は室傍核における脂肪酸酸化が関与することを明らかにした。室傍核のどのニューロンによってこれらの作用が惹起されるかを調べたところ、室傍核 CRH ニューロンを介することを見出した。室傍核に CRH を投与すると炭水化物嗜好性が亢進した。室傍核 CRH ニューロンを単離し、AMPK 活性化剤 AICAR を作用させたところ、脂肪酸酸化に依存して細胞質内カルシウムが増加した。これらの実験結果は、室傍核 CRH ニューロンが AMPK を介して食餌嗜好性を調節することを示唆する。[図④]

図④食物選択行動に及ぼす室傍核 AMPK の調節作用



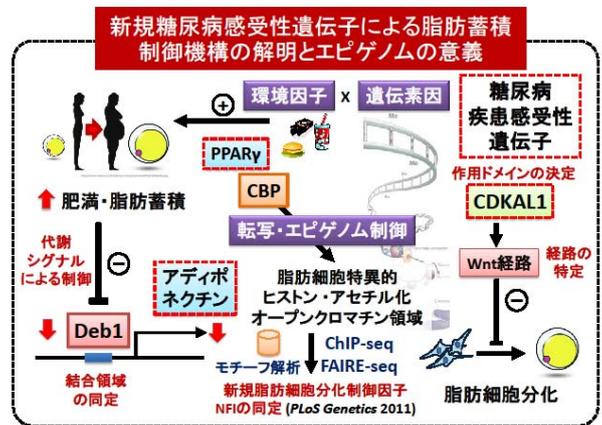
【片桐】

膵β細胞機能を亢進する因子を解明するため、ERK 経路活性肝を用いマイクロアレイ解析を行い、IL-6 の発現増加を見出した。IL-6 は膵β細胞への直接作用により、糖反応性にインスリン分泌を促進すること、PLC-IP3 経路がその細胞内分子機序であることを見出した (Diabetes 2011)。次に、マイクロアレイ解析から肝 PPAR $\gamma$  の下流候補分子として Fsp27 を見出した。肝 Fsp27 をノックダウンすることで、肝 PPAR $\gamma$  発現による基礎代謝亢進が抑制され、肝 Fsp27 の過剰発現により基礎代謝が亢進した。さらに、この肝 PPAR $\gamma$  - Fsp27 経路を端緒とする臓器間神経ネットワークは、交感神経の活性化を通じ、肥満の際の血圧が上昇するメカニズムとしても重要であることが示された。[図⑤]



【脇 (山内)】

肥満・脂肪細胞肥大におけるアディポネクチン (Ad) 低下の原因転写因子として同定された Deb1 が Ad の転写を制御する分子機構を、3T3-L1 脂肪細胞の系でレトロウイルスによる過剰発現と RNAi によるノックダウンなどで明らかにすることを試みた。Ad の発現が制御される条件下において、ゲルシフト解析ならびにルシフェラーゼ解析により Deb1 が結合して、Ad の発現を制御する領域を同定した。また肥満に伴う脂肪細胞内の代謝ストレスシグナルやエネルギー代謝制御シグナルの変化が、Deb1 の発現を制御していることを見出した。(山内) 2型糖尿病・肥満疾患感受性遺伝子として同定された CDKAL1 が脂肪細胞分化の抑制因子であることを 3T3-L1 細胞の過剰発現・ノックダウンの系を用いて明らかにした。CDKAL1 は脂肪細胞分化のマスターレギュレーター PPAR $\gamma$  の転写を抑制しており、そのメカニズムとして Wnt シグナルの制御を介している可能性が示唆された。また deletion 変異や点変異 CDKAL1 の機能解析から、N 末側ドメインが脂肪細胞分化制御作用に重要であることが明らかになった。脂肪細胞特異的な転写制御には遺伝子の転写開始点から遠位に存在するヒストンアセチル化を伴ったエンハンサー領域を同定し、そのモチーフ解析から新たな脂肪細胞分化の制御因子を同定した。(脇) [図⑥]



《公募研究》

新規関連因子の探索を行うグループ

【浮穴】

視床下部領域に特異的に発現している遺伝子を発見し、それがレプチンにより発現調節を受けることを明らかにした。本新規遺伝子は分泌性ペプチドをコードしており、摂食調節やエネルギー代謝に関わる新規の脳内因子であると考えている。

#### 【齋藤】

摂食に関与し脳に局在するオーファン受容体 BRS3 の発現条件最適化を行い、その情報調節分子として RGS8 を同定した。RGS8 による調節機能は BRS3 のニフトリホモログ受容体 BRS3.5 においても検出できた。

#### 【和田】

ACAM は CTX 遺伝子ファミリーに属する膜蛋白質である。AP2 プロモーターを用いた ACAM トランスジェニック (Tg) マウスでは通常食、高脂肪高蔗糖食ともに著明に脂肪重量が抑制され体重が減少した。

#### 【伊達】

高脂肪食耐性ラットの一部個体において、グアニリンと GC-C が腸間膜マクロファージで高発現していることを見出した。同ラットのエネルギー摂取と消費は肥満ラットと有意な差はないが、肥満を呈さず、耐糖能やインスリン感受性がよかった。

### 摂食・エネルギー代謝調節に関わる因子の機能解析を行うグループ

#### 【長南】

ラットにおいて高脂肪食摂取により体重は有意に増加し、CoA プールのサイズは視床下部、小脳、および腎臓で有意に高く、肝臓および骨格筋で有意に小さくなった。

#### 【中川】

CREBH は直接、FGF21 の発現を上昇させるとともに PPAR $\alpha$  を活性化することにより生活習慣病の病態を改善させた。CREBH 過剰発現時、脳での遺伝子発現は摂食促進であるのに対し、実際の摂食量は低下した。

#### 【南野】

高カロリー食によって、脂肪組織の BDNF とその受容体の発現が亢進していた。脂肪組織特異的な BDNF やその受容体の欠失マウスでは、野生型マウスと比較して、正常食下においても体重増加傾向を示した。

#### 【井上順】

3T3-L1 細胞の脂肪細胞分化後 1~2 日で Bcl11b 発現が一過的に上昇することを示した。Bcl11b ノックダウンにより脂肪細胞分化が抑制され、Bcl11b が C/EBP $\alpha$  活性を促進することを示した。

#### 【亀井】

肝脂肪合成の律速酵素グリセロール 3 リン酸アシル基転移酵素 (GPAT1) 遺伝子プロモーターの転写因子 SREBP1c を介した発現は DNA メチル化により制御されることが明らかになった。

#### 【井上啓】

中枢作用により肝脂質合成酵素発現が抑制された。中枢性作用による肝臓エフェクターは、肥満・糖尿病状態で障害されることを報告したが (Diabetes 2012)、肝脂質合成酵素の中枢性発現抑制に関しても、肥満・糖尿病状態では障害された。

#### 【岩倉】

樹立したグレリン分泌細胞株 MGN3-1 細胞の遺伝子発現プロファイルを、膵  $\beta$  細胞株である MIN6 細胞、および膵  $\alpha$  細胞株である  $\alpha$  TC 細胞を対照細胞として使用し、マイクロアレイ解析を用いて、28820 個の遺伝子について決定した。

#### 【錦見】

アドレノメデュリン (AM) Flox マウスの作製に成功した。ホモにしても交配は可能で、外見上のフェノタイプも特段みられなかった。脂肪細胞に特異的に AM をノックアウトし子供が誕生しているが、少し体重が少ない傾向にあった。

#### 【中畑】

細胞内 NAD<sup>+</sup> 再利用経路の律速酵素である NAMPT を全身で高発現するトランスジェニック (Tg) マウスの作成に成功した。NAMPT-Tg マウスは野生型マウスと比較して体重が軽く小柄であり、概日行動リズムに異常が見られた。

#### 【志内】

摂食リズムの乱れは、骨格筋における異所性の脂肪蓄積を促進しインスリン抵抗性を発症することを見出した。そのメカニズムとして、視床下部神経ペプチドである AgRP の発現・作用の増強と、それに伴う交感神経活性の減弱が考えられた。

#### 【山縣】

Sirtuin は NAD 依存性脱アセチル化酵素であり、我々は SIRT7KO マウスが、高脂肪食負荷による肝臓内脂肪蓄積に抵抗性であることを見出した。KO の肝臓における脂肪酸トランスポーター Cd36 や脂肪滴蓄積を制御する CIDEC の発現が低下した。

#### 【前島】

高脂肪食負荷マウスにオキシトシンを慢性投与すると、摂食量が減少し、エネルギー消費量、脂質利用の増加により、体重増加量、内臓脂肪量の減少と耐糖能、脂肪肝の改善が見られた。オキシトシンは

肥満症治療に有効である可能性を明らかにした。

【豊島】

IBCAP の機能評価系として膵β細胞の増殖を指標とした新たなアッセイ系を開発した。これにより、従来までの系より簡便に正確な評価が可能となった。

【種子島】

ストレス応答に関与する海馬で、新奇環境摂食抑制に関与する CXCL14 の発現細胞を同定した。また、CXCL14 が神経幹細胞の遊走に関与する CXCR4/CXCL12 の活性を阻害することを示した。

【脇】

2 型糖尿病・肥満疾患感受性遺伝子である CDKAL1 が脂肪細胞分化の抑制因子であることを 3T3-L1 細胞の過剰発現・ノックダウンの系を用いて明らかにした。そのメカニズムとして CDKAL1 は Wnt シグナルを介して PPAR $\gamma$  の転写を抑制する可能性が示唆された。

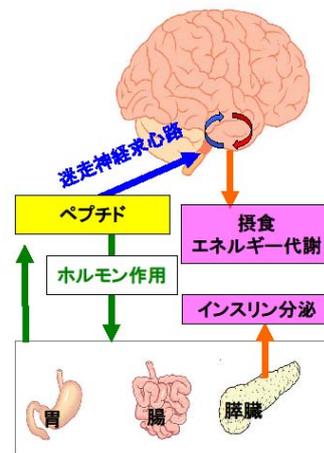
**A02「食欲と脂肪蓄積の制御の破綻における分子基盤の解明」**

《計画研究》

**食欲制御解析グループ**

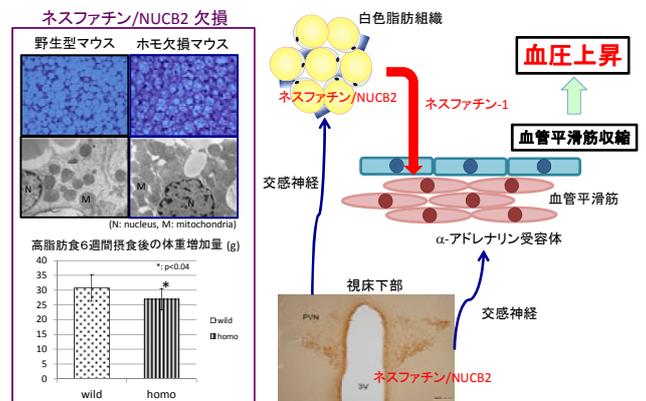
【中里】

消化管ペプチドは、迷走神経節神経細胞で合成される受容体を活性化し迷走神経の電気的変化を介して、延髄孤束核の神経活動を調節していた。消化管のペプチド産生細胞を単離して遺伝子発現を検索した結果、ペプチドの分泌は多様な外部入力によって調節されていることが明らかとなった。肥満では、消化管ペプチドの末梢投与による摂食およびエネルギー代謝調節作用が減弱した。また迷走神経節細胞での消化管ペプチドに対する受容体発現が変容していたことから、肥満の進行にペプチド情報の伝達異常が関与している可能性が示唆された。また中枢から摂食亢進と抑制に機能する2つの新規ペプチドを同定した。膵β細胞のカルシウムの増大を介してインスリン分泌の増強に機能にする2つのインスリン分泌促進に機能するペプチドも同定し、低血糖をきたさない新たな糖尿病治療薬のシーズを提示した。本研究は、全身性のエネルギー代謝システム理解を深めるとともに、新たな研究分野を創出した。[図⑦]



【清水】

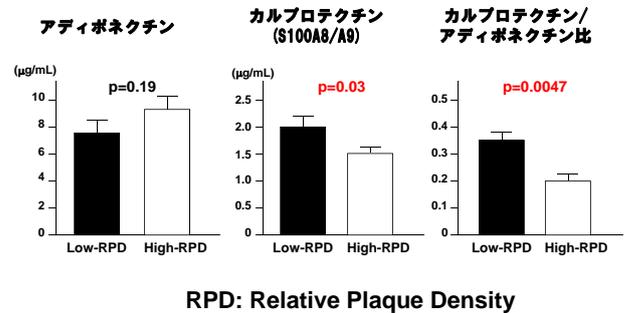
白色脂肪組織におけるネスファチン/ヌクレオビンディン-2 (NUCB2) の産生が、視床下部より交感神経系を介して選択的に制御されていることを明らかとした。ネスファチン/NUCB2 欠損マウス (以下欠損マウス) では、体重増加の抑制、体脂肪組織重量の選択的減少、熱産生量の増大が生じた。その成因として自発運動量の増加、摂食量の減少、骨格筋組織及び褐色脂肪組織における顕著なミトコンドリアの増生を明らかにした。さらに欠損マウスでは、平均血圧の低下が観察され、ネスファチン/NUCB2 が視床下部—交感神経系を介して間接的に、また血管平滑筋に直接的に作用して血圧調節に関与する可能性が明らかとなり、同蛋白質が欠損することにより中枢並びに末梢組織において過体重、体脂肪増加や高血圧などの肥満症発症に対する抵抗性が惹起されることを明らかとし、同蛋白質の肥満症の発症への関与を明らかとした。[図⑧]



## 脂肪蓄積制御解析グループ

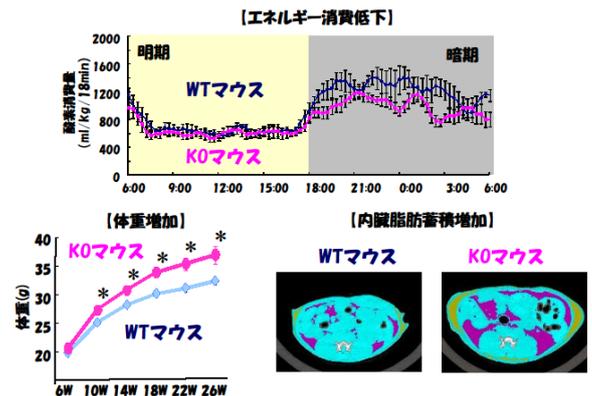
### 【船橋】

本研究は肥満におけるアディポサイトカイン異常と病態発症機構を臨床研究、実験研究双方から明らかにしようとするものである。夜間発症急性冠症候群（ACS）では内臓脂肪蓄積者と睡眠呼吸障害合併例が多く、睡眠前後の血中アディポネクチン濃度の調節異常を認めた。2型糖尿病例で全身血管プラーク（頸動脈、腎、大動脈、腸骨動脈）を定性評価した結果、複数血管に病変を有する polyvascular disease が冠疾患予測因子となることを明らかにした。S100A8-S100A9 complex はカルプロテクチンと呼ばれ、血中カルプロテクチン濃度は BMI、内臓脂肪、皮下脂肪面積、白血球数と相関した。マウスで S100A8, S100A9 の脂肪組織発現を認め、肥満で mRNA 量は増加したが S100A8 mRNA は成熟脂肪細胞画分で、S100A9 mRNA は Stromal vascular 画分で高発現した。カルプロテクチンは、脂肪組織内で複合体を形成し流血を介し動脈硬化に関与する可能性が示唆された。[図⑨]



### 【小川】

エネルギー代謝制御に重要な転写コアクチベーター PGC1α の新規アイソフォーム PGC1α b/c を同定した。PGC1α b/c 特異的欠損マウスを作製したところ、本マウスは運動による脂肪燃焼の亢進が特異的に抑制されることによりエネルギー消費の低下が生じ、肥満とインスリン抵抗性を呈した。また、野生型マウスではβ2 アドレナリン受容体刺激薬の投与により骨格筋の PGC1α b/c の発現が顕著に亢進し、β2 アドレナリン受容体拮抗薬は運動による PGC1α b/c の発現増加を抑制したことから、運動による PGC1α b/c の発現増加にはβ2 アドレナリン受容体刺激が重要な機能を担うことが明らかとなった。さらに PGC1α 新規アイソフォーム PGC1α b/c は骨格筋における運動時のエネルギー代謝の制御を通じ、個体の適切な体重やインスリン感受性の維持に重要な機能を果たすと同時に、肥満ではその発現が低下し、肥満におけるエネルギー消費不全の原因となることが明らかとなった。[図⑩]

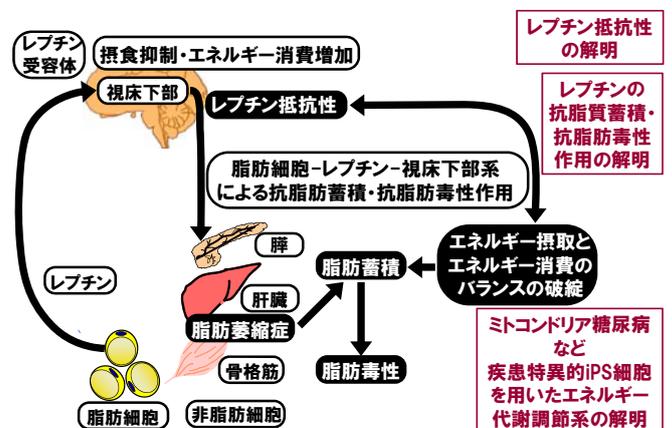


### 【細田】

レプチンの慢性作用解明の目的で、遺伝子異常によるインスリン分子 misfolding を成因とし、小胞体ストレスの関与の示唆されるインスリン分泌低下型糖尿病モデル Akita マウスを、レプチントランスジェニックマウス (LepTg) と交配させ、Akita:LepTg においてインスリン感受性、高グルカゴン血症、糖尿病腎症、生存率の改善を認めた (Diabetes 2011)。

レプチン抵抗性の分子機構解明を目的として LepTg へ1週間高脂肪食負荷で肥満を伴わない状態で外因性レプチンに対する摂食抑制作用、及び主要神経核における神経活性のマーカーである c-fos 発現による検討でレプチン抵抗性が弓状核で生じ、海馬や延髄孤束核で生じないことを明らかにした。

糖尿病の成因解明、創薬や細胞治療を含めた治療法の開発、糖代謝の病態生理の基盤的研究として、ミトコンドリア糖尿病患者2名、1型糖尿病患者2名、インスリン分泌低下型2型糖尿病患者1名から疾患特異的 iPS 細胞を樹立した。ミトコンドリアはエネルギー代謝調節で重要であり、その意味でもミトコン



