

機関番号：82610

研究種目：学術創成

研究期間：2006～2010

課題番号：18GS0317

研究課題名（和文） 個体レベルにおけるインスリンシグナル伝達ネットワークとその統合

研究課題名（英文） Insulin signaling in organs and its integration in mice

研究代表者

春日 雅人 (KASUGA MASATO)

国立国際医療研究センター・研究所・所長

研究者番号：50161047

研究成果の概要（和文）：インスリン作用の伝達に重要な分子を臓器特異的に欠損したマウスを作製して、各臓器におけるインスリン作用を明らかにした。同時にこれらのマウスは、臓器間シグナルクロストークの存在を明らかにした。すなわち、例えば脳におけるインスリンシグナルが神経系を介して肝臓に伝達され、肝臓における糖産生を抑制していること等を見い出した。このように個体レベルでは、臓器と臓器間のシグナルによって、その恒常性が巧妙に維持・制御されていることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We revealed organ-specific insulin signaling by generating mice lacking a fundamental molecule for insulin signaling in an organ-specific manner. These mice also revealed signals used to communicate between organs. For example, we found insulin action in the brain inhibited hepatic glucose production via the nervous system. Thus, homeostasis in a whole body is regulated ingeniously by signals used to communicate within organs and between organs.

交付決定額

（金額単位：円）

|        | 直接経費        | 間接経費        | 合計          |
|--------|-------------|-------------|-------------|
| 2006年度 | 104,000,000 | 31,200,000  | 135,200,000 |
| 2007年度 | 85,500,000  | 25,650,000  | 111,150,000 |
| 2008年度 | 81,500,000  | 24,450,000  | 105,950,000 |
| 2009年度 | 81,500,000  | 24,450,000  | 105,950,000 |
| 2010年度 | 81,500,000  | 24,450,000  | 105,950,000 |
| 総計     | 434,000,000 | 130,200,000 | 564,200,000 |

研究分野：糖尿病・代謝学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：糖尿病，インスリン抵抗性，臓器間シグナル伝達

## 1. 研究開始当初の背景

生命現象をシグナル伝達の観点から細胞レベルで明らかにしようとする研究分野は近年めざましい進歩をみたが、個体レベルで臓器ならびに臓器間のシグナル伝達を明らかにする研究分野はほとんど省みられていない。そこでそのような創造的・革新的学問領域を創成する。

## 2. 研究の目的

インスリンシグナル系をそのモデルとして、臓器におけるシグナルならびに臓器間シグナルを明らかにし、個体レベルで臓器におけるシグナルと臓器間シグナルがどのように統合され、個体の恒常性が維持・制御されているかを明らかにする。

## 3. 研究の方法

インスリン作用を伝達する重要な分子で他のアイソフォームが存在しない PDK1 遺伝子

を Cre-loxP の系を用いて、臓器（肝臓、筋肉、膵β細胞、脳）特異的に欠損したマウスを作製する。臓器特異的プロモーターを用いて、興味ある遺伝子を臓器特異的に発現したトランスジェニックマウスを作製する。これらのマウスの表現型を解析する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 各臓器におけるインスリンシグナル伝達系の役割

PDK1 は PI3 キナーゼの直下で働き Akt をリン酸化してシグナルを下流に伝達するセリン・スレオニンキナーゼであり、インスリンシグナル伝達系の基本を構成する重要な分子である。また、インスリンシグナル伝達系の基本を構成する他の分子と異なり、isoform の存在は知られていない。従って PDK1 遺伝子を欠損すればインスリンシグナルは遮断されると考えられる。そこで我々は Cre-loxP の系を用いて、臓器特異的 PDK1 欠損マウスを作製し、以下の新たな知見を得た。

①肝臓・・・Alb-Cre マウスと交配して得られた肝臓特異的 PDK1 欠損マウスは、耐糖能異常とインスリン抵抗性を呈し、肝臓におけるインスリンシグナルは血糖調節に重要な役割を果たしていることを明らかにした(発表論文④)。

②心筋・・・MCK (Muscle Creatin Kinase) のプロモーターを用いて Cre を発現したマウスとの交配では、心筋の PDK1 が生下時より欠損しており、心筋細胞のサイズが減少しマウスは心不全により生後 8 週以内に全例死亡した。従って、少なくとも生下時から幼小期にかけて、インスリンシグナルは心筋サイズの制御に関して重要な役割を果たしている可能性が高いことを明らかにした。

③骨格筋・・・HSA (Human Skelatal Actin) のプロモーターを用いて Cre を発現したマウスと交配することにより、心筋では発現が低下していないが骨格筋では PDK1 の発現が 80% 以上低下しているマウスを得た。しかしながら、このマウスの骨格筋では、PDK1 の直下で働く Akt の活性は正常であった。すなわち骨格筋では PDK1 の活性が大幅に低下しても下流にインスリンシグナルが伝達される可能性が高く、骨格筋におけるインスリン抵抗性のメカニズムを考察する上で重要な知見と考えられた。

④脂肪細胞・・・aP2 のプロモーターを用いて Cre を発現した 2 種類のマウスと交配したが一定の安定した成績は得られなかった。現在、アディポネクチンのプロモーターを用いて Cre を発現したマウスと交配中であり、安定した表現型を呈するマウスが得られることが期待される。

⑤膵β細胞・・・RIP (Rat insulin promoter) を用いて Cre を発現したマウスと交配して得られた膵β細胞特異的 PDK1 欠損マウスでは膵β細胞の数とサイズの両者が減少し、高血糖となり生後 25 週以内に死亡することを明らかにした。(発表論文④)。従って少なくとも、生下時から幼小期にかけて、インスリンシグナルは膵β細胞の数とサイズの制御において重要な役割を果たしていると考えられる。インスリンシグナル伝達系において PDK1 の下流に存在する FoxO1 ならびに TSC2 について FoxO1 の全身ヘテロ欠損マウスあるいは膵β細胞特異的 TSC2 欠損マウスと交配した結果から、少なくとも生下時から幼小期の膵β細胞においては、インスリンシグナルは Akt の下流で FoxO1 と TSC2/mTOR に分岐しており、前者は膵β細胞の数、後者はそのサイズを主に制御していると考えられた。(発表論文⑧)

⑥脳・・・視床下部には、食欲に関与する 2 種類のニューロン、POMC ニューロンと AGRP ニューロンが存在する。POMC ニューロンは摂食抑制ペプチド POMC/CART を発現し、AGRP ニューロンは摂食亢進ペプチド AGRP/NPY を発現している。POMC のプロモーターを用いて Cre を発現したマウスならびに AGRP のプロモーターを用いて Cre を発現したマウスと交配することにより、POMC ニューロン特異的 PDK1 欠損マウスならびに AGRP ニューロン特異的 PDK1 欠損マウスを得た。前者は摂食亢進、肥満を(発表論文⑥)後者は摂食低下、体重減少を呈した(発表論文⑤)。これらのマウスでは、それぞれのニューロンの数やサイズには変化を認めなかったため、これらのニューロンの機能低下によって表現型が生じたと考えられ、インスリンシグナルが POMC ニューロンならびに AGRP ニューロンの機能維持に重要な働きをしている可能性が高いと考えられた。

##### (2) 臓器間シグナルクロストークとインスリンシグナリング

臓器特異的遺伝子改変マウスの作製が可能になり、これらの動物の存在は臓器間シグナルクロストークの存在を明らかにした。

##### ①脳におけるインスリンシグナルが肝臓における糖新生を制御する

我々は肝臓特異的 Stat3 欠損マウスを作製し、その表現型を解析した結果、意外なことに Stat3 が肝臓における糖新生系酵素の抑制に関与していることを見出した (Nature Medicine 2004)。その後この肝 Stat3 の活性化が肝臓へのインスリンの直接作用ではなく、脳のインスリン受容体ならびに肝臓の IL-6 を介するシグナルによって生じること