ドリア糖尿病疾患特異的 iPS 細胞はミトコンドリアのエネルギー代謝調節及び糖代謝調節における意義の解明の基盤になる可能性がある。ミトコンドリア糖尿病患者 2 名の疾患特異的 iPS 細胞でミトコンドリア遺伝子変異の消失したクローンと増加したクローンが得られ、ミトコンドリア糖尿病の遺伝機構の解明と今後の細胞治療の可能性を考える上で期待される (Diabetologia 2012)。[図⑩]

《公募研究》

### 食欲制御解析グループ

【北村】

視床下部特異的に FoxO1 を過剰発現するマウスは肥満を呈した。そのメカニズムの解析を行っている。一方、アデノウィルスを用いて Sirt1 を視床下部に発現させると、痩せを呈した。現在、視床下部特異的に Sirt1 を過剰発現するマウスを作製し、その表現型を解析中である。

【高柳】

延髄孤束核 PrRP-視索上核オキシトシン回路はコレシストキニンによる満腹信号の伝達を中継し、摂食を抑制する可能性を示唆した。また、仔マウスにオキシトシンを投与し、幼若期ストレスによるオキシトシン放出増大が将来の摂食行動に与える影響を検討したところ、雌雄共に成熟後のエネルギー代謝に変化が見られた。

【船戸】

オレキシン神経ネットワークによる摂食・体重制御機構解明のため、体重制御に関わる脳部位を同定した。摂食・体重制御と睡眠、運動、ストレスとの個体レベルの因果関係について検討を続けている。異なる行動モダリティの分子機構にはエピジェネティクスの関与が示唆されており、オレキシン神経ネットワークで新たな知見を得た。

【千田】

摂食は、視床下部によって制御される恒常性に基づく摂食と、精神や思考・情緒の制御に関わる前頭葉の神経回路によって制御される嗜好性に基づく摂食に分けられる。摂食障害は、ストレスを背景とした後者の異常による。本研究では、ストレス応答に中心的な役割を果たす視床下部—下垂体—副腎軸の異常を示す動物モデルにおいて、高脂肪食に対する嗜好性が亢進している事を明らかにした。

### 脂肪蓄積制御解析グループ

【菅波】

メラノコルチン 4 型受容体 (MC4R) 欠損マウスに高脂肪食を負荷することにより、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、肝細胞癌を経時的に発症する新しいモデルマウスを確立した。本モデルマウスを用いて、脂肪組織炎症が脂肪組織の中性脂肪蓄積能の低下をもたらし、肝異所性脂肪の蓄積に繋がる可能性を示した。

【増谷】

エネルギー代謝調節に重要な TBP-2/Txnip が TGF $\beta$  シグナルを調節することを明らかにした (PLoS One 2012)。筋肉・脂肪細胞で、TBP-2 は分化や高血糖により誘導され、プロモーター上の糖に対する CT rich 反応部位を同定した。TBP-2 発現調節によるインスリン抵抗性改善・脂肪蓄積制御のための低分子化合物スクリーニング系を作成した。

【野口】

既に報告した分化誘導法を用いて、脂肪細胞機能を持つヒト iPS 細胞由来脂肪細胞をヌードマウス皮下に移植を行い、ヒト iPS 細胞由来脂肪細胞が少なくとも 4 週間は生着することを確認した。さらに BSCL2 及び LMNA 遺伝子異常を有する脂肪萎縮症 iPS 細胞に関して解析を進めている。

【海老原】

レプチンは肝臓に直接作用するのではなく、中枢神経および  $\alpha$  交感神経系を介して肝臓の AMPK を活性化することが明らかとなった。また、脂肪萎縮症モデルマウスの肝臓では AMPK 活性が低下しており、この肝 AMPK 活性の低下が脂肪肝や糖脂質代謝異常の病態に関与しているものと考えられた。

【阪上】

申請者が脂肪細胞で新たに見出した新規アディポカイン MFG-E8 のノックアウトマウスでは、良好な耐糖能及び低インスリン血症が認められた。またアポトーシスを起こした脂肪細胞処理における MFG-E8 の必要性を明らかにした。以上のことから MFG-E8 阻害薬がインスリン抵抗性改善薬としての可能性が明らかとなった。

【土田】

脂肪産生の源となる新たな間葉系幹細胞をマウス及びヒトで突き止めた。マイオスタチン等の TGF- $\beta$  ファミリーによる筋脂肪相互作用解析を推進した。組織や血清を用いたプロテオーム解析のために、含量の多いタンパクを除去し希少タンパクを濃縮する手法を確立した。

7. 研究成果の公表の状況 (主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等)

(1) 主な論文等一覧について

研究代表者が二重下線、研究分担者は一重下線、corresponding author は左に\*印で明示  
《計画研究》

寒川

1. \*Akamizu T, Kangawa K. The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med*, 23: 197-202, 2012. 査読有
2. \*Morozumi N, Kangawa K (10人中10番目). A new strategy for metabolic stabilization of motilin using the C-terminal part of ghrelin. *Peptides*, 33: 279-284, 2012. 査読有
3. Mogami S, Kangawa K (6人中5番目). Reduced ghrelin production induced anorexia after rat gastric ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 302: G359-364, 2012. 査読有
4. Iwasaki E, Kangawa K (7人中6番目). Enhanced gastric ghrelin production and secretion in rats with gastric outlet obstruction. *Dig Dis Sci*, 57: 858-864, 2012. 査読有
5. \*Akamizu T, Kangawa K (9人中9番目). Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol*, 166: 235-240, 2012. 査読有
6. Mifune H, Kangawa K (7人中6番目). Increased production of active ghrelin is relevant to hyperphagia in nonobese spontaneously diabetic Torii rats. *Metabolism*, 61: 491-495, 2012. 査読有
7. Hino J, \*Miyazato M, Kangawa K (4人中3番目). Bone morphogenetic protein-3b (BMP-3b) is expressed in adipocytes and inhibits adipogenesis as a unique complex. *Int J Obes (Lond)*, 36: 725-734, 2012. 査読有
8. \*Ida T, Miyazato M, Kangawa K (12人中10, 11番目). Identification of the endogenous cysteine-rich peptide trissin, a ligand for an orphan G protein-coupled receptor in Drosophila. *Biochem Biophys Res Commun*, 414: 44-48, 2011. 査読有
9. \*Ida T, Miyazato M, Kangawa K (18人中14, 17番目). Identification of the novel bioactive peptides dRYamide-1 and dRYamide-2, ligands for a neuropeptide Y-like receptor in Drosophila. *Biochem Biophys Res Commun*, 410: 872-877, 2011. 査読有
10. \*Akamizu T, Kangawa K. Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect. *Peptides*, 32: 2295-2300, 2011. 査読有
11. \*Kaiya H, Miyazato M, Kangawa K. Recent advances in the phylogenetic study of ghrelin. *Peptides*, 32: 2155-2174, 2011. 査読有
12. \*Kishimoto I, Kangawa K (4人中1, 4番目). Natriuretic peptide system: an overview of studies using genetically engineered animal models. *FEBS J*, 278: 1830-1841, 2011. 査読有
13. \*Akamizu T, Kangawa K. Ghrelin for cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscl*, 1: 169-176, 2010. 査読有
14. \*Koizumi M, Kangawa K (10人中6番目). Postoperative weight loss does not resolve after esophagectomy despite normal serum ghrelin levels. *Ann Thorac Surg*, 91: 1032-1037, 2011. 査読有
15. \*Okano I, Miyazato M, Kangawa K. A guanosine 3',5'-cyclic monophosphate (cGMP) reporter system based on the G-kinase/CREB/CRE signal transduction pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 407: 236-241, 2011. 査読有
16. Sakamoto T, Miyazato M, Kangawa K (8人中6, 7番目). Neuromedin S regulates cardiovascular function through the sympathetic nervous system in mice. *Peptides*, 32: 1020-1026, 2011. 査読有
17. Morozumi N, Kangawa K (10人中10番目). The role of C-terminal part of ghrelin in pharmacokinetic profile and biological activity in rats. *Peptides*, 32: 1001-1007, 2011. 査読有
18. Nakahara K, Miyazato M, Kangawa K (8人中6, 7番目). Comparison of feeding suppression by the anorexigenic hormones neuromedin U and neuromedin S in rats. *J Endocrinol*, 207: 185-193, 2010. 査読有
19. Nakahara K, Miyazato M, Kangawa K (6人中4, 5番目). Nutritional and environmental factors affecting plasma ghrelin and leptin levels in rats. *J Endocrinol*, 207: 95-103, 2010. 査読有
20. \*Kaiya H, Miyazato M, Kangawa K (5人中4, 5番目). Two functional growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) type 1a and 2a in goldfish, *Carassius auratus*. *Mol Cell Endocrinol*, 327: 25-39, 2010. 査読有
21. \*Ida T, Miyazato M, Kangawa K (9人中2, 8番目). Purification and characterization of caprine ghrelin and its effect on growth hormone release. *J Mol Neurosci*, 42: 99-105, 2010. 査読有

児島

1. Hamada N, Kojima M (11人中10番目). Disrupted Regulation of Ghrelin Production Under Antihypertensive Treatment in Spontaneously Hypertensive Rats. *Circ J*, 2012, in press. 査読有
2. Sato T, \*Kojima M (6人中6番目). Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem*, 151: 119-128, 2012. 査読有

3. Mifune H, Kojima M(7人中7番目). Increased production of active ghrelin is relevant to hyperphagia in nonobese spontaneously diabetic Torii rats. *Metabolism*, 61: 491-195, 2012 査読有
4. Ida T, Kojima M(12人中12番目). Identification of the endogenous cysteine-rich peptide trissin, a ligand for an orphan G protein-coupled receptor in Drosophila. *Biochem Biophys Res Commun*, 14;414 : 44-48, 2012 査読有
5. Ida T, Kojima M(18人中18番目). Identification of the novel bioactive peptides dRYamide-1 and dRYamide-2, ligands for a neuropeptide Y-like receptor in Drosophila. *Biochem Biophys Res Commun*, 15; 410: 872-877, 2012. 査読有
6. Nanjo Y, Kojima M(15人中14番目). Factors associated with plasma ghrelin level in Japanese general population. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 74: 453-458, 2011. 査読有
7. Yoh J, Kojima M(12人中10番目). Plasma levels of n-decanoyl ghrelin, another acyl- and active-form of ghrelin, in human subjects and the effect of glucose- or meal-ingestion on its dynamics. *Regul Pept*, 25; 167: 140-148, 2011. 査読有
8. Ida T, Kojima M(9人中9番目). Purification and characterization of caprine ghrelin and its effect on growth hormone release. *J Mol Neurosci*, 42: 99-105, 2010. 査読有
9. Nakashima Y, \*Kojima M(10人中10番目). Neuromedin U is necessary for normal gastrointestinal motility and is regulated by serotonin. *Ann N Y Acad Sci*, 1200:104-111, 2010. 査読有
10. Sato T, Kojima M(5人中5番目). Continuous antagonism of the ghrelin receptor results in early induction of salt-sensitive hypertension. *J Mol Neurosci*, 43: 193-199, 2011. 査読有
11. \*Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: more than endogenous growth hormone secretagogue. *Ann N Y Acad Sci*, 1200: 140-148, 2010. 査読有
12. Nonoshita A, Kojima M(11人中7番目). Dynamics of placental ghrelin production and its receptor expression in a Dahl salt-sensitive rat model of intrauterine growth restriction. *Placenta*, 31: 358-364, 2010. 査読有

#### 塩田

1. Date Y, Kageyama H, Takekoya F, Shioda S, Nakazato M(12人中3, 5, 10番目). Neuropeptide W: an anorectic peptide regulated by leptin and metabolic state. *Endocrinology*, 151: 2200-2210, 2010. 査読有
2. Kageyama H, Takekoya F, Shiba K, Shioda S. Neuronal circuits involving ghrelin in the hypothalamus-mediated regulation of feeding. *Neuropeptides*, 44: 133-138, 2010. 査読有(総説)
3. Kojima K, Kageyama H, Shioda S, Matsuda K(7人中4, 6番目). Relationship between alpha-melanocyte-stimulating hormone- and neuropeptide Y-containing neurons in the goldfish hypothalamus. *Gen Comp Endocrinol*, 167: 366-372, 2010. 査読有
4. Matsuo T, Kageyama H, Shioda S, Nakazato M(7人中3, 5番目). Localization of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2 in human tissues. *Regul Pept*, 163: 43-48, 2010. 査読有
5. Mishiro-Sato E, Kageyama H, Shioda S, Nakazato M, Minamino N(14人中4, 12番目). Distribution of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2, and proteolytic processing of their precursor VGF protein in the rat. *J Neurochem*, 114: 1097-1106, 2010. 査読有
6. Shiba K, Kageyama H, Takekoya F, Shioda S. Galanin-like peptide and the regulation of feeding behavior and energy metabolism. *FEBS J*, 277: 5006-5013, 2010. 査読有(総説)
7. Takekoya F, Kageyama H, Shiba K, Date Y, Nakazato M, Shioda S. Neuropeptide W: a key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism? *Ann N Y Acad Sci*, 1200: 162-169, 2010. 査読有(総説)
8. Takekoya F, Kageyama H, Nakazato M, Shioda S(9人中1, 3, 9番目). Distribution of neuropeptide W in the rat brain. *Neuropeptides*, 44: 99-106, 2010. 査読有
9. Toshinai K, Kageyama H, Shioda S, Nakazato M(9人中3, 7番目). Neuroendocrine regulatory peptide-2 regulates feeding behavior via the orexin system in the hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 299: E394-401, 2010. 査読有
10. Kamijo M, Shioda S, Matsuda K(10人中8番目). Neuropeptide Y in tiger puffer (Takifugu rubripes): distribution, cloning, characterization, and mRNA expression responses to prandial condition. *Zoolog Sci*, 28: 882-890, 2011. 査読有
11. Kang KS, Shioda S, Matsuda K(6人中5番目). Effect of intraperitoneal injection of curcumin on food intake in a goldfish model. *J Mol Neurosci*, 45: 172-176, 2011. 査読有
12. Maruyama K, Shioda S, Matsuda K(9人中7番目). Isolation and characterisation of two cDNAs encoding the neuromedin U receptor from goldfish brain. *J Neuroendocrinol*, 23: 282-291, 2011. 査読有

13. Matsuo E, Shioda S, Inoue T(11人中6番目). Decreased intake of sucrose solutions in orexin knockout mice. *J Mol Neurosci*, 43: 217-224, 2011. 査読有
14. Mihara Y, Shioda S, Aruga T(6人中7番目). Expression and localization of the orexin-1 receptor (OX1R) after traumatic brain injury in mice. *J Mol Neurosci*, 43: 162-168, 2011. 査読有
15. Namba T, Shioda S, Seki T(8人中7番目). Time-lapse imaging reveals symmetric neurogenic cell division of GFAP-expressing progenitors for expansion of postnatal dentate granule neurons. *PLoS One*, 6: e25303, 2011. 査読有
16. Ogawa T, Shioda S(10人中10番目). Distribution of the longevity gene product, SIRT1, in developing mouse organs. *Congenit Anom (Kyoto)*, 51: 70-79, 2011. 査読有
17. Shioda S, Kageyama H, Takenoya F, Shiba K. Galanin-like peptide: a key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism? *Int J Obes (Lond)*, 35: 619-628, 2011. 査読有(総説)
18. Yamazaki S, Shioda S, Nakauchi H(10人中6番目). Nonmyelinating Schwann cells maintain hematopoietic stem cell hibernation in the bone marrow niche. *Cell*, 147: 1146-1158, 2011. 査読有
19. Hori M, Shioda S(10人中10番目). Unraveling the ischemic brain transcriptome in a permanent middle cerebral artery occlusion mouse model by DNA microarray analysis. *Dis Model Mech*, 5: 270-283, 2012. 査読有
20. Sato A, Shioda S(9人中9番目). Interleukin-1 participates in the classical and alternative activation of microglia/macrophages after spinal cord injury. *J Neuroinflammation*, 9: 65, 2012. 査読有

#### 箕越

1. Saito K, \*Minokoshi Y(8人中8番目). An enzymatic photometric assay for 2-deoxyglucose uptake in insulin-responsive tissues and 3T3-L1 adipocytes. *Analytical Biochem*, 412: 9-17, 2011. 査読有
2. Matsuo E, Minokoshi Y(11人中10番目). Decreased intake of sucrose solutions in orexin knockout mice. *J Mol Neurosci*, 43: 217-224, 2011. 査読有
3. Hoivik EA, Minokoshi Y(9人中6番目). DNA methylation of intronic enhancers directs tissue-specific expression of steroidogenic factor 1/adrenal 4 binding protein (SF-1/Ad4BP). *Endocrinology*, 152: 2100-2112, 2011. 査読有
4. Cao Y, Minokoshi Y(18人中6番目). PDK1-Foxo1 in Agouti-related peptide neurons regulates energy homeostasis by modulating food intake and energy expenditure. *PLoS ONE*, 6: e18324, 2011. 査読有
5. Tanaka M, Minokoshi Y(9人中8番目). Role of central leptin signaling in the starvation-induced alteration of B cell development. *J Neurosci*, 31: 8373-8380, 2011. 査読有
6. Misu H, Minokoshi Y(27人中22番目). A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metabolism*, 12: 483-495, 2010. 査読有
7. Tanegashima K, Minokoshi Y(9人中8番目). Cxcl14 deficiency in mice attenuates obesity and inhibits feeding behavior in a novel environment. *PLoS ONE*, 5: e10321, 2010. 査読有
8. Sasaki T, Minokoshi Y(8人中7番目). Induction of hypothalamic Sirt1 leads to cessation of feeding via agouti-related peptide. *Endocrinology*, 151: 2556-2566, 2010. 査読有
9. Uchida K, Minokoshi Y(5人中4番目). Metabolic adaptation of mice in a cool environment. *Pflügers Arch*, 459: 765-774, 2010. 査読有
10. Uchida K, Minokoshi Y(9人中8番目). Metabolic adaptation of mice in a cool environment. Lack of TRPM2 impaired insulin secretion and glucose metabolisms in mice. *Diabetes*, 60: 119-126, 2011. 査読有

#### 片桐

1. Hasegawa Y, \*Katagiri H(14人中14番目). Blockade of the Nuclear Factor- $\kappa$ B Pathway in the Endothelium Prevents Insulin Resistance and Prolongs Life Spans. *Circulation*, 125: 1122-1133, 2012. 査読有
2. Toshihiro M, Katagiri H(9人中2番目). Recurrent hypoglycemia during pregnancies in a woman with multiple autoantibodies including anti-insulin receptor antibody and anti-platelet antibody, whose serum lowered murine blood glucose levels and phosphorylated insulin receptor of CHO-IR cells. *Endocr J*, 58: 1037-43, 2011. 査読有
3. Uno K, \*Katagiri H(11人中11番目). Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ -fat-specific protein 27 pathway contributes to obesity-related hypertension via afferent vagal signals. *Eur Heart J*, 2012, in press. 査読有
4. Gao J, \*Katagiri H(14人中14番目). Involvement of Endoplasmic Stress Protein C/EBP Homologous Protein in Arteriosclerosis Acceleration With Augmented Biological Stress Responses. *Circulation*, 124: 830-839, 2012. 査読有
5. Sugita S, Katagiri H, (21人中14番目). Increased systemic glucose tolerance with increased muscle glucose

uptake in transgenic mice overexpressing RXR $\gamma$  in skeletal muscle. *PLoS One*, 6: e20467, Epub, 2011. 査読有

6. Nakatsu Y, Katagiri H(23人中18番目). Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase NIMA-interacting 1 associates with insulin receptor substrate-1 and enhances insulin actions and adipogenesis. *J Biol Chem*, 286: 20812-20822, 2012. 査読有
7. Kudo H, \*Katagiri H, (10人中9番目). Frequent loss of genome gap region in 4p16.3 subtelomere in early-onset type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res*, 498460, 2011. 査読有
8. Ohno H, Katagiri H (16人中14番目). 4F2hc stabilizes GLUT1 protein and increases glucose transport activity. *Am J Physiol Cell Physiol*, 300: C1047- C1054, 2011. 査読有
9. Suzuki T, \*Katagiri H(10人中10番目). Interleukin-6 Enhances Glucose-Stimulated Insulin Secretion From Pancreatic  $\beta$ -Cells: Potential Involvement of the PLC-IP3-Dependent Pathway. *Diabetes*, 60: 537-547, 2011. 査読有
10. Onoyama I, Katagiri H(8人中5番目). Fbxw7 regulates lipid metabolism and cell fate decisions in the mouse liver. *J Clin Invest*, 121: 342-354, 2011. 査読有
11. Nakatsu Y, Katagiri H(20人中14番目). Pin1 associates with and induces translocation of CRTC2 to the cytosol, thereby suppressing cAMP-responsive element transcriptional activity. *J Biol Chem*, 285: 33018-22027, 2010. 査読有
12. Susaki E, Katagiri H(8人中7番目). Increased E4 activity in mice leads to ubiquitin-containing aggregates and degeneration of hypothalamic neurons resulting in obesity. *J. Biol. Chem*, 285: 15538-15547, 2010. 査読有
13. Tominaga R, Katagiri H(9人中7番目). The JNK pathway modulates expression and phosphorylation of 4E-BP1 in MIN6 pancreatic  $\beta$ cells under oxidative stress conditions. *Cell Biochem Funct*, 28: 387-393, 2010 査読有
14. Chen C, Katagiri H(13人中11番目). Characterization of a novel murine preadipocyte line, AP-18, isolated from subcutaneous tissue: analysis of adipocyte-related gene expressions. *Cell Biol Int*, 34: 293-299, 2010. 査読有
15. Knotts TA, Katagiri H(17人中12番目). Molecular Characterization of the Tumor Suppressor Candidate 5 Gene: Regulation by PPAR $\gamma$  and Identification of TUSC5 Coding Variants in Lean and Obese Humans. *PPAR Research*, 867678, 2010. 査読有

#### 脇 (山内)

1. Iwabu M, \*Yamauchi T, Okada-Iwabu M(26人中1,2,3番目). Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 $\alpha$  and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1. *Nature*, 464:1313-1319, 2010. 査読有 [山内]
2. Waki H, Iwabu M, Okada-Iwabu M(18人中1,9,10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 Genet*, 7: e1002311, 2011. 査読有 [脇]
3. 脇 裕典, 中村正裕, 山内敏正, 門脇 孝. 脂肪細胞分化のエピゲノム制御. 最新医学社 最新医学 メタボリックシンドローム II (後篇) -メタボリックシンドロームの基礎- 66: 1344-1358, 2011. 査読無 [脇]
4. 脇 裕典, 山内敏正, 門脇 孝. 脂肪細胞の分析学的検査の実際—高分子量アディポネクチンの測定法 医学書院 臨床検査 55: 587-591, 2011. 査読無 [脇]
5. 脇 裕典, 山内敏正, 門脇 孝. 脂肪細胞と転写因子ネットワーク研究: 最近の展開—次世代シーケンサーが切り開くエピゲノム・転写因子研究. 医歯薬出版 医学のあゆみ エネルギー代謝転写因子ネットワークと生活習慣病 237: 655-660, 2011. 査読無 [脇]

#### 中里

1. Miki K, Maekura R, Nakazato M, Kangawa K(17人中4番目). Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS ONE*, 2012, in press. 査読有
2. Ogawa N, Yamaguchi H, \*Nakazato M(8人中8番目) Intestinal fatty acid infusion modulates food preference as well as calorie intake via the vagal nerve and midbrain-hypothalamic neural pathways in rats. *Metabolism*, 2012, in press. 査読有
3. Tamaki N, Ueno H, \*Nakazato M(5人中5番目). Ezetimibe ameliorates atherosclerotic and inflammatory markers, atherogenic lipid profiles, insulin sensitivity, and liver dysfunction in Japanese patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2012, in press. 査読有
4. \*Ueno H, Nakazato M(8人中8番目). Fenofibrate ameliorates insulin resistance, hypertension and novel oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *Obes Res Clin Pract*, 2012, in press. 査読有
5. Imazu Y, Kangawa K, Nakazato M(9人中9番目). Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. *Eur J Pharmacol*, 672: 153-158.

2011. 査読有

6. Koshinaka K, Toshinai K, Ueno H, Yamaguchi H, \*Nakazato M(8人中8番目). Therapeutic potential of ghrelin treatment for unloading-induced muscle atrophy in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 412: 296-301, 2011. 査読有
7. Noguchi H, Nakazato M (5人中4番目). Ghrelin in small intestine, its contribution to regulation of food intake and body weight in cross-intestinal parabiotic rats. *Endocr J*, 58: 625-632, 2011. 査読有
8. Wang H, \*Ueno H, Nakazato M(6人中6番目). Glucagon-like peptide-1 and candesartan additively improve glucolipotoxicity in pancreatic  $\beta$ -cells. *Metabolism*, 60: 1081-1089, 2011. 査読有
9. Noma K, Toshinai K, \*Nakazato M(4人中4番目). Telmisartan suppresses food intake in mice via the melanocortin pathway. *Obes Res Clin Pract*, 5: e93-e100, 2011. 査読有
10. Shiiya T, Ueno H, Toshinai K, \*Nakazato M(11人中11番目). Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men. *Endocr J*, 58: 335-342, 2011. 査読有
11. Saitoh Y, Ueno H, Nakazato M(5人中5番目).: Candesartan attenuates fatty acid-induced oxidative stress and NAD(P)H oxidase activity in pancreatic  $\beta$ -cells. *Diabetes Res Clin Pract*, 90: 54-59, 2010. 査読有
12. Takenoya F, Nakazato M, Shioda S(6人中5番目). Neuropeptide W: a key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism? *Ann NY Acad Sci*, 1200: 162-169, 2010.
13. Matsuo T, Yamaguchi H, Shioda S, \*Nakazato M(7人中7番目). Localization of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2 in human tissues. *Regul Pept*, 163:43-48, 2010. 査読有
14. Mishiro-Sato E, Yamaguchi H, Nakazato M(14人中13番目). Distribution of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2, and proteolytic processing of their precursor VGF protein in the rat. *J Neurochem*, 114: 1097-1106, 2010. 査読有
15. Sawai N, Ueta Y, Nakazato M, Ozawa H. Developmental and aging change of orexin-A and -B immunoreactive neurons in the male rat hypothalamus. *Neurosci Lett*, 468: 51-55, 2010. 査読有
16. Takenoya F, Nakazato M, Shioda S(9人中8番目). Distribution of neuropeptide W in the rat brain. *Neuropeptides*, 44:99-106, 2010. 査読有
17. Koshida R, Yamaguchi H, \*Nakazato M(6人中6番目). A novel nonsense mutation in *DMP1* gene in a Japanese family with autosomal recessive hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Metab*, 28: 585-590, 2010. 査読有
18. Toshinai K, Yamaguchi H, \*Nakazato M(9人中9番目). Neuroendocrine regulatory peptide-2 regulates feeding behavior via the orexin system in the hypothalamus. *Am J Physiol*, 299: E394-401, 2010. 査読有
19. Date Y, Yamaguchi H, Nakazato M(12人中12番目). Neuropeptide W: an anorectic peptide regulated by leptin and metabolic state. *Endocrinology*, 151: 2200-2210, 2010. 査読有

清水

1. \*Tsuchiya T, Shimizu H (12人中2番目). Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. *Clin Endocrinol*, 73: 484-490, 2010. 査読有
2. Suzuki Y, Shimizu H(12人中3番目). Cell proliferation in visceral organs induced by ventromedial hypothalamic (VMH) lesions: Development of electrical VMH lesions in mice and resulting pathophysiological profiles. *Endocrine J*, 58: 247-256, 2011. 査読有
3. \*Shimizu H\* (9人中1番目). Glucagon plays an important role in the modification of insulin secretion by leptin. *Islets*, 3: 150-154, 2011. 査読有
4. Lee EY, Shimizu H (11人中4番目). Beneficial effects of ventromedial hypothalamus (VMH) lesioning on function and morphology of the liver after hepatectomy in rats. *Brain Res*, 1421: 82-89, 2011. 査読有
5. Tagaya Y, Shimizu H (10人中9番目). Secreted nucleobindin-2 inhibits 3T3-L1 adipocyte differentiation. *Protein & Peptide Lett*, 2012 [Epub ahead of print]. 査読有
6. Osaki A, \*Shimizu H (6人中2番目). Enhanced expression of nesfatin/nucleobindin-2 (NUCB2) in white adipose tissue of ventromedial hypothalamus (VMH)-lesioned rats. *Neurosci Lett*, 2012. [Epub ahead of print]. 査読有

船橋

1. Hirata A, Kishida K, Funahashi T(6人中2,5番目). Metabolic syndrome correlates with polyvascular lesions detected by systemic vascular ultrasonography in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 96: e26-29, 2012. 査読有
2. Sekimoto R, Kishida K, Funahashi T(6人中2,5番目). High circulating levels of S100A8/A9 complex (calprotectin) in male Japanese with abdominal adiposity and dysregulated expression of S100A8 and S100A9 in adipose tissues of obese mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 419: 782-789, 2012. 査読有
3. Nakatsuji H, Kishida K, Funahashi T(5人中2,3番目). Hyperinsulinemia correlates with low levels of plasma B-type natriuretic peptide in Japanese men irrespective of fat distribution. *Cardiovasc Diabetol*, 11: 22, 2012. 査読有

4. Kishida K, Funahashi T(3人中1,2番目). Clinical importance of assessment of type 2 diabetes mellitus with visceral obesity. A Japanese perspective. *Curr Diabetes Rev*, 2012. 査読有
5. Hirata A, Kishida K, Funahashi T(7人中2,6番目). High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in type 2 diabetics with hypoadiponectinemia and metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond)*,9:4, 2012. 査読有
6. Kishida K, Funahashi T(3人中1,2番目). Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis: Role of adiponectin. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2012. 査読有
7. Hirata A, Kishida K, Funahashi T(6人中2,5番目). High serum S100A8/A9 levels and high cardiovascular complication rate in type 2 diabetics with ultrasonographic low carotid plaque density. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, in press. 査読有
8. Hirata A, Kishida K, Funahashi T(6人中2,5番目). Qualitative score of systemic arteriosclerosis by vascular ultrasonography as a predictor of coronary artery disease in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 219: 623-629, 2011. 査読有
9. Okauchi Y, Kishida K, Funahashi T(11人中2,3番目). Cross-sectional and longitudinal study of association between circulating thiobarbituric acid-reacting substance levels and clinicobiochemical parameters in 1,178 middle-aged Japanese men - the Amagasaki Visceral Fat Study. *Nutr Metab (Lond)*, 8: 82, 2011. 査読有
10. Kishida K, Funahashi T(3人中1,2番目). Clinical significance of visceral fat reduction through health education in preventing atherosclerotic cardiovascular disease - Lesson from the Amagasaki Visceral Fat Study: A Japanese perspective. *Nutr Metab (Lond)*, 8: 57, 2011. 査読有
11. Kishida K, Funahashi T(3人中1,2番目). Importance of Assessing the Effect of Statins on the Function of High-Density Lipoproteins on Coronary Plaque. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2011 Apr 19. 査読有
12. Nakagawa Y, Kishida K, Funahashi T(6人中2,5番目). Nocturnal falls of adiponectin levels in sleep apnea with abdominal obesity and impact of hypoxia-induced dysregulated adiponectin production in obese murine mesenteric adipose tissue. *J Atheroscler Thromb*,18: 240-247, 2011. 査読有
13. Okauchi Y, Kishida K, Funahashi T(12人中2,3番目). Absolute value of bioelectrical impedance analysis-measured visceral fat area with obesity-related cardiovascular risk factors in Japanese workers. *J Atheroscler Thromb*, 17: 1237-1245, 2010. 査読有
14. Okauchi Y, Kishida K, Funahashi T(10人中2,3番目). 4-year follow-up of cardiovascular events and changes in visceral fat accumulation after health promotion program in the Amagasaki Visceral Fat Study. *Atherosclerosis*, 212: 698-700, 2010. 査読有
15. Tamba S, Kishida K, Funahashi T(12人中3,11番目). Relationship between visceral fat accumulation and urinary albumin-creatinine ratio in middle-aged Japanese men. *Atherosclerosis*, 211: 601-605, 2010. 査読有
16. Nakatsuji H, Kishida K, Funahashi T(10人中2,3番目). One-year reductions in body weight and blood pressure, but not in visceral fat accumulation and adiponectin, improve urinary albumin-to-creatinine ratio in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care*, 33: e110-111, 2010. 査読有

#### 小川

1. Kubota H, Ogawa W (8人中7番目). Temporal Coding of Insulin Action through Multiplexing of the AKT Pathway. *Mol. Cell*,2012, in press. 査読有
2. Sakaguchi K, Ogawa W (12人中4番目). Minimally Invasive System for Glucose Area Under the Curve Measurement Using Interstitial Fluid Extraction Technology: Evaluation of the Accuracy and Usefulness with Oral Glucose Tolerance Tests in Subjects With and Without Diabetes. *Diabetes Technol Ther*, in press, 2012. 査読有
3. Tawaramoto K, Ogawa W (12人中7番目). Ablation of 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1) in vascular endothelial cells enhances insulin sensitivity by reducing visceral fat and suppressing angiogenesis. *Mol Endocrinol*, 26: 95-109, 2012. 査読有
4. Shim JH, Ogawa W (13人中7番目). Administration of BMP2/7 in utero partially reverses Rubinstein-Taybi syndrome-like skeletal defects induced by Pdk1 or Cbp mutations in mice. *J Clin Invest*, 122: 91-106, 2012. 査読有
5. Li S, Ogawa W (9人中2番目) Role of S6K1 in regulation of SREBP1c expression in the liver. *Biochem Biophys Res Commun*, 412: 197-202, 2011. 査読有
6. Deng L, Ogawa W (8人中3番目). Hepatitis C virus infection promotes hepatic gluconeogenesis through an NS5A-mediated, FoxO1-dependent pathway. *J Virol*, 85: 8556-8568, 2011
7. Cao Y, Ogawa W (18人中11番目). PDK1-Foxo1 in agouti-related peptide neurons regulates energy homeostasis by modulating food intake and energy expenditure. *PLoS One*, 6: e18324, 2011
8. Takashima M, Ogawa W (14人中2番目)Role of KLF15 in regulation of hepatic gluconeogenesis and metformin action. *Diabete*, 59: 1608-15, 2010. 査読有

9. Iskandar K, Ogawa W (13 人中 7 番目) PDK-1/FoxO1 pathway in POMC neurons regulates Pomc expression and food intake. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 298: E787-798, 2010
10. Nishida Y, Ogawa W (9 人中 7 番目). Regulation of muscle genes by moderate exercise. *Int J Sports Med*, 31: 656-670, 2010. 査読有
11. Liu M, Ogawa W (9 人中 8 番目). Resveratrol inhibits mTOR signaling by promoting the interaction between mTOR and DEPTOR. *J Biol Chem*, 285: 36387-94, 2010. 査読有

#### 細田

1. S. Odori, K. Hosoda (12 人中 2 番目). *GPR119* expression in normal human tissues and islet cell tumors : evidence for its islet-gastrointestinal distribution, expression in pancreatic beta and alpha cells, and involvement in islet function. *Metabolism*, 2012, in press.
2. Fujikura J, Hosoda K (13 人中 12 番目). Induced pluripotent stem cells generated from diabetic patients with mitochondrial DNA A3243G mutation. *Diabetologia*, 55: 1689-1698, 2012. 査読有
3. Kusakabe T, Hosoda K (11 人中 10 番目). Amylin improves the effect of leptin on insulin sensitivity in leptin-resistant diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, in press. 査読有
4. Bando M, Hosoda K (10 人中 6 番目). Transgenic overexpression of intraislet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302(4): E403-408, 2012. 査読有
5. Naito M, Hosoda K (11 人中 10 番目). Therapeutic impact of leptin on diabetes, diabetic complications, and longevity in insulin-deficient diabetic mice. *Diabetes*, 60: 2265-2273, 2011. 査読有
6. Zhao M, Hosoda K, Tomita T (8 人中 6,7 番目). Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. *Diabetes Obes Metab*, 10: 1463-1326, 2011. 査読有
7. Iwakura H, Hosoda K (8 人中 5 番目). Oxytocin and Dopamine Stimulate Ghrelin Secretion by the Ghrelin-Producing Cell Line, MGN3-1 in Vitro. *Endocrinology*, 152: 2619-2625, 2011. 査読有
8. Yamada N, Hosoda K (7 人中 6 番目). Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology*, 152: 2634-2643, 2011. 査読有
9. Iwakura H, Hosoda K (11 人中 8 番目). Establishment of a Novel Ghrelin-Producing Cell Line. *Endocrinology*, 151: 695-705, 2010. 査読有
10. Tomiyama K, Hosoda K (13 人中 10 番目). Relevant use of Klotho in FGF19 subfamily signaling system in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 26;107: 1666-1671, 2010. 査読有
11. Yasue S, Hosoda K (20 人中 9 番目). Adipose Tissue-Specific Regulation of Angiotensinogen in Obese Humans and Mice: Impact of Nutritional Status and Adipocyte Hypertrophy. *Am J Hypertens*, 23: 425-431, 2010. 査読有
12. Okada S, Tomita T, Hosoda K (20 人中 13 番目). Adipose tissue-specific dysregulation of angiotensinogen by oxidative stress in obesity. *Metabolism*, 59: 1241-1251, 2010. 査読有

#### 《公募研究》

#### 浮穴

1. Ubuka T, Ukena K. (7 人中 5 番目) Identification, expression, and physiological functions of siberian hamster gonadotropin-inhibitory hormone. *Endocrinology*, 153: 373-385, 2012. 査読有
2. Ukena K, Vaudry H, Leprince J, Tsutsui K. Molecular evolution and functional characterization of the orexigenic peptide 26RFa and its receptor in vertebrates. *Cell Tissue Res*, 343: 475-481, 2011. 査読有
3. Tobari Y, Ukena K. (10 人中 7 番目) Identification, localisation and functional implication of 26RFa orthologue peptide in the brain of zebra finch (*Taeniopygia guttata*). *J Neuroendocrinol*, 23: 791-803, 2011. 査読有

#### 斎藤

1. Kobayashi Y, Saito Y (4 人中 3 番目). \*Takahashi A. Melanocortin systems on pigment dispersion in fish chromatophores. *Frontiers in Experimental Endocrinology*, 2012, in press. 査読有
2. Mizusawa K, Saito Y (6 人中 5 番目). \*Takahashi A. Inhibiting roles of melanin-concentrating hormone for skin pigment dispersion in barfin flounder, *Verasper moseri*. *General and Comparative Endocrinology*, 171: 75-81, 2011. 査読有
3. Hamamoto A, \*Saito Y (4 人中 4 番目). Signalling pathway of the goldfish melanin-concentrating hormone receptor 1 and 2 *Regulatory Peptides*, 169: 6-12, 2011. 査読有
4. 長崎 弘、斎藤祐見子 MCH 「摂食制御の分子過程」生体の科学 62: 37-43, 2011. 査読無
5. 児島将康、斎藤祐見子 日本における生理活性ペプチド研究の流れとその展開 実験医学増刊号「代

謝・内分泌ネットワークと医薬応用」29: 14-22, 2011. 査読無

6. 齋藤祐見子 MCH の最新の話 実験医学増刊号「代謝・内分泌ネットワークと医薬応用」29: 54-59, 2011. 査読無
7. 齋藤祐見子、児島将康 新規生理活性ペプチドの探索方法の進歩 実験医学増刊号「代謝・内分泌ネットワークと医薬応用」29: 80-85, 2011. 査読無
8. 齋藤祐見子 オープン GPCR 系とうつ病 日本薬理学会編集「実践治療薬」印刷中 査読無

和田

1. Nakatsuka A, \*Wada J(14人中2番目). RXR antagonism induces G0/G1 cell cycle arrest and ameliorates obesity by up-regulating the p53-p21<sup>Cip1</sup> pathway in adipocytes. *J Pathol*, 26: 784-795, 2012
2. Hida K, \*Wada J(10人中9番目). Impact of circulating vaspin levels on metabolic variables in elderly twins. *Diabetologia*, 55: 530-532, 2012
3. Kanzaki M, \*Wada J(13人中2番目). Galectin-9 and T cell immunoglobulin mucin-3 pathway is a therapeutic target for type 1 diabetes. *Endocrinology*, 153: 612-620, 2012
4. Kawai D, Wada J(14人中4番目). Hydrogen-rich water prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis and accompanying hepatocarcinogenesis in mice. *Hepatology*, doi: 10.1002/hep.25782. [Epub ahead of print]2012
5. Teshigawara S, \*Wada J(16人中2番目). Serum vaspin concentrations are closely related to insulin resistance and rs77060950 at SERPINA2 genetically defines distinct group with higher serum levels in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*, [Epub ahead of print]2012

伊達

1. Poleni PE, \*Date Y(9人中9番目). Possible involvement of melanocortin-4-receptor and AMP-activated protein kinase in the interaction of glucagon-like peptide-1 and leptin on feeding in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 420: 36-41, 2012. 査読有

長南

1. Chohnan S(6人中5番目). Anorexic behavior and elevation of hypothalamic malonyl-CoA in socially defeated rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 421: 301-304, 2012. 査読有

中川

1. Fujimoto Y, \*Nakagawa Y(他14人2番目). Dicer has a crucial role in the early stage of adipocyte differentiation, but not in lipid synthesis, in 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 420: 931-936, 2012. 査読有
2. Iwasaki H, Nakagawa Y(他12人4番目). TFE3 regulates muscle metabolic gene expression, increases glycogen stores, and enhances insulin sensitivity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302: E896-902, 2012. 査読有
3. Kumadaki S, Nakagawa Y(他16人5番目). Inhibition of ubiquitin ligase F-box and WD repeat domain-containing 7 $\alpha$  (Fbw7 $\alpha$ ) causes hepatosteatosis through Krüppel-like factor 5 (KLF5)/peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2 (PPAR $\gamma$ 2) pathway but not SREBP-1c protein in mice. *J Biol Chem*, 286: 40835-40846, 2011. 査読有
4. Saito R, Nakagawa Y(他16人9番目). Macrophage Elovl6 deficiency ameliorates foam cell formation and reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31: 1973-1979, 2011. 査読有
5. Karasawa T, Nakagawa Y(他17人9番目). Sterol regulatory element-binding protein-1 determines plasma remnant lipoproteins and accelerates atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31: 1788-1795, 2011 査読有

南野

1. Okada S, \*Minamino T(13人中12番目). Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, in press. 査読有
2. Yasuda N, Minamino T(17人中10番目). Agonist-independent constitutive activity of angiotensin II receptor promotes cardiac remodeling in mice. *Hypertension*, 59: 627-633, 2012. 査読有
3. Shimizu I, \*Minamino T(13人中13番目). p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metab*, 15: 51-64, 2012. 査読有
4. Nakano D, Minamino T(10人中9番目). Aldosterone does not contribute to renal p21 expression during the development of angiotensin II-induced hypertension in mice. *Am J Hypertens*, 25: 354-358, 2012. 査読有
5. Odaka K, Minamino T(11人中7番目). *In vivo* tracking of transplanted mononuclear cells using manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *PLoS One*, 6: e25487, 2011. 査読有

6. Wu X, Minamino T (12人中11番目). Role of Jagged1 in arterial lesions after vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31: 2000-2006, 2011. 査読有

#### 井上順

1. Miyata S, Inoue J(4人中2番目). 4'-Hydroxyflavanone suppresses activation of sterol regulatory element-binding proteins and *de novo* lipid synthesis. *FEBS Lett*, 2012, in press. 査読有
2. Yashiro T, Inoue J(5人中4番目). Resveratrol increases the expression and activity of the low density lipoprotein receptor in hepatocytes by the proteolytic activation of the sterol regulatory element-binding proteins. *Atherosclerosis*, 220: 369-374, 2012. 査読有
3. Ono E, Inoue J(5人中4番目). Anti-obesity and anti-hyperglycemic effects of the dietary citrus limonoid nomilin in mice fed a high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun*, 410: 677-681, 2011. 査読有
4. Inoue J(9人中1番目). Glutamine stimulates the gene expression and processing of sterol regulatory element-binding proteins, thereby increasing the expression of their target genes. *FEBS J*, 278: 2739-2750, 2011. 査読有
5. Hashidume T, Inoue J(4人中3番目). Consumption of soy protein isolate reduces hepatic SREBP-1c and lipogenic gene expression in wild-type mice, but not in FXR-deficient mice. *Biosci Biotechnol Biochem*, 75: 1702-1707, 2011. 査読有
6. Yashiro T, Inoue J(5人中4番目). Chenodeoxycholic acid stabilization of LDL receptor mRNA depends on 3'-untranslated region and AU-rich element-binding protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 409: 155-159, 2011. 査読有
7. Inoue J(8人中1番目). Identification of MIG12 as a mediator for stimulation of lipogenesis by LXR activation. *Mol Endocrinol*, 25:995-1005, 2011. 査読有
8. Inoue J(5人中1番目). Stabilization of small heterodimer partner mRNA by grape seed procyanidins extract in cultured hepatocytes. *Mol Nutr Food Res*, 55: 1052-1058, 2011. 査読有

#### 亀井

1. Ehara T, Kamei Y. (13人中2番目、\*Equal contribution), Ogawa Y. Role of DNA methylation in the regulation of lipogenic gene expression in the mouse neonatal liver. *Diabetes*, in press.2012

#### 井上啓

1. Kitade H, Inoue H(13人中4番目). CCR5 Plays a Critical Role in Obesity-Induced Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance by Regulating Both Macrophage Recruitment and M1/M2 Status. *Diabetes*, 2012, in press.
2. Sakai M, Inoue H(14人中7番目). CITED2 links hormonal signaling to PGC-1 $\alpha$  acetylation in the regulation of gluconeogenesis. *Nat Med*, 18: 612-617, 2012.
3. Kimura K, \*Inoue H(14人中14番目). Endoplasmic Reticulum Stress Inhibits STAT3-dependent Suppression of Hepatic Gluconeogenesis via Dephosphorylation and Deacetylation. *Diabetes*, 61: 61-73, 2012.
4. Koyanagi M, Inoue H(11人中4番目). Ablation of TSC2 Enhances Insulin Secretion by Increasing the Number of Mitochondria through Activation of mTORC1. *PLoS One*, 6:e23238, 2011.

#### 岩倉

1. Bando M, \*Iwakura H(10人中2番目). Transgenic overexpression of intra-islet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302: E403-408,2012. 査読有
2. \*Akamizu T, Iwakura H(9人中7番目). Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol*, 166: 235-240,2012. 査読有
3. \*Iwakura H(8人中1番目). Oxytocin and dopamine stimulate ghrelin secretion by the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 in vitro. *Endocrinology*, 152: 2619-2625, 2011. 査読有
4. 岩倉浩、細田公則、有安宏之、海老原健、赤水尚史、中尾一和、「加齢と肥満」、最新医学 66 巻 828-832、2011 年

#### 錦見

1. \*Nishikimi T(9人中1番目). The effect of glycosylation on plasma N-terminal proBNP-76 levels in patients with heart or renal failure. *Heart*, 98: 152-461, 2012. 査読有
2. \*Nishikimi T(3人中1番目). Diverse molecular forms of plasma B-type natriuretic peptide in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*, 8: 140-146, 2011. 査読有
3. \*Nishikimi T (3人中1番目). Current biochemistry molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol*, 57; 131-140, 2011. 査読有
4. Hata L, Nishikimi T (17人中16番目). Zinc-finger protein 90 negatively regulates neuron-restrictive silencer factor-mediated transcriptional repression of fetal cardiac genes. *J Mol Cell Cardiol*, 50: 972-981, 2011. 査読有

有

#### 志内

1. Ogawa N, Shiuchi T(8人中4番目). Intestinal fatty acid infusion modulates food preference as well as calorie intake via the vagal nerve and midbrain-hypothalamic neural pathways in rats. *Metabolism*, 2012. [Epub ahead of print] 査読有
2. Saito K, Shiuchi T(8人中3番目). An enzymatic photometric assay for 2-deoxyglucose uptake in insulin-responsive tissues and 3T3-L1 adipocytes. *Analytical Biochem*, 412: 9-17, 2011. 査読有
3. Matsuo E, Shiuchi T(11人中9番目). Decreased intake of sucrose solutions in orexin knockout mice. *J Mol Neurosci*, 43: 217-224, 2011. 査読有

#### 山縣

1. Iwahashi H, \*Yamagata K(9人中9番目). Clinical features of Japanese type 2 diabetics with insulinogenic index in normal range after treatment of glucotoxicity. *Diabetol Int*, 2: 208-213, 2011. 査読有
2. Wei F-Y, Yamagata K(13人中11番目). \*Tomizawa K. Deficit of Lys-tRNA Modification by Cdkal1 Causes the Development of Type 2 Diabetes in Mice. *J Clin Invest*, 121: 3598-3608, 2011. 査読有
3. \*Yamagata K(12人中1番目). Song W-J. Voltage-gated K<sup>+</sup> channel KCNQ1 regulates insulin secretion in MIN6  $\beta$ -cell line. *Biochem Biophys Res Commun*, 407: 620-625, 2011. 査読有
4. Sato Y, Yamagata K(9人中7番目). \*Inoue M: Cellular hypoxia of pancreatic  $\beta$ -cells due to high levels of oxygen consumption for insulin secretion in vitro. *J Biol Chem*, 286: 12524-12532, 2011. 査読有

#### 前島

1. Maejima Y, Iwasaki Y(6人中1,2番目). \*Yada T. Peripheral oxytocin treatment ameliorates obesity by reducing food intake and visceral fat mass. *Aging (Albany NY)*, 3: 1169-1177, 2011.
2. Maejima Y, Iwasaki Y(4人中1,3番目). \*Yada T. Insulin suppresses ghrelin-induced calcium signaling in neuropeptide Y of the hypothalamic arcuate nucleus. *Aging (Albany NY)*, 3: 1092-1097, 2011.

#### 豊島

1. Asano T, Toyoshima H(8人中5番目). Central diabetes insipidus and hypothalamic type of hypopituitarism associated with atypical location of Rathke's cleft cyst. *Intern Med*, 51:189-194, 2012. 査読有
2. Sone H, Toyoshima H(170人中50番目). Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *J Clin Endocrinol Metab*, 96:3448-56, 2011. 査読有
3. Saito T, Toyoshima H(8人中5番目). Ectopic ACTH syndrome associated with large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. *Intern Med*, 50:1471-1475, 2011. 査読有

#### 種子島

1. \*Hara T, Tanegashima K. Pleiotropic functions of the CXC-type chemokine CXCL14 in mammals. *J Biochem*, 151: 469-476, 2012. 査読有
2. Hong S, Tanegashima K(3人中2番目). Xlcr2 is required for convergent extension movements during Xenopus development. *Int J Dev Biol*, 55, 917-921, 2011. 査読有
3. Tsuji K, Tanegashima K(8人中4番目). Application of N-C- or C-N-directed sequential native chemical ligation to the preparation of CXCL14 analogs and their biological evaluation. *Bioorg Med Chem*, 19: 4014-4020, 2011. 査読有

#### 北村

1. Hasegawa K, Kitamura T(7人中6番目). Necdin controls Foxo1 acetylation in hypothalamic arcuate nucleus to modulate the thyroid axis. *J Neuroscience*, 32: 5562-5572, 2012. 査読有
2. Talchai C, Kitamura T(5人中3番目). Generation of functional insulin-producing cells in the gut by Foxo1 ablation. *Nat Genet*, 44: 406-412, 2012. 査読有
3. Kikuchi O, Kitamura T(10人中10番目). FoxO1 Gain of Function in the Pancreas Causes Glucose Intolerance, Polycystic Pancreas, and Islet Hypervascularization. *PLoS ONE*, 7: e32249, 2012. 査読有
4. Kobayashi M, Kitamura T(11人中11番目). FoxO1 as a Double-edged Sword in the Pancreas: Analysis of Pancreas and  $\beta$  Cell-specific FoxO1 Knockout Mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302: E603-613, 2012. 査読有
5. Kim H-J, Kitamura T(12人中12番目). Over-expression of FoxO1 in the Hypothalamus and Pancreas Causes Obesity and Glucose Intolerance. *Endocrinology*, 153: 659-671, 2012. 査読有

6. Tanioka T, Kitamura T(9人中8番目). iNOS and NO donor decrease IRS-2 protein expression by promoting proteasome-dependent degradation in pancreatic beta cells: involvement of GSK-3 $\beta$ . *J Biol Chem*, 286: 29388-29396, 2011. 査読有
7. Hirata M, Kitamura T(9人中6番目). Genetic defect in phospholipase C $\delta$ 1 protects mice from obesity by regulating thermogenesis and adipogenesis. *Diabetes*, 60: 1926-1937, 2011. 査読有

#### 高柳

1. \*Onaka T, Takayanagi Y, Yoshida M. Roles of oxytocin neurones in the control of stress, energy metabolism, and social behaviour. *Journal of Neuroendocrinology*, 24: 587-598, 2012. 査読有
2. 高柳友紀、尾仲達史. プロラクチン放出ペプチド(PrRP). *Clinical Neuroscience ニューロペプチド-update*, 30: 176-177, 2012. 査読無
3. 尾仲達史、高柳友紀、吉田匡秀. オキシトシンとストレス緩和作用. *Clinical Neuroscience ニューロペプチド-update*, 30: 212-215, 2012. 査読無

#### 船戸

1. \*Funato H(5人中1番目). Fasting and high-fat diet alter histone deacetylase expression in the medial hypothalamus. *PLoS One* 6, e18950, 1-8, 2011

#### 千田

1. Chida D(6人中1番目). The role of glucocorticoids in pregnancy, parturition, lactation, and nurturing in melanocortin receptor 2-deficient mice. *Endocrinology*, 152 : 1652-1660, 2011. 査読有

#### 菅波

1. Itoh M, \*Suganami T, (9人中2番目), \*Ogawa Y. Melanocortin-4 receptor-deficient mice as a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol*, 179: 2454-2463, 2011. 査読有
2. Tanaka M, \*Suganami T(9人中2番目), \*Ogawa Y. Role of central leptin signaling in the starvation-induced alteration of B cell development. *J Neurosci*, 31: 8373-8380, 2011. 査読有
3. Ichioka M, \*Suganami T(13人中2番目), \*Ogawa Y. Increased expression of macrophage-inducible C-type lectin in adipose tissue of obese mice and humans. *Diabetes*, 60: 819-826, 2011. 査読有
4. Itoh M, \*Suganami T(4人中2番目). Adipose tissue remodeling as homeostatic inflammation. *Int J Inflamm*, 2011:720926, 2011. 査読有

#### 増谷

1. Masaki S, Masutani H (4人中2番目). Deficiency of Thioredoxin binding protein-2 (TBP-2) enhances TGF- $\beta$  signaling and promotes Epithelial to Mesenchymal Transition. *PLoS ONE*, accepted, 2012 査読有
2. \*Masutani H (5人中1番目). Thioredoxin binding protein (TBP)-2/Txnip and  $\alpha$ -arrestin proteins in cancer and diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr*, 50: 23-34, 2012. 査読有
3. Nishizawa K, Masutani H(12人中7番目). Thioredoxin-interacting protein suppresses bladder carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 32: 1459-1466, 2011. 査読有

#### 野口

1. Fujikura J, Noguchi M(13人中4番目). Induced pluripotent stem cells generated from diabetic patients with mitochondrial DNA A3243G mutation. *Diabetologia*, 55: 1689-1698, 2012. 査読有

#### 海老原

1. Yamada-Goto N, Ebihara K(7人中4番目). Impairment of fear-conditioning responses and changes of brain neurotrophic factors in diet-induced obese mice. *Journal of Neuroendocrinology*, 2012, in publication. 査読有
2. Kusakabe T, Ebihara K(11人中2番目). Amylin improves the effect of leptin on insulin sensitivity in leptin-resistant diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302: E924-931, 2012. 査読有
3. Naito M, Ebihara K(11人中3番目). Therapeutic impact of leptin on diabetes, diabetic complications, and longevity in insulin-deficient diabetic mice. *Diabetes*, 9: 2265- 2273, 2011. 査読有
4. Zhao M, Ebihara K(8人中4番目). Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. *Diabetes Obes Metab*, 12: 1123- 1129, 2011. 査読有

#### 阪上

1. Harada N, Sakaue H (4人中5番目). Identification and functional characterization of human glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 gene promoters. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012. [Epub ahead of print] 査読有
2. Nakagawa T, Sakaue H (10人中9番目). Membrane topology of murine glycerol-3-phosphate acyltransferase 2. *Biochem Biophys Res Commun*, 418: 506-511, 2012. 査読有

3. Tawaramoto K, Sakaue H (6人中12番目). Ablation of 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1) in vascular endothelial cells enhances insulin sensitivity by reducing visceral fat and suppressing angiogenesis. *Mol Endocrinol*, 26: 95-109, 2012. 査読有
4. Nagare T, Sakaue H (2人中18番目). Overexpression of KLF15 in adipocytes of mice results in down-regulation of SCD1 expression in adipocytes and consequent enhancement of glucose-induced insulin secretion. *J Biol Chem*, 286: 37458-37469, 2011. 査読有
5. Hirata Y, Sakaue H (8人中11番目). Vimentin binds IRAP and is involved in GLUT4 vesicle trafficking. *Biochem Biophys Res Commun*, 405: 96-101, 2011. 査読有
6. Nakaya Y, Sakaue H (8人中8番目). Severe catabolic state after an overnight fast in patients with chronic renal failure. *Nutrition*, 27: 329-332, 2011. 査読有

#### 土田

1. Ohsawa Y, Tsuchida K (14人中9番目). An inhibitor of transforming growth factor beta type I receptor ameliorates muscle atrophy in a mouse model of caveolin 3-deficient muscular dystrophy. *Lab. Invest*, 2012, in press. 査読有
2. Nakamura M, Tsuchida K, Yudasaka M (8人中5番目). Single-walled carbon nanohorns as drug carriers: adsorption of prednisolone and anti-inflammatory effects on arthritis. *Nanotechnology*, 22: 465102, 2011. 査読有
3. Uezumi A, Tsuchida K (15人中13番目). Fibrosis and adipogenesis originate from a common mesenchymal progenitor in skeletal muscle. *J. Cell Science*, 124: 3654-3664, 2011. 査読有

#### (2)ホームページについて

当領域では、ホームページを通じて本領域研究の研究成果・受賞歴や班会議の様子等を随時報告し、情報公開していることにより、誰でも当領域の情報を閲覧できるようになっている。

また、班会議等の詳細についてもホームページにアップロードすることにより、領域全体での情報網としての役割も果たしている。

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~med2/jpn/appetite-fat/index.html>

#### (3)公開発表について

国内外の会議等での招待講演は☆印を、国際学会での発表の状況を\*印で明示

《計画研究》

#### 寒川

1. 寒川賢治 グレリン研究：その後の発展 第85回日本内分泌学会学術総会、2012年4月、名古屋、日本

#### 児島

1. 児島将康 グレリンと体温調節、第63回日本薬理学会西南部会「新薬理学セミナー」、2010年11月、鹿児島、日本
2. 児島将康 グレリンと体温調節・肥満、第31回日本肥満学会、2010年10月、前橋、日本
3. \*Masayasu Kojima. Ten years after the discovery of ghrelin: novel functions and processing. 18th International Symposium of Regulatory Peptides. Sep, 2010, Belfast, Ireland
4. ☆児島将康 成長ホルモン分泌と食欲を刺激するホルモン“グレリン”の多彩な生理作用、第52回日本小児神経科学学会総会、2010年5月、福岡、日本
5. 佐藤貴弘、中村祐樹、椎村祐樹、児島将康. 制限給餌条件下におけるグレリン遺伝子欠損マウスの体温変化、第29回内分泌サマーセミナー、2011年7月、仙台、日本
6. 佐藤貴弘、中村祐樹、椎村祐樹、児島将康. 低エネルギー条件下におけるグレリン遺伝子欠損マウスの体温変動、第32回日本肥満学会、2011年9月、淡路島（淡路夢舞台）、日本

#### 塩田

1. ☆竹ノ谷文子、影山晴秋、塩田清二 摂食調節神経ペプチドの機能形態学的研究 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会、2012年3月、甲府、日本

2. 影山晴秋、細野知彦、荒田 悟、竹ノ谷文子、塩田清二 遺伝子工学的手法を用いたGALPニューロンの求心路の同定 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会、2012年3月、甲府、日本
3. ☆\*Kageyama H, Takenoya F, Shioda S. Anti-obese effect of intranasal infusion of GALP in obese mice. • Satellite Symposium of the 20th Annual Meeting of The Israel Society for Neuroscience~Basic and Clinical Research of GPCRs~ December, 2011, Eilat, Israel
4. ☆影山晴秋、塩田清二 ガラニン様ペプチドの点鼻投与による肥満症軽減の基盤研究 第32回日本肥満学会、2011年9月、淡路、日本
5. ☆影山晴秋、塩田清二 摂食調節ペプチドGALPの摂食調節とエネルギー代謝調節機構 第31回日本肥満学会、2010年10月、前橋、日本
6. ☆塩田清二 摂食調節 Showa International Symposium for Life Science記念講演会、2010年9月、東京、日本
7. ☆\*Shioda S, et al. New peptides in the regulation of feeding and metabolism. • The 18th International symposium on regulatory peptides. September, 2010, Belfast, UK
8. ☆\*Shioda S, et al. Feeding regulation and energy metabolism in the brain. 25th Conference of European Comparative Endocrinologists. August, 2010, Pécs, Hungary
9. ☆\*Shioda S. Galanin-like peptide (GALP): A key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism? Satellite Symposium of ICO2010 ~Regulation of Feeding and Energy Metabolism by the Brain~. July, 2011, Stockholm, Sweden
10. \*Kageyama H, Arata S, Hosono T, Takenoya F, Shiba K, Shioda S. Morphological analysis of galanin-like peptide (GALP)-producing cells using a line of transgenic mice that expresses fluorescent protein under the control of mouse transcription regulatory regions of GALP. • XI International Congress of Obesity (ICO2010). July, 2010, Stockholm, Sweden
11. ☆\*Shioda S, et al.. Deficient of learning and memory in aged PACAP-deficient mice. • 7th Joint meeting of the European Neuropeptide Club and the Summer Neuropeptide Conference. June, 2010, Pécs, Hungary

#### 箕越

1. ☆箕越靖彦 視床下部 AMP キナーゼによるエネルギー代謝調節機構、ミニリポート若手研究報告会「ストレスと栄養クラスター」・徳島大学教育研究等支援事業「生命科学大学院教育クラスター形成」主催、2010年2月、淡路市、日本
2. ☆箕越靖彦 食欲の生理学、第14回安藤百福賞記念講演会、2010年3月、東京、日本
3. ☆箕越靖彦 視床下部 AMP キナーゼによる摂食調節機構、第83回日本薬理学会年会、2010年3月、大阪、日本
4. ☆\*Minokoshi Y. Neural regulation of energy homeostasis, Danish-Japanese Joint Workshop “Molecular Diabetology”. March, 2010, Copenhagen, Denmark
5. ☆\*Minokoshi Y, Okamoto S. Role of hypothalamic AMP kinase in food selection behavior. ICE2010 14<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology. Symposium AMP kinase 2010, March, 2010, Kyoto, Japan
6. ☆箕越靖彦 摂食・代謝調節の脳内機構と栄養環境との相互作用、脳科学研究教育センターシンポジウム「生涯にわたる心身の恒常性維持とその破綻のメカニズムに関する総合的研究」、2010年4月、札幌、日本
7. Minokoshi Y, Okamoto S. Role of the paraventricular hypothalamic AMP kinase in food selection behavior. The 87<sup>th</sup> Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Symposium. May, 2010, Morioka, Japan.
8. ☆\*Okamoto S, Minokoshi Y. Regulatory role of AMP-kinase in the paraventricular hypothalamus in calorie intake and food preference. 11<sup>th</sup> International Congress on Obesity. Satellite Symposium “Regulation of feeding and energy metabolism by the brain”. July, 2010, Stockholm, Sweden
9. 岡本土毅、箕越靖彦 肥満マウスの食餌嗜好性に及ぼす視床下部室傍核 AMP キナーゼの調節作用、第31回日本肥満学会、2010年10月、前橋、日本
10. ☆\*Minokoshi Y, Okamoto S. Regulatory role of hypothalamic AMP-kinase in calorie intake and food preference, The FASEB Summer Research Conference. “AMPK: Central Regulatory System in Metabolism & Growth”. October, 2010, Otsu, Japan
11. ☆箕越靖彦 食から肥満とやせのなぞを探る～摂食と代謝調節の脳内機構～、市民公開講座「考えよう！食と健康」日本栄養改善学会中国支部主催、2010年12月、広島、日本
12. ☆箕越靖彦 視床下部 AMP キナーゼによる摂食調節機構、日本分子生物学会第10回春季シンポジウム、2011年5月、金沢、日本
13. ☆箕越靖彦 視床下部 AMPK によるエネルギー代謝調節機構、第30回成長ホルモン成長因子セミナー、2011年6月、東京、日本

14. ☆\*Minokoshi Y, Shiuchi T. Hypothalamic and sympathetic control of muscle metabolism, FASEB Summer Research Conferences “Glucose transporters, signaling, and Diabetes”. August, 2011, Snowmass Village, Colorado, USA
15. ☆箕越靖彦 食から肥満とやせのなぞを探る～摂食と代謝調節の脳内機構～、第 58 回日本栄養改善学会学術総会、教育講演、2011 年 9 月、広島、日本
16. 岡本土毅、箕越靖彦 食餌嗜好性に及ぼす視床下部室傍核 CRH ニューロンの AMP キナーゼ調節作用、第 32 回日本肥満学会シンポジウム「摂食・エネルギー代謝調節」、2011 年 9 月、淡路、日本
17. ☆箕越靖彦 メタボリックシンドロームはなぜ起こる？—分子から解き明かす脳とからだの不思議な関係—、第 31 回コスモ・バイオプロダクトセミナー、2011 年 10 月及び 11 月、東京及び大阪、日本
18. ☆箕越靖彦 視床下部 AMPK による摂食調節機構、第 3 回 Cell Metabolism & Communication Conference、2012 年 2 月、東京、日本

#### 片桐

1. ☆片桐秀樹 シンポジウム：臓器間ネットワークとメタボリックシンドローム 第 49 回日本臨床分子医学会学術集会、2012 年 4 月、京都、日本
2. ☆片桐秀樹 教育講演：全身における代謝調節と臓器間神経ネットワーク 第 46 回糖尿病学の進歩、2012 年 3 月、盛岡、日本
3. \*Imai J, Oka Y, Katagiri H : Regulation of insulin secretion by inter-organ networks. Workshop “Programming Beta Cell Development, Impairment and regeneration”. Oct, 2011, Helsingør, Denmark
4. \*Imai J, Oka Y, Katagiri H : Strategic Japanese-Danish Cooperative Program on Molecular Diabetology. Oct , 2011, Copenhagen, Denmark
5. ☆片桐秀樹 学術シンポジウム:多臓器円環のダイナミクス研究に関する学術的意義と推進上の課題 学術シンポジウム「多臓器円環のダイナミクス」、2011 年 10 月、東京、日本
6. ☆片桐秀樹 教育講演:臓器間神経ネットワークによる全身での代謝調節 第 32 回日本肥満学会、2011 年 9 月、淡路、日本
7. ☆片桐秀樹 Symposium: Neuronal Information Highways for Maintaining Glucose and Energy Homeostasis, Neuroscience 2011 (第 34 回日本神経科学大会)、2011 年 9 月、横浜、日本
8. ☆片桐秀樹 特別講演:Metabolic Information Highways～神経ネットワークによる個体レベルでの代謝調節機構～ 第 29 回内分泌代謝学サマーセミナー、2011 年 7 月、仙台、日本
9. ☆Imai J, Katagiri H. Symposium Cutting-edge Research in Insulin Secretion:Regulation of Insulin Secretion by Inter-Organ Communications 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月、札幌、日本
10. ☆片桐秀樹 シンポジウム:中枢と末梢のコーディネート エネルギー代謝に関わる末梢組織のバイオロジ 第 31 回日本肥満学会、2010 年 10 月、前橋、日本
11. ☆片桐秀樹 Meet the Professor: Metabolic Harmony ～肥満・糖尿病研究の新展開～ 第 52 回全国臨床糖尿病医学会学術集会、2010 年 9 月、東京、日本
12. ☆片桐秀樹 特別講演:Metabolilc Harmony～肥満・糖尿病研究の新展開～ 日本糖尿病医会、2010 年 9 月、京都、日本
13. \*Saito T, Hasegawa Y, Oka Y, Katagiri H. Importance of the Endothelium in Vascular Remodeling and Aortic Aneurysm Formation through NF- $\kappa$ B Pathway. American Diabetes Association, 70th Scientific Sessions. June 2010, Orlando, Florida, USA, USA
14. \*Kondo K, Gao J, Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. The role of CHOP expressed in vascular and hematopoietic cells in vascular remodeling. American Diabetes Association, 70th Scientific Sessions. June, 2010 Orlando, Florida, USA, USA
15. \*Imai J, Suzuki T, Oka Y, Katagiri H. Interleukin-6 enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells through the PLC-IP3-dependent pathway. American Diabetes Association, 70th Scientific Sessions, June, 2010, Orlando, Florida, USA, USA
16. ☆片桐秀樹 Meet the Expert:Metabolilc Harmony～自律神経による糖・エネルギー代謝の協調的調節～ 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会、2010 年 5 月、岡山、日本
17. ☆片桐秀樹 基調講演:肝臓病学におけるパラダイム創生「Metabolic Harmony : 自律神経による糖・エネルギー代謝の協調的調節」 第 46 回日本肝臓学会総会、2010 年 5 月 27-28 日 山形、日本
18. ☆片桐秀樹 特別講演:臓器間神経ネットワークによる糖代謝・エネルギー代謝の協調的調節 第 64 回日本栄養・食糧学会大会、2010 年 5 月、徳島、日本
19. ☆片桐秀樹 シンポジウム:Metabolilc Harmony～自律神経による糖・エネルギー代謝の協調的調節～ 第 47 回日本臨床分子医学会、2010 年 4 月 東京、日本

#### 脇 (山内)

1. 岩部美紀、山内敏正、岩部真人、窪田直人、植木浩二郎、門脇孝 Pathophysiological Roles of AdipoR2 in Endothelial Cells and AdipoR1 in Macrophages in the Prevention of Atherosclerosis. 第3回 Insulin Resistance in Metabolic Disease Forum、2010年11月、福岡、日本 [山内]
2. \*Waki H(18人中1番目), Iwabu M, Okada-Iwabu M. Global Mapping of Cell-Type-Specific Open Chromatin by FAIRE-seq Reveals the Regulatory Role of the NFI Family in Adipocyte Differentiation. Nuclear receptors EMBO Conference Series (3rd). September, 2011, Sitges, Spain [脇]
3. Waki H(18人中1番目), Iwabu M, Okada-Iwabu M. Global Mapping of Cell-Type-Specific Open Chromatin by FAIRE-seq Reveals the Regulatory Role of the NFI Family in Adipocyte Differentiation. Keystone Symposia, Genetic and Molecular Basis of Obesity and Body Weight Regulation (J7) January-February, 2012, Santa Fe, USA [脇]
4. 武和巳、山内敏正、脇裕典、植木浩二郎、門脇孝 2型糖尿病感受性遺伝子 CDKAL1 の脂肪細胞における役割の解明 第54回日本糖尿病学会年次学術集会、2012年5月、札幌、日本 [脇]
5. Waki H, Iwabu M, Okada-Iwabu M(18人中1番目). Global Mapping of Cell-Type-Specific Open Chromatin by FAIRE-seq Reveals the Regulatory Role of the NFI Family in Adipocyte Differentiation. 第34回日本分子生物学会年会、2011年12月、横浜、日本 [脇]

#### 中里

1. ☆中里雅光 肥満研究の新たな展開と糖尿病への臨床応用 第49回日本糖尿病学会九州地方会、2011年10月、福岡、日本
2. ☆\*Nakazato M. Gut-Brain Network of Appetite Regulation in Obesity. The Korea-Japan Joint Symposium in KSSO Meeting. October, 2011, Seoul, Korea
3. ☆中里雅光 肥満症の内科的治療の展望 第32回日本肥満学会、2011年9月、兵庫、日本
4. ☆中里雅光 脳による摂食調節 第29回日本肥満症治療学会、2011年6月、京都、日本
5. ☆中里雅光 消化管ホルモンから糖尿病治療戦略を考える糖尿病治療の新時代～摂食調節機構を視野に入れて～ 第54回日本糖尿病学会年次学術集会、2011年5月、札幌、日本
6. ☆中里雅光 グレリンのトランスレーショナルリサーチ 第84回日本内分泌学会学術総会、2011年4月、神戸、日本
7. ☆\*Nakazato M. Translational research of ghrelin. 5th International Peptide Symposium. December, 2010, Kyoto, Japan
8. ☆中里雅光 肥満と糖尿病の治療におけるパラダイムシフト 第42回日本内科学会九州支部主催生涯教育講演会、2010年11月、鹿児島、日本
9. ☆\*Nakazato M. Clinical application of ghrelin and GLP-1 for the treatment of type 2 diabetes mellitus. 36th Autumn Congress of Korean Diabetes Association. October, 2010, Busan, Korean
10. ☆中里雅光 栄養-脳機能ネットワーク:食欲関連ペプチドの役割 Neuro 2010、2010年9月、神戸、日本
11. ☆中里雅光 加齢におけるアナボリックペプチドグレリンの意義とトランスレーショナルリサーチ 第32回日本臨床栄養学会総会、2010年8月、名古屋、日本
12. ☆\*Nakazato M. Prevention and reversal of diabetic neuropathy by treatment with ghrelin. ENDO2010. June, 2010, San Diego, USA
13. ☆中里雅光 機能性ペプチドの臨床応用の実際 第122回日本薬理学会関東部会、2010年6月、静岡、日本

#### 清水

1. 大崎 綾、清水弘行、森 昌朋、井上修二 視床下部腹内側核破壊ラットにおけるネスファチン/ヌクレオビンディン-2 (Nesf/NUCB2) 発現変動に関する検討 第55回日本糖尿病学会学術集会、2012年5月、横浜、日本
2. \*Osaki A, Shimizu H, et al. Enhanced expression of nesfatin/nucleobindin-2 (NUCB2) in white adipose tissue of ventromedial hypothalamus (VMH)-lesioned rats. 72<sup>nd</sup> American Diabetes Association. June, 2012, Philadelphia, U.S.A.

#### 船橋

1. 船橋 徹 肥満症の規定因子 - 栄養・生活習慣と民族・遺伝子 内臓脂肪・アディポネクチン・尼崎研究 第32回日本肥満学会、2011年9月、兵庫県、日本
2. 船橋 徹 肥満2型糖尿病の課題と克服 第54回日本糖尿病学会年次学術集会、2011年5月、北海道、日本

#### 小川

1. \*☆Ogawa W. Role of Novel Variants of PGC-1 $\alpha$  in the regulation of energy metabolism. 2012 ADPO symposium. April 2012, Seoul, Korea

2. 小川 渉 第 84 回日本内分泌学会学術総会. 骨格筋のミトコンドリア機能制御とメタボリックシンドローム. 2011 年 4 月, 神戸
3. \*☆Ogawa W. Role of Alternative Splicing Variants of PGC1 $\alpha$  in Regulation of Fatty Acid Oxidation, Body Mass and Insulin Sensitivity. 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus. October 2011, Tokyo.
4. \*☆Ogawa W. Organ-organ interaction for metabolic control. 2011 International Conference on Diabetes and Metabolism. November 2011, Seoul, Korea.
5. Ogawa W. Regulation of hepatic lipid metabolism by transcription factor Stra13. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2010 年 5 月, 岡山
6. \*Ogawa W. Role of Stra13 in Regulation of Hepatic Lipid metabolism. 6th Asia-Pacific Diabetes and Obesity Conference. August 2010, Singapore.
7. \*Nomura K, Ogawa W, Emi A, Kasuga M. Role of Stra13 in insulin regulation of hepatic lipid metabolism. The XIth International Symposium on Insulin Receptors and Insulin Action. October 2010, Naples, Italy
8. \*☆Ogawa W. Transcriptional Regulation of Hepatic Energy Metabolism. 8th IDF-WPR Congress. October 2010, Busan, Korea.
9. 小川 渉 糖尿病とがんの発症-その共通のメカニズム-第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012 年 5 月, 横浜

#### 細田

1. \*Tomita T, Hosoda K, Odori S, Fujikura J, Nakao K. Gene expression of a G protein-coupled receptor, GPR119, in humans. 11<sup>th</sup> International Congress on Obesity. July, 2010, Stockholm, Sweden
2. 細田公則, 海老原健, 中尾一和. 肥満症治療における外科療法の位置づけ: 内科医の視点より 第 32 回日本肥満学会学術集会、2011 年 9 月、兵庫、日本
3. 細田公則 内臓脂肪計の臨床応用 第 32 回日本肥満学会学術集会、2011 年 9 月、兵庫、日本

#### 《公募研究》

#### 浮穴

1. ☆浮穴和義、岩越栄子 鳥類の視床下部漏斗部で発見した新規遺伝子の機能解析 第 38 回日本神経内分泌学会学術集会若手シンポジウム、2011 年 11 月、東京、日本

#### 斎藤

1. 濱本明恵 堀川 学 斎藤祐見子 MCHR1 における C 末端 Helix8 領域の新しい機能 第 2 回ペプチド・ホルモン若手研究会 2012 年 3 月、広島、日本
2. 小林勇喜 平山大 濱本明恵 斎藤祐見子 *Xenopus tropicalis* における MCHR の G タンパク質共役系の解析 第 2 回ペプチド・ホルモン若手研究会 2012 年 3 月、広島、日本
3. ☆斎藤祐見子 メラニン凝集ホルモン受容体—どのような信号が細胞内を駆け巡る?— 第 2 回 明治大学生殖内分泌研究所セミナー “魚類の内分泌研究とバイオテクノロジー” 2011 年 11 月、川崎、日本
4. 濱本明恵、斎藤祐見子 メラニン凝集ホルモン受容体 1 における Gi/o 選択的共役部位の特定 第 54 回日本神経化学学会大会 2011 年 9 月、石川、日本
5. 永田麻実、濱本明恵、斎藤祐見子 脳内摂食受容体 MCHR1 の 1 次繊毛局在に関わるアミノ酸残基の解明 第 54 回日本神経化学学会大会 2011 年 9 月、石川、日本
6. 古本有香、齋藤 修、斎藤祐見子 うつに関与する受容体 TACR1 の情報伝達調節因子 第 54 回日本神経化学学会大会 2011 年 9 月、石川、日本
7. ☆斎藤祐見子、濱本明恵、永田麻実 一次繊毛における G 蛋白質共役型受容体の局在解析 第 63 回日本細胞生物学会サテライトシンポジウム 2011 年 6 月、札幌、日本

#### 和田

1. 和田淳、槇野博史 シンポジウム Ciliopathies; Cilia は細胞の conductor コレクトリンと primary cilia 第 54 回日本腎臓病学会学術集会、2011 年 6 月、横浜、日本
2. 和田淳、中司敦子、小川大輔、槇野博史 シンポジウム 糖尿病合併症と炎症 糖尿病性腎症と核内受容体 第 26 回日本糖尿病合併症学会 2011 年 10 月、大宮、日本
3. 和田淳、中司敦子、槇野博史 シンポジウム 3: 慢性炎症とインスリン抵抗性 PEMT deficiency protects from obesity and insulin resistance, but induces severe steathepatitis. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012 年 5 月、横浜、日本

#### 伊達

1. Poleni PE, 秋枝さやか, 仙波和代, 伊達 紫. Synergistic action of glucagon-like peptide-1 with leptin on

anorectic effect 第 32 回日本肥満学会、2011 年 9 月、淡路島、日本

#### 長南

1. Tokutake Y, Chohnan S. A modified acyl-CoA cycling method accelerates multiple analyses of the in vivo behavior of CoA pools. May, 2011, New Orleans, USA
2. 徳竹由華、鬼澤直樹、飯尾 恒、豊田 淳、長南 茂 食餌の質がラット組織内 CoA プールに及ぼす影響 第 32 回日本肥満学会、2011 年 9 月、淡路、日本
3. 飯尾 恒、徳竹由華、松川典子、塚原隆充、長南 茂、豊田 淳 社会的慢性ストレスモデルにおける増体抑制メカニズムの解明 日本畜産学会第 115 回大会、2012 年 3 月、名古屋、日本

#### 南野

1. ☆南野 徹 細胞老化シグナルによる寿命制御と加齢関連疾患 第 84 回日本内分泌学会教育講演、2011 年 4 月、神戸、日本
2. ☆南野 徹 細胞老化シグナルと生活習慣病 第 100 回日本病理学会ワークショップ、2011 年 4 月、横浜、日本
3. ☆南野 徹 老化からみた生活習慣病 第 14 回日本抗加齢医学総会シンポジウム、2011 年 5 月、京都、日本
4. ☆南野 徹 老化からみた生活習慣病 第 15 回日本適応医学会シンポジウム、2011 年 6 月、浜松、日本
5. ☆南野 徹 Lifestyle-related disease and cellular aging signal network. 第 63 回日本細胞生物学会シンポジウム、2011 年 6 月、札幌、日本
6. ☆南野 徹 Role of adipose senescence in lifestyle-related disease. 第 43 回日本動脈硬化学会総会・学術集会シンポジウム、2011 年 7 月、札幌、日本
7. ☆南野 徹 Novel strategy for therapeutic angiogenesis. 第 17 回日本遺伝子治療学会シンポジウム、2011 年 7 月、福岡、日本
8. ☆南野 徹 寿命制御と細胞老化シグナル、加齢関連疾患の発症メカニズム 第 33 回日本基礎老化学会シンポジウム、2011 年 10 月、千葉、日本
9. ☆南野 徹 次世代血管新生治療開発の展望 第 52 回日本脈管学会シンポジウム、2011 年 10 月、岐阜、日本
10. ☆南野 徹 Cardiovascular aging and circadian clock. 第 76 回日本循環器学会・学術集会 シンポジウム、2012 年 3 月、福岡、日本
11. ☆南野 徹 Lifespan regulatory system and cardiovascular disease. 第 76 回日本循環器学会・学術集会 Topics、2012 年 3 月、福岡、日本
12. ☆南野 徹 Lifespan regulatory system as a potential therapeutic target for cardiovascular disease. 第 76 回日本循環器学会・学術集会 Topics、2012 年 3 月、福岡、日本

#### 井上順

1. 井原悠介、神田美里、篠田旭弘、清水 誠、井上 順、佐藤隆一郎 Bcl11b による脂肪細胞分化制御機構の解析 日本農芸化学会 2011 年度大会、2012 年 3 月、京都、日本

#### 亀井

1. ☆亀井康富、小川佳宏「生活習慣病とエピジェネティクス」日本農芸化学会シンポジウム 2011 年 3 月、京都、日本
2. ☆亀井康富、小川佳宏：「生活習慣病と DNA メチル化」：第 65 回 日本栄養・食糧学会 サテライトシンポジウム ネスレ栄養科学会議、2011 年 5 月、東京
3. ☆亀井康富、江原達弥、高橋真由美、袁勳梅、小川佳宏：「生活習慣病と DNA メチル化：新生仔期の肝臓における de novo 脂肪合成のエピジェネティクス制御」：第 5 回 日本エピジェネティクス研究会 2011 年 5 月、熊本
4. ☆亀井康富、江原達弥、高橋真由美、袁勳梅、小川佳宏：「生活習慣病と脂質代謝の遺伝子発現調節」：第 24 回 日本動物細胞工学会大会シンポジウム、2011 年 7 月、東京
5. \*Kamei Y, et al. Role of DNA methylation in the regulation of lipogenic gene expression in the mouse neonatal liver. The EB 2012 meeting, April, 2012, San Diego, USA

#### 井上啓

1. ☆井上 啓 脳による肝臓エネルギー代謝調節機構、第 39 回日本肝臓学会西部会、2011 年 12 月、岡山、日本
2. ☆井上 啓 インスリン作用と肝糖産生、富山薬窓会特別講演会、2011 年 11 月、富山、日本
3. ☆\*Inoue H. Effect of BEC on glucose metabolism. 5th Scientific Meeting on BRAND's Essence of Chicken. August 28, 2011. Singapore, Republic of Singapore.
4. ☆井上 啓 肝臓における IL-6 作用とインスリン抵抗性、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月、札幌、日本

## 岩倉

1. 岩倉 浩、有安宏之、細田洋司、細田公則、中尾一和、寒川賢治、赤水尚史 グレリン分泌細胞の樹立と in vitro でのグレリン分泌調節の検討 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 2011 年 5 月、札幌、日本
2. 岩倉 浩、有安宏之、細田洋司、細田公則、中尾一和、寒川賢治、赤水尚史 新規グレリン分泌細胞株 MGN3-1 を用いたグレリン分泌調節の検討 第 84 回日本内分泌学会学術総会 2011 年 4 月、神戸、日本

## 錦見

1. Nishikimi T(12 人中 1 番目). Long-term Prognostic Value of Plasma Adrenomedullin Levels in Patients with Chronic Stable Cardiovascular Disease (シンポジウム), The 75th Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society, 2011 March 18-19, Yokohama, Japan
2. 南 丈也、桑原宏一郎、中川靖章、木下秀之、宇佐美覚、山田千夏、栗原佳宏、中尾一泰、柴田純子、錦見俊雄、中尾一和 Rho 依存性 SRF 共役転写因子 MRTF-A は血管リモデリングを制御する第 84 回日本内分泌学会学術総会、2011 年 4 月、神戸、日本
3. 錦見俊雄 高血圧性左室肥大・潜在性心機能低下のサロゲートマーカーとしての血漿 BNP 測定の意義と問題点 (Up to Date) 第 34 回日本高血圧学会総会 10 月、宇都宮、栃木
4. 山田優子、桑原宏一郎、木下秀之、桑原佳宏、中川靖章、柴田純子、山田千夏、南丈也、保野慎治、宇佐美覚、中尾一泰、錦見俊雄、上嶋健治、森泰生、中尾一和 拡張型心筋症・不整脈死モデルマウスにおける N 型 Ca<sup>2+</sup>チャンネル阻害の有用性の検討 第 34 回日本高血圧学会総会 10 月、宇都宮、栃木
5. Kuwabara Y, Nishikimi T(16 人中 14 番目). Increased HCN channels in failing hearts possibly contribute to ventricular arrhythmias The 76th Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society, March, 2012, Fukuoka, Japan
6. Minami T, Nishikimi T(16 人中 12 番目). MRTF-A, a rho-dependent co-activator of SRF, plays a critical role in vascular remodeling by regulating smooth muscle cell migration. The 76th Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society, March, 2012, Fukuoka, Japan
7. Kinoshita H, Nishikimi T(15 人中 13 番目). TRPC3/6 Ion Channels as Potentially Novel Therapeutic Targets against Pulmonary Arterial Hypertension The 76th Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society, March, 2012, Fukuoka, Japan
8. Nishikimi T(9 人中 1 番目). Analysis of circulating glycosylated N-terminal-proBNP and nonglycosylated N-terminal proBNP in patients with heart failure (HF) and chronic renal failure (CRF) on hemodialysis ESC2011, August, 2011, Paris, France
9. Kuwabara Y, Nishikimi T(14 人中 12 番目). Inhibition of HCN overexpression in failing heart of dilated cardiomyopathy mouse model by ivabradine prevents sudden arrhythmic death American Heart Association Scientific Session 2011, November, 2011, Orlando, USA

## 中畑

1. ☆中畑泰和 概日時計は代謝関連疾患を予防できるか? 第 4 回内分泌・代謝学セミナー、2012 年 5 月、宇部、日本
2. ☆中畑泰和 概日時計と代謝を結ぶ NAD<sup>+</sup>/SIRT1 第 9 回 Clinical Science Club、2012 年 2 月、東京、日本
3. ☆中畑泰和 NAD<sup>+</sup>/SIRT1 が結ぶ体内時計とエネルギー 代謝 代謝・腎・高血圧セミナー、2011 年 6 月、金沢、東京

## 志内

1. 志内哲也、近久幸子、藤原広明、二見明香理、勢井宏義「異なる摂食リズムがインスリン感受性に及ぼす影響とそのメカニズム」第 89 回日本生理学会、2012 年 3 月、長野、日本
2. 志内哲也「運動トレーニングが視床下部神経核における代謝関連遺伝子の発現に及ぼす影響」第 4 回 脳・神経・内分泌から運動の意義を考える会、2011 年 9 月、山口、日本
3. ☆志内哲也「視床下部を介したエネルギー代謝調節機構」第 19 回日本運動生理学会、2011 年 8 月、徳島、日本
4. ☆志内哲也「神経ペプチド・オレキシンによる骨格筋の糖代謝調節とその生理的役割」第 3 回日本病態生理学会サテライトシンポジウム、2011 年 8 月、東京、日本

## 山縣

1. 瀬ノ口隆文、郷 知佐、吉澤達也、宮田敬士、Eva Bober、尾池雄一、荒木栄一、山縣和也 NAD 依

- 存性脱アセチル化酵素 SIRT7 の糖代謝への関与の検討 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月、札幌、日本
2. 吉澤達也、瀬ノ口隆文、郷 知佐、山縣和也 The role of Sirtuin in the lipid accumulation. 第 8 回インスリン抵抗性とメタボリックシンドローム研究会、2011 年 5 月、東京、日本
  3. 山縣和也. 核小体因子 SIRT7 による糖脂質代謝制御 第 32 回日本肥満学会、2011 年 9 月、兵庫、日本
  4. ☆山縣和也 膵 β 細胞における低酸素ストレス 第 17 回 MPO 研究会、2011 年 11 月、熊本、日本

#### 前島

1. 前島裕子、岩崎有作、荒井 健、Udval Sedbazar、Darambazar Gantulga、矢田俊彦 末梢オキシトシン投与は摂食量、内臓脂肪、体重を減少させる 生理学研究所 研究会「中枢・末梢臓器連関による生体恒常性と仲介分子機構」、2012 年 2 月、岡崎、日本
2. 前島裕子、Sedbazar Udval、矢田俊彦 オキシトシンの摂食制御経路に弓状核 POMC ニューロンが関与する 第 32 回日本肥満学会、2011 年 9 月、淡路島、日本
3. 前島裕子、Sedbazar Udval、中田正範、森 昌朋、矢田俊彦 視床下部室傍核 Nesfatin-1- Oxytocin による摂食調節と病態的意義. 第 32 回日本肥満学会 シンポジウム 2011 年 9 月、淡路島、日本

#### 豊島

1. ☆豊島秀男、横尾友隆、鈴木浩明、石川三衛、川上正舒、島野仁、山田信博、岡崎康司 新規消化管特異的分泌因子 IBCAP の機能解析および糖尿病治療への可能性 第 84 回日本内分泌学会学術総会、2011 年 4 月、神戸、日本
2. 横尾友隆、渡邊和寿、飯田薫子、鈴木浩明、島野仁、石川三衛、川上正舒、山田信博、岡崎康司、豊島秀男 膵 β 細胞増加作用を持つ新規消化管特異的分泌タンパク IBCAP の機能解析 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月、札幌、日本
3. \*Yokoo T, Toyoshima H(8 人中 8 番目). IBCAP, Intestine-specific Secretory Protein with Incretin-like Activity, The 71<sup>st</sup> Scientific Sessions of America Diabetes Association, June, 2011, San Diego, USA
4. 横尾友隆、渡邊和寿、飯田薫子、鈴木浩明、島野仁、石川三衛、川上正舒、山田信博、岡崎康司、豊島秀男 新規消化管ホルモン因子 IBCAP による膵 β 細胞増加作用の解析 第 26 回日本糖尿病合併症学会、2011 年 10 月、大宮、日本
5. ☆\*Toyoshima H. IBCAP; discovery of another intestinal hormone with beta cell augmenting activity, the 2011 International Conference on Diabetes and Metabolism, November, 2011, Seoul, Korea
6. Yokoo T, Toyoshima H(9 人中 9 番目). Demonstration of IBCAP as a Novel Intestine-specific Secretory Protein with Incretin-like Activity 第 34 回日本分子生物学学会年会、2011 年 12 月、横浜、日本

#### 種子島

1. 種子島幸祐 新学術領域食欲と脂肪蓄積の制御と破綻の分子基盤の解明 第二回班会議、2011 年 8 月、豊中、日本
2. 種子島幸祐、岡本土毅、中山由紀、多屋長治、設楽浩志、石井里絵、米川博通、箕越靖彦、原 孝彦 ケモカイン CXCL14 を介した摂食調節機構の解析 第 32 回日本肥満学会、2011 年 9 月、淡路、日本
3. 鈴木健司、種子島幸祐、中山由紀、重永章、大高 章、長澤丘司、森 正明、原 孝彦 CXCR4 and Latrophillin-2 are required for CXCL14-mediated chemotaxis 第 34 回日本分子生物学学会、2011 年 12 月 横浜、日本

#### 北村

1. ☆北村忠弘 エネルギー代謝調節、第 32 回日本肥満学会、2011 年 9 月、淡路島
2. ☆北村忠弘 視床下部 FoxO1、Sirt1 による摂食、エネルギー代謝調節、第 13 回日本神経消化器病学会、2011 年 11 月、宇都宮
3. ☆北村忠弘 β 細胞分化、増殖における FoxO1 の役割、第 85 回日本内分泌学会、2012 年 4 月、名古屋

#### 高柳

1. ☆高柳友紀、山下雅子、草間幹夫、尾仲達史 PrRP-オキシトシン系による摂食調節 第 89 回日本生理学会大会、2012 年 3 月、松本、日本
2. ☆尾仲達史、高柳友紀 摂食とストレスと社会記憶におけるオキシトシンの働き 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会、2012 年 3 月、甲府、日本
3. ☆尾仲達史、高柳友紀、吉田匡秀 ストレス、摂食、そして社会行動：オキシトシン、バゾプレシンの働き 第 15 回日本行動神経内分泌研究会・第 15 回鋤鼻研究会合同集会、2011 年 7 月、八王子、日本
4. ☆尾仲達史、高柳友紀 PrRP の抗肥満と抗加齢作用の研究 第 11 回日本抗加齢医学会総会、2011 年 5 月 京都、日本

#### 船戸

1. 船戸弘正、高瀬堅吉、小田哲子、横藤田純子、黒田 優 Fasting and high-fat diet alter histone deacetylase expression in the medial hypothalamus. 第 117 回日本解剖学会総会 全国学術集会 2012 年 3 月、山梨、日本

#### 千田

1. 千田 大、松脇貴志、西原真杉、岩倉洋一郎 シンポジウム 9 生殖機能の中枢性調節：最近の知見 HPA 軸による間脳下垂体性腺系への影響～ACTH 受容体 (MC2R) 遺伝子欠損マウスの解析、第 84 回日本内分泌学会学術総会、2011 年 4 月、神戸、日本
2. 千田 大、松脇貴志、西原真杉、岩倉洋一郎 CRH は、GnRH の発現抑制を介して、性周期遅延を引き起こす 第 21 回間脳下垂体・副腎研究会、2011 年 9 月、東京、日本
3. \*Chida D, Matsuwaki T, Nishihara M, Iwakura Y. Functional Hypothalamic Amenorrhea Due to Increased CRH Tone in Melanocortin Receptor 2-Deficient Mice, 32nd Naito conference, 2011 年 10 月、八ヶ岳、日本

#### 菅波

1. ☆菅波孝祥、伊藤美智子、小川佳宏 メタボリックシンドロームの臓器相関における脂肪組織マクロファージの意義 第 84 回日本内分泌学会 2011 年 4 月、神戸、日本
2. ☆菅波孝祥、小川佳宏 脂肪組織の慢性炎症 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 2011 年 5 月、札幌、日本
3. ☆菅波孝祥、小川佳宏 病原体センサーと慢性炎症 第 32 回日本肥満学会 2011 年 9 月、淡路、日本
4. ☆菅波孝祥、小川佳宏 Role of saturated fatty acids in adipose tissue inflammation 第 19 回日本血管生体医学会学術集会 2011 年 12 月、東京、日本
5. ☆菅波孝祥、小川佳宏 Obesity and adipose tissue inflammation 第 34 回日本分子生物学会年会 2011 年 12 月、横浜、日本
6. \*Suganami T, et al. Melanocortin-4 receptor-deficient mice as a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. 2012 Keystone Symposia. March, 2012, Boston, USA

#### 増谷

1. ☆増谷 弘 アルファアレスチン分子 Thioredoxin binding protein-2 (TBP-2)/Txnip とメタボリック/酸化ストレス、第 22 回日本眼科酸化ストレス研究会、2011 年 7 月、大阪、日本
2. 増谷 弘 アルファアレスチン分子 TBP-2/Txnip による絶食応答・脂肪蓄積制御、第 32 回日本肥満学会、2011 年 9 月、淡路、日本
3. 吉原栄治、藤本新平、稲垣暢也、大川克也、正木 聡、淀井淳司、増谷 弘 2 型糖尿病モデルにおける Thioredoxin binding protein-2 の役割、第 84 回日本生化学会大会、2011 年 9 月、京都、日本
4. 正木 聡、淀井淳司、増谷 弘 Deficiency of Thioredoxin binding protein-2 (TBP-2) enhances TGF- $\beta$  signaling and contributes to TGF- $\beta$ -induced epithelial to mesenchymal transition, 第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月、横浜、日本

#### 野口

1. 野口倫生、細田公則、森栄作、中根舞子、中尾一泰、藤倉純二、山本祐二、曾根正勝、海老原健、中尾一和 ヒト iPS 細胞を用いた脂肪萎縮症の細胞治療法の開発 第 84 回日本内分泌学会学術総会、2011 年 4 月、神戸、日本
2. 野口倫生、細田公則、森栄作、中根舞子、藤倉純二、海老原健、中尾一和 ヒト iPS 細胞を用いた脂肪細胞治療法の開発 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月、札幌、日本
3. 中根舞子、野口倫生、森栄作、中尾一泰、松原正樹、山本祐二、藤倉純二、海老原健、細田公則、中尾一和 第 32 回日本肥満学会学術集会、2011 年 9 月、兵庫、日本
4. 野口倫生、細田公則、田浦大輔、森栄作、松原正樹、曾根正勝、藤倉純二、海老原健、中尾一和 ヒト iPS 細胞由来の脂肪細胞の脂肪細胞機能解析と細胞移植 第 109 回日本内科学会、2012 年 4 月、京都、日本
5. \*Noguchi M, et al. Differentiation and survival of adipocytes derived from human induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells. OBESITY 2011 29th Annual Scientific Meeting, October, 2011, Florida, USA
6. \*Noguchi M, et al. Differentiation and Survival of Adipocytes Derived From Human Induced Pluripotent Stem Cells and Embryonic Stem Cells. Workshop on Rare Syndromic Body Fat Disorders: What Can They Teach Us?, March 2012, Bethesda, USA

#### 海老原

1. Ebihara K. Leptin Modulates Brain Activity Associated With Feeding Behavior in Patients With

Lipodystrophy, WORKSHOP ON RARE SYNDROMIC BODY FAT DISORDERS, 2012年3月1日-2日、ベセスダ、米国

1. 海老原 健 脂肪委縮症を対象としたレプチン補充療法における fMRI を用いた摂食関連脳神経活動の解析、第 54 回日本神経化学会、2011 年 9 月 26 日-28 日、加賀市、日本
3. 海老原 健 遺伝子改変ラットの解析とトランスレーショナルサイエンス、第 47 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会、2011 年 9 月 6 日-7 日、札幌市、日本

#### 土田

1. 大石央代、上住聡芳、金治有彦、土田邦博、山田治基 ヒト骨格筋由来幹細胞の骨分化についての検討 第 29 回日本骨代謝学会、2011 年 7 月、大阪、日本
2. 常陸圭介、土田邦博 骨格筋量調節に関わるマイクロ RNA の解析 第 3 回 RNAi 研究会、2011 年 8 月、広島、日本
3. \*Tsuchida K. Characterization of follistatin and novel mesenchymal stem cells regulating skeletal muscle mass and fat mass. September, 2011, Ascona, Switzerland
4. ☆上住聡芳、土田邦博 Interaction between non-myogenic mesenchymal progenitors and muscle cells. 第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月、横浜、日本
5. 常陸圭介、土田邦博 マイオスタチン欠損骨格筋肥大における microRNA の役割 第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月、横浜、日本
6. 池田大樹、上田洋司、土田邦博、山田治基 変形性関節症の軟骨細胞に対する網羅的プロテオミクス解析 第 25 回日本軟骨代謝学会、2012 年 3 月、愛知、日本

#### (4)「国民との科学・技術対話」について

#### 塩田

1. 塩田清二 Satellite Symposium of ICO2010 ~Regulation of Feeding and Energy Metabolism by the Brain~, July, 2010, Stockholm, Sweden. 参加人数 120 名
2. 塩田清二 Satellite Symposium of the 20th Annual Meeting of The Israel Society for Neuroscience~Basic and Clinical Research of GPCRs~. December, 2011, Eilat, Israel. 参加人数 80 名

#### 片桐

1. 片桐秀樹 糖尿病と肥満～分子機構から治療法研究まで～ The Molecular Biology Society of Japan、2010 年 6 月、仙台、日本、82 名
2. 片桐秀樹 糖尿病・代謝学からの報告 生命科学は人類に何をもたらすか？-生命科学各領域の挑戦-平成 22 年度日本学術会議第二部公開シンポジウム、2010 年 8 月、仙台、日本、約 150 名
3. 片桐秀樹 糖尿病と肥満 その仕組みと対策 ドクターサーチみやぎ健康セミナー「市民公開セミナー糖尿病」、2011 年 11 月、仙台、日本、約 400 名
4. 片桐秀樹 市民公開講座 変わる！「糖尿病」新しい時代の、新しい糖尿病医療 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月、札幌、日本、約 600 名

#### 亀井

1. 亀井康富：「生活習慣病とエピゲノム」東京医科歯科大学オープンキャンパス模擬講義、2011.7.28、東京、参加者数約 50 人

#### 井上啓

1. 井上 啓 インスリンによる肝臓での糖産生抑制機構、第 4 回金沢大学未来開拓研究公開シンポジウム(公開講座)、2011 年 10 月、東京、100 名
2. 井上 啓 ヒスチジンによる肝糖代謝調節、第 2 回金沢大学政策課題対応推進シンポジウム「食」による生活習慣病予防医学の展開(公開講座・主催)、2011 年 12 月、金沢、90 名

#### 北村

1. 北村忠弘 肥満症、糖尿病対策の現状とこれから、前橋商工会議所まちなかキャンパス、2011 年 9 月、前橋、約 50 名

8. 研究組織と各研究項目の連携状況

【研究組織】

計画公募の別 研究区分・グループ	研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属研究機関 部局・職	主な分担研究者・連携 研究者名等
《計画研究》 A01 「食欲と脂肪蓄積 の制御における分子 基盤の解明と新規 関連因子の探索」 新規関連因子の探 索を行うグループ	新たな食欲・エネルギー代謝制 御関連因子の探索法の開発と 機能解析	平成 22 年度～ 平成 26 年度	寒川 賢治	国立循環器病研究センタ ー研究所 研究所・研究所長	宮里幹也(研究分担者) 岸本一郎(研究分担者)
	多彩な生物種における脂肪蓄 積と食欲制御に関与する新規 生理活性ペプチドの探索	平成 22 年度～ 平成 26 年度	児島 将康	久留米大学 分子生命科学研究所 ・教授	佐藤貴弘(連携研究者)
《計画研究》 A01 「食欲と脂肪蓄積 の制御における分子 基盤の解明と新規 関連因子の探索」 摂食・エネルギー 代謝調節に関わる 因子の機能解析を 行うグループ	摂食・エネルギー代謝調節に関 わる摂食調節ペプチドの機能 形態学的解析	平成 22 年度～ 平成 26 年度	塩田 清二	昭和大学 医学部・教授	影山晴秋(研究分担者) 柴加奈子(研究分担者) 竹ノ谷文子(研究分担 者)
	脳におけるエネルギー感受機 構と食餌嗜好性調節機構の解 明	平成 22 年度～ 平成 26 年度	箕越 靖彦	生理学研究所 発達生理学研究室・教授	岡本土毅(連携研究者) 志内哲也(連携研究者)
	臓器間神経ネットワークによ る糖・エネルギー代謝調節の分 子機構	平成 22 年度～ 平成 26 年度	片桐 秀樹	東北大学大学院 医学系研究科・教授	突田壮平(研究協力者) 高橋 圭(研究協力者)
	新規糖尿病感受性遺伝子によ る脂肪蓄積制御の機構の解明 とエピゲノムの意義	平成 22 年度～ 平成 26 年度	脇 裕典 (山内 敏正)	東京大学 医学部附属病院 ・特任准教授	岩部真人(研究分担者) 岩部美紀(研究分担者)
《計画研究》 A02 「食欲と脂肪蓄積 の制御の破綻にお ける分子基盤の解 明」 食欲制御解析グル ープ	肥満におけるエネルギー代謝 調節ペプチドの病態生理学的 意義の解析	平成 22 年度～ 平成 26 年度	中里 雅光	宮崎大学 医学部・教授	山口秀樹(研究分担者) 十枝内厚次(研究分担 者) 上野浩晶(研究分担者)
	肥満における食欲制御破綻機 構の解明	平成 22 年度～ 平成 26 年度	清水 弘行	高崎健康福祉大学 健康福祉学部健康栄養学 科・教授	
《計画研究》 A02 「食欲と脂肪蓄積 の制御の破綻にお ける分子基盤の解 明」 脂肪蓄積制御解析 グループ	肥満におけるアディポサイト カイン異常と病態発症機構の 解析	平成 22 年度～ 平成 26 年度	船橋 徹	大阪大学大学院 医学系研究科・寄附講座 教授	岸田 壘(研究分担者) 前田法一(研究分担者) 西澤 均(研究分担者)
	脂肪蓄積制御の生理と病理に おける遺伝子転写ネットワ ーク解析	平成 22 年度～ 平成 26 年度	小川 渉	神戸大学大学院 医学研究科・准教授	野村和弘(連携研究者)
	脂肪蓄積による臓器機能破綻 の分子基盤の解明	平成 22 年度～ 平成 26 年度	細田 公則	京都大学大学院 医学研究科・教授	森 潔(連携研究者) 富田 努(連携研究者)
《公募研究》 A01「食欲と脂肪蓄 積の制御における 分子基盤の解明と 新規関連因子の探 索」 新規関連因子の探 索を行うグループ	肥満における新規摂食調節関 連遺伝子の機能解明	平成 23 年度～ 平成 24 年度	浮穴 和義	広島大学 総合科学研究科・准教授	
	摂食に関与するオーファン受 容体／オーファンペプチドの 新規システム探索	平成 23 年度～ 平成 24 年度	斎藤祐見子	広島大学 総合科学研究科・教授	
	脂肪蓄積を制御する膜蛋白同 定とその可溶性分泌型のア ディポサイトカインとしての意 義	平成 23 年度～ 平成 24 年度	和田 淳	岡山大学 医歯薬総合研究科 ・准教授	
	肥満制御に機能する腸間膜生 理活性ペプチドの役割	平成 23 年度～ 平成 24 年度	伊達 紫	宮崎大学 フロンティア科学実験総 合センター・教授	
《公募研究》 A01「食欲と脂肪蓄 積の制御における	肥満が組織内コエンザイム A プールの及ぼす影響	平成 23 年度～ 平成 24 年度	長南 茂	茨城大学 農学部・准教授	
	肝臓と食欲をつなぐ肝臓特異	平成 23 年度～	中川 嘉	筑波大学大学院	

分子基盤の解明と新規関連因子の探索」 摂食・エネルギー代謝調節に関わる因子の機能解析を行うグループ	的発現転写因子CREBHと分泌ホルモンFGF21	平成24年度		人間総合科学研究科 ・講師	
	中枢・末梢組織の脳由来神経栄養因子による摂食脂肪蓄積制御機構の解明	平成23年度～平成24年度	南野 徹	千葉大学大学院 医学研究院・講師	
	新規ジンクフィンガー型転写抑制因子による脂肪細胞分化・脂肪蓄積の制御機構の解析	平成23年度～平成24年度	井上 順	東京大学 農学生命科・講師	
	肝臓の脂肪蓄積のエピジェネティクス制御の解析	平成23年度～平成24年度	亀井 康富	東京医科歯科大学 難治疾患研究所・准教授	
	肥満での肝脂肪蓄積調節異常における自律神経の役割	平成23年度～平成24年度	井上 啓	金沢大学 医薬保健研究域附属 脳・肝インターフェース メディスン研究センター・教授	
	グレリン細胞内遺伝子発現プロファイルの解析	平成23年度～平成24年度	岩倉 浩	京都大学大学院 医学研究科・助教	
	アドレノメデュリンの脂肪組織における病態生理学的意義の解明	平成23年度～平成24年度	錦見 俊雄	京都大学大学院 医学研究科・准教授	
	概日NAD+代謝制御の破綻による肥満発症メカニズムの解明	平成23年度～平成24年度	中畑 泰和	奈良先端科技大学 バイオサイエンス研究 科・助教	
	生体リズムが中枢性代謝調節に与える影響と異所性脂肪蓄積の関連	平成23年度～平成24年度	志内 哲也	徳島大学 ヘルスパイオサイエンス 研究部・講師	
	核小体因子SIRT7による脂質蓄積制御機構の解明	平成23年度～平成24年度	山縣 和也	熊本大学大学院 生命科学研究部・教授	
	末梢オキシトシンによる摂食・代謝調節神経経路の解明と肥満治療応用基盤の確立	平成23年度～平成24年度	前島 裕子	自治医科大学 医学部・助教	
	新規消化管ホルモンIBCAPによる食欲・肥満および病態生理学的意義の検討	平成23年度～平成24年度	豊島 秀男	埼玉医科大学 医学部・准教授	
新奇ストレス環境における摂食抑制とケモカインシグナル	平成23年度～平成24年度	種子島幸祐	(財) 東京都医学研究機 構・研究員		
《公募研究》 A02「食欲と脂肪蓄積の制御の破綻における分子基盤の解明」 食欲制御解析グループ	細胞内エネルギーセンサー分子による食欲、エネルギー代謝調節機構の解明	平成23年度～平成24年度	北村 忠弘	群馬大学 生体調節研究所・教授	
	幼若期ストレスによる食欲制御メカニズムの破綻	平成23年度～平成24年度	高柳 友紀	自治医科大学 医学部・講師	
	オレキシン神経による摂食行動および体重制御の統合的研究	平成23年度～平成24年度	船戸 弘正	東邦大学 医学部・講師	
	摂食障害とストレス	平成23年度～平成24年度	千田 大	埼玉医科大学 医学部・客員講師	
《公募研究》 A02「食欲と脂肪蓄積の制御の破綻における分子基盤の解明」 脂肪蓄積制御解析グループ	新しい非アルコール性脂肪性肝炎モデルを用いた異所性脂肪蓄積の分子機構の解明	平成23年度～平成24年度	菅波 孝祥	東京医科歯科大学 難治疾患研究所・助教	
	アルファアレスチンによる絶食応答・脂肪蓄積制御	平成23年度～平成24年度	増谷 弘	京都大学・ウイルス研究 所・准教授	
	iPS細胞を用いた脂肪萎縮症の脂肪萎縮と異所性脂肪蓄積の病因・病態の解明	平成23年度～平成24年度	野口 倫生	京都大学大学院 医学研究科・医員	
	脂肪細胞由来因子レプチンのエネルギー代謝調節作用における分子メカニズムの解明	平成23年度～平成24年度	海老原 健	京都大学大学院 医学研究科・准教授	
	脂肪蓄積の分子基盤における脂肪細胞アポトーシス制御機構の解明	平成23年度～平成24年度	阪上 浩	徳島大学 ヘルスパイオサイエンス 研究部・准教授	
	異所性脂肪蓄積機構とマイオスタチンによる脂肪細胞肥大化制御機構の解明	平成23年度～平成24年度	土田 邦博	藤田保健衛生大学・総合 医学研究所 教授	

## 【各研究項目の連携状況】

各グループがターゲットとしている摂食や脂肪蓄積に関連する因子は、他のグループが扱っている因子と密接に関連していることが多い。そのため中間評価の時期までもに研究者間で活発な情報交換や共同研究が行われている。A01とA02領域間での共同研究も活発に行われている。

①寒川は、計画研究班の児島（A01）、中里（A02）らと連携をとりながら、新規制御因子の探索研究を推進している。また、公募研究の伊達（A01）と共同研究を進め、既知の因子ではあるが新たな機能として脂肪蓄積制御に関わることを明らかにし、遺伝子改変動物の作製を含め機能解析を進めている。

②児島は、寒川（A01）と新規生理活性ペプチドの探索およびその機能解析の研究において共同研究を行っている。アッセイ方法の検討や構造解析などでディスカッションを行い、その成果の一部はいくつかの論文発表の形で行われている。

③塩田は、これまでに箕越（A01）らと絶食後の高脂肪食または高炭水化物食の食餌嗜好性調節機構について、免疫組織学的なアプローチで解析を行っている。またオレキシンノックアウトマウスを用いて、オレキシンとスクロースの嗜好性について解析し、オレキシンは満腹感の閾値を変化させることを報告している。また中里（A02）らとNERPに関する研究を行っており、免疫染色学的なアプローチによって、膵β細胞に存在していること、NERP-2がオレキシンと共存し摂食調節を行っていることや消化管にある粘膜下神経叢や筋間神経叢に局在していることを報告した。さらに摂食調節ペプチドである神経ペプチドWについて、分布局在および摂食調節メカニズムについて解析し報告した。

④箕越は、以下の共同研究を実施している。計画研究班の塩田（A01）とは「視床下部 AMPK の組織学的解析」を、公募研究班の前島（A01）とは「CRH ニューロンにおける細胞質内カルシウム動態」を、公募研究班の北村（A02）とは「視床下部による Sirt1 の摂食調節機構」で共同研究を実施している。他に山縣（A01）、菅波（A02）とも共同研究を行っている。

⑤中里は、領域代表者の寒川（A01）と連携して、ペプチドに応答する細胞の同定やペプチドの下流シグナル解析を共同で行っている。また計画研究班の塩田（A01）と公募研究班の影山（A01）と連携して、消化管及び迷走神経節の発現蛋白解析および細胞単離技術の開発を実施している。

⑥小川は、公募研究班の北村（A01）とPGC1α/b/c 遺伝子欠損マウスのエネルギー消費と日内変動解析共同研究を行っている。また、公募研究班の阪上（A02）と脂肪組織や脂肪細胞のサイズ変化について共同研究を行っている。

⑦細田は、GPR40などのGPCRの抗体作製において寒川（A01）と共同研究を行っている。

⑧公募班の斎藤は、児島（A01）、中里（A02）とともに“実験医学増刊号「代謝・内分泌 ネットワークと医薬応用」”の企画と編集を行った。また浮穴（A01）とは同じ研究科に所属しており、BRS3の海洋ゲノムに由来するリガンド精製について緊密な議論を展開中である。

⑨山縣はAMPキナーゼノックダウン細胞作製に関する共同研究を箕越（A01）と行っている。

⑩伊達はマクロファージにおけるグアニリン/GC-Cカスケードの同定およびマクロファージにより産生される肥満制御に関与する新規液性因子の同定について、寒川（A01）と共同研究を行っている。

⑪公募研究班の菅波は、計画研究班の箕越（A01）と中枢レプチンシグナルと末梢の炎症制御との関連について共同研究を行っている。

⑫公募研究班の阪上は、ラット・マウスの解析において、計画研究班の小川（A02）、北村（A01）、公募研究班の志内（A01）と共同研究を行っている。

## 9. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）

①寒川：主に新規ペプチドの探索及び機能解析研究に必要な消耗品の購入に使用した。また、非常勤研究者、研究補助者を雇用し、研究の効率的な推進に努めた。

②児島：機器購入にあたって、凍結乾燥機は組織から抽出したペプチドサンプルを処理するために購入した。またフレンチプレスは培養細胞や大腸菌などを効率よく破碎して、ペプチドやタンパク質画分を回収するのに用いる。これらの機器は週1回平均で、1回24時間くらい使用している。

③塩田：遺伝子改変動物を維持するために実験支援者を雇用した。また摂食調節に関わるペプチド抗体を種々購入した。

④箕越：マイクロウェーブアプリケーションは、脳組織固定装置であり AMPK 活性の死後変化を防ぐために購入した。また、小動物エネルギー代謝測定システム（運動量測定用の活動量センサーコントローラー及び活動量センサーを含む）を2ライン増設した。これにより、合計8匹のマウスのエネルギー代謝を同時に測定することが可能となった。また、脳内タンパク質の mRNA 量の変化を定量的に解析するため、リアルタイム PCR 装置を購入した。また、脳内神経伝達物質を測定するための専用 HPLC に、オートサンプリングインジェクタを設置した。これにより、多量のサンプルを迅速に測定することが可能となった。以上の装置は、当研究課題のためにほぼ毎日使用している。

⑤片桐：迷走神経を直接電気刺激を行うため、モジュール型神経刺激装置を購入した。これを用いてラットにおいて *in vivo* で迷走神経刺激によるインスリン分泌や基礎代謝の変化などを測定し、代謝変化をリアルタイムに検討することに常時使用している。

⑥脇（山内）：研究費は主として研究遂行のための消耗品購入、及び情報収集・成果発表のための旅費として用いられた

⑦中里：マウス呼吸代謝測定用回転ケージは、肥満動物及び遺伝子組換え動物のエネルギー代謝を自発運動が可能な状態で長期間観察すると同時に、薬剤投与による急性期および長期的なエネルギー代謝変化を測定するために導入した。マウスのエネルギー代謝は環境の変化やストレスで容易に変化するため、測定環境での長期飼育が可能な本機の導入が不可欠であった。毎月3週間連続で使用している。研究費の使用については、新たな機器の購入を制限し、当講座が所有する機器をできるだけ活用した。研究費を有効的に活用することにより、十分な研究成果が得られた。

⑧清水：Real-time PCR システムを遺伝子発現の定量的解析目的にて購入し、この機器を用いて Real-time PCR を行い、遺伝子改変動物における各臓器における各種遺伝子発現調節因子の発現に関するデータを収集している。具体的には週2回以上、1回数時間以上使用している。

⑨船橋：エンドパットは血管内皮機能を測定するために購入した。臨床研究として簡易測定装置による内臓脂肪測定、全身血管エコーによるプラーク評価、アディポサイトカインなどの脂肪細胞と血管機能に関連する測定、内臓脂肪を減少し血管を守るための指導を行っており、その一環として血管内皮機能を測定している。受託飼育はアディポネクチンノックアウトマウスと他の遺伝子改変マウスをかけあわせ、アディポネクチンの機能をさらに比較検討しようとして進めている。遺伝子改変マウスのクリーンアップと系の樹立までを受託している。

⑩小川：リアルタイム PCR システムはマウスの遺伝子発現の解析を行うために購入した。肝臓の脂肪合成系遺伝子発現や骨格筋の脂肪蓄積制御関連の遺伝子発現解析のため、1回3-4時間、週に3-4回以上使用している。トレッドミル装置はマウスに運動を負荷し、運動による代謝変化や遺伝子発現変化を解析するために購入した。一日に5-6時間、年間40日以上使用している。小型回転式マイクローム装置は遺伝子改変動物の組織学的検討を行うために購入し、本装置を用いて年間100検体以上の組織切片の作成を行っている。

⑪細田：主にリアルタイム PCR などの分子生物学的実験の試薬などの消耗品、及び動物飼育費に使用した。

## 10. 今後の研究領域の推進方策

本研究領域の今後の推進方策だが、個々のグループでの問題解決とともに、さらに活発な領域内での共同研究やディスカッションを通じて、研究を進めていくことが必要である。以下、各研究グループでの今後の取り組みをあげていく。

計画研究では、

- ①寒川：新規制御因子の探索について、新たな探索法の確立、新規因子の探索を継続する。また、同定している新規制御因子候補についての構造解析・機能解析を進める。既知ペプチド因子についても疾患モデルや遺伝子改変動物を用いて、新たな機能を解明していくとともに、臨床的意義について検討を進める。
- ②児島：発見した新規のショウジョウバエ生理活性ペプチドについては脂肪組織に対する機能解析を進めるとともに、哺乳類でのホモログを検索する。さらにいくつかの摂食調節関連や脂肪組織関連のオーファン受容体について、その内因性リガンド探索を継続していく。
- ③塩田：特異性の高い抗 GALP 抗体を作製し、これまで得られた局在を GALP、アラリンあるいは両方に区別しながら、GALP およびアラリンニューロンの詳細なマッピングを行う。さらに抗神経ペプチド W (NPW) 抗体を新調し、マウスにおける NPW ニューロンのマッピングを行う。
- ④箕越：室傍核 CRH ニューロンが食餌嗜好性を調節することが明らかになったので、その分子機構を、遺伝子改変動物を用いて明らかにする。また、肥満動物における調節機構の異常を調べる。さらに、視床下部以外の脳領域における脂肪酸代謝（特に脂肪酸酸化）の意義を調べる。
- ⑤片桐：これまでに見出された候補分子について、アデノウイルスによる遺伝子導入やノックダウン、膵β細胞特異的なノックアウトマウスの作製などを行い、個々の候補分子が実際に糖代謝やエネルギー代謝に及ぼす影響を個体レベルで詳細に検討を行い、その役割や分子機序の解明につなげる。
- ⑥脇（山内）：肥満における Ad 低下の原因転写因子 *Debl* の病態生理的意義の解明、ヒストンアセチル化酵素 CBP による転写・エピゲノム制御、高活性型アディポネクチン低下の脂肪蓄積における意義の解明に向けて、研究を継続・遂行する。
- ⑦中里：消化管ペプチドの分泌調節機序を、単離ペプチド産生細胞を用いて細胞生理学的に解析し、ペプチドの情報伝達と分泌の関係を検証する。新規ペプチドの機能解析を通じて、摂食異常やインスリン分泌不全との関連を検証する。本研究を通じて、肥満の発症および進行に関する分子基盤を確立する。
- ⑧清水：ネスファチン/ヌクレオペンディン-2 (NUCB2) の中枢及び末梢組織における生理学的意義と同蛋白質並びにネスファチン-1 を介した液性・神経性情報伝達機構を明らかにするとともに、その制御機構の乱れが果たす肥満症の発症・病態への関与につき解析を進め、肥満症の成因・病態の一端を解明する。
- ⑨船橋：血管評価、内臓脂肪測定、採血、指導を一括した組織を院内に樹立することができた。これをベースにしてアディポネクチンの生物学的特性を含めた基礎研究を加え、現時点では予測し得ない動脈硬化危険群の抽出法を確立し内臓脂肪を減らす効率よい予防医学法を確固としたものにする。
- ⑩小川：PGC1α b/c について、ヒト骨格筋での発現量や遺伝子多型とインスリン感受性や脂肪蓄積等を検討し、その病態的意義を明らかとする。また脂肪組織のインスリン抵抗性が肝臓や骨格筋への脂肪蓄積とインスリン抵抗性を促す機構を解明するため新たなモデル動物の作製とその病態解析を行う。
- ⑪細田：レプチン欠損ラットを用いて膵臓β細胞を中心にレプチンの抗脂肪蓄積作用及び抗脂肪毒性作用の解明を行う。レプチン中枢におけるレプチン抵抗性の分子機構の解明を高脂肪食負荷 LepTg マウスを用いて行う。

公募研究では、

- ①浮穴：高脂肪食摂取及び肥満モデル動物での新規遺伝子の発現解析を行う。
- ②斎藤：BRS3 の新規リガンド、更にオーファン CART 受容体を同定する。
- ③和田：ACAM ノックアウトマウスを作出したので、高脂肪食で飼育して脂肪蓄積について検討する。
- ④伊達：グアニリン・GC-C ダブルトランスジェニックの解析を行う。
- ⑤長南：遺伝的肥満と食餌誘導性肥満ラットの CoA プールの相違を解析する。
- ⑥中川：分子レベルでの新規な遺伝子発現調節を解明するとともに個体レベルでの代謝産物の動態を解析する。
- ⑦南野：脂肪組織の脳由来栄養因子の肥満に対する役割の機序を解明する。
- ⑧井上順：Bcl11b Tg マウスの摂食量や脂肪蓄積を解析する。

- ⑨亀井：今年度までの観察結果の詳細な分子機序の解析を行なう。
- ⑩井上啓：中枢性の肝脂肪合成抑制作用のメカニズムと重要性を解明する。
- ⑪岩倉：グレリン細胞で発現の高い遺伝子を中心に機能解析を行う。
- ⑫錦見：完成した遺伝子改変マウスでの糖・脂質代謝の評価、炎症との関連を評価する。
- ⑬中畑：Tg マウスを用いて NAD<sup>+</sup>と脂肪蓄積の関連性を解明する。
- ⑭志内：骨格筋の脂肪蓄積機構と、中枢と末梢との関連に焦点を当てて推進する。
- ⑮山縣：Cd36 や CIDEA の発現が低下する分子メカニズムを解明する。
- ⑯前島：オキシトシンが肥満症治療に有効であるかどうか検討する。
- ⑰豊島：IBCAP の基礎基盤を確立し、食欲脂肪蓄積制御の新因子となり得るか検討する。
- ⑱種子島：摂食変調の分子機序の一端を解明し、痩せの病態を解明する。
- ⑲北村：作製した遺伝子改変動物の表現型解析を推進する。
- ⑳高柳：幼若期ストレスによるエネルギー代謝調節回路変容の解析を行う。
- ㉑船戸：Flox マウスとウイルスベクターを組み合わせた研究を推進する。
- ㉒千田：マイオスタチンによる組織間クロストークの解析を行う。
- ㉓菅波：MC4R 欠損マウスを用いて肝異所性脂肪蓄積の分子機構を検討する。
- ㉔増谷：TBP-2 によるエネルギー代謝制御機構の解明と、脂肪蓄積制御のための低分子化合物のスクリーニングを行う。
- ㉕野口：ヒト iPS 細胞を用いた肥満・脂肪萎縮症研究を推進する。
- ㉖海老原：糖脂質代謝における種差をラットモデルを用いて検討する。
- ㉗阪上：小分子化合物などの創薬や医療への応用展開に発展させる。
- ㉘土田：モデル動物と質量分析解析の駆使による脂肪蓄積病態の解析を行う。

## 1 1. 総括班評価者による評価の状況

### 松澤 佑次（一般財団法人 住友病院 院長）

本学術領域では食欲と脂肪蓄積制御の分子機構を解明するとともに、その制御機構の破綻がいわゆる生活習慣病の発症にどうかかわるかを、広い分野の多数の基礎、臨床研究者を擁して明らかにしていくことが目的と思われる。それぞれの研究者の各個研究は標準以上で、計画通り進捗しているように思うが、脂肪蓄積とその制御の破綻が起こす種々の病態のメカニズムにどのようなコンセプトで迫っていくのか、もう少し各施設の相互関連を示し、本研空グループの最終目標を明確にしてほしい。例えば脂肪蓄積といっても、アディポミクス、アディポサイエンスでは脂肪細胞に重点を置き、内臓脂肪に代表される皮下脂肪と非皮下脂肪の役割を比較しながら脂肪細胞機能機能の解明とその機能破綻に注目してきたが、本領域で異所性脂肪と称して、非脂肪細胞への脂質蓄積もテーマに挙がっているが、この脂肪蓄積がもたらす病態への意義は本来脂肪蓄積が生理機能である脂肪細胞の関与とは全く質の異なるものであることから、病態との関与の解明には新しい作業仮説が必要であろう。

### 春日 雅人（独立行政法人国立国際医療研究センター 総長）

A01, A02 の2領域が一体となり、また計画班員と公募班員がよく情報交換を行いながら活発に研究を進めている印象を持つ。班会議においても、発表に対して多くの班員から活発な質問が出され、現時点では2~3年後に複数の重要な成果が得られるのではないかと期待できる。平成24年の秋には国際シンポジウムを共催する予定であり、これも若い班員にとって良い刺激を受ける格好の場となることが期待される。以上、現時点では非常に順調にこの新学術領域は滑り出していると評価する。

### 中尾 一和（京都大学大学院 医学研究科 教授）

肥満は「脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態」と定義されるが、過食や運動不足を主因とした肥満の世界的な増加の中で、我が国を含む東アジアでは、肥満の程度は軽症でも肥満症やメタボリックシンドロームの患者数の増加が認められている。欧米に比較して相対的には軽症の肥満の段階で、「食欲と脂肪蓄積の制御」に関する新学術領域がスタートできた意義は、医学上のみならず社会的意義も大きい。

新学術領域「食欲と脂肪蓄積の制御と破綻の分子基盤の解明」は、寒川賢治代表の下に A01「食欲と脂肪蓄積の制御における分子基盤の解明と新規関連因子の探索」A02「食欲と脂肪蓄積の制御の破綻における分子基盤の解明」の2班が編成されており、11人の計画班員、28人の公募班員より成る。基礎研究から臨床医学研究まで、研究手法の異なる我が国の関連研究領域の野心的な若手研究者を中心とした構成であり、「新規関連因子の探索」や「食欲と脂肪蓄積の制御と破綻」に関する基礎及び臨床医学研究の発展と関連領域の次世代研究者の育成が大いに期待できる。

これまで継続してきた班員各自の研究の進展に加えて、班員が連携した共同研究の発展が期待できる条件が整ってきている。