を見出した(発表論文③)。すなわち、脳から肝臓へという臓器間シグナルが存在すると考えられ、その後の解析によりこれが迷走神経ならびに肝臓のクッパー細胞を介するという予備的な成績を得ている。

②脂肪組織における酸化ストレスが膵β細胞の機能を制御する

我々は脂肪細胞特異的 KLF15 発現マウスでは膵β細胞からのインスリン分泌が亢進していることを見出した。そのメカニズムについて解析した所、脂肪細胞における SCD1 の発現が低下しそのため脂肪組織における酸化ストレスが低下し、膵β細胞からのインスリン分泌が亢進していると考えられた。この仮説は脂肪細胞特異的 SCD1 発現マウスと交配して脂肪細胞における SCD1 の発現量を戻すと、脂肪細胞における酸化ストレスが増加し膵β細胞からのインスリン分泌能が低下するという成績からも支持された(発表論文②)。すなわち、脂肪組織から膵β細胞へという臓器間シグナルが存在すると考えられ、これが血中の酸化ストレス(ROS)を介して伝達されている可能性が高い。肥満により脂肪細胞における KLF15 の発現が低下することを考慮すると、肥満に伴う膵β細胞不全にこの臓器間シグナルが関与している可能性が存在する。

③脂肪細胞から分泌される MCP-1 は肝臓におけるインスリン抵抗性を制御する

我々はケモカインの一種である MCP-1 がアディポカインであり肥満におけるインスリン抵抗性の発症に関与していることを見出した(発表論文④)。その後マウスに MCP-1 を持続注入して血中の MCP-1 濃度を肥満で認められるのと同程度に 14 日間保つと、グルコースクランプ法により肝臓におけるインスリン抵抗性が認められた(発表論文⑤)。従って、MCP-1 を介する脂肪から肝臓へという臓器間シグナルが存在し、これが肥満に伴うインスリン抵抗性の発症に関与していると考えられた。

④骨格筋から分泌される HB-EGF は骨格筋におけるインスリン感受性を制御する。

我々は HB-EGF 遺伝子の発現が運動後に骨格筋で上昇していることを見出した。そこで HB-EGF を骨格筋に発現するトランスジェニックマウスを作製し、これらのマウスではインスリン感受性が亢進することを見出した。これらのトランスジェニックマウスの骨格筋では Akt の活性が亢進しており、これは HB-EGF がその受容体(ErbB4)に結合したためと考えられた(発表論文⑥)。従って HB-EGF を介する骨格筋から骨格筋へというシグナルの存在が示唆され、この系が運動によるインスリン抵抗性の改善に関与している可能性が考えられた。

(3) その他の新発見

①我々は高脂肪食負荷による脂肪細胞肥大化の key molecule として Dok1 を同定した(発表論文⑦)。すなわち、インスリンが Dok1 をチロシンリン酸化することにより高脂肪食負荷時の脂肪細胞の肥大化とそれによるインスリン抵抗性が生じると考えられた。

②我々は脂肪細胞特異的蛋白 FSP27 が脂肪滴の表面に局在しており、脂肪滴の肥大化に必要なことを見出した(発表論文⑧)。我々の作製した FSP27 欠損マウスでは脂肪細胞の脂肪滴が小さく脂肪重量が減少していたが、同様の表現型が partial lipodystrophy の患者さんの脂肪萎縮部分でも見い出され、FSP27 はヒトでも同様の働きをしていることが確認された。

③我々は膵β細胞においてもインスリンシグナル伝達系が重要な働きをしていることを明らかにしてきたが、膵β細胞においてこのインスリンシグナルが障害されると ER ストレスが生じ C/EBPβ が貯溜する。我々は膵β細胞特異的 C/EBPβ 発現マウスならびに欠損マウスを作製しその表現型を解析した結果、C/EBPβ は GRP78 のプロモーター領域に結合し ATF6 依存性 GRP78 の転写を阻害することを見出した(発表論文⑨)。すなわち膵β細胞では C/EBPβ が貯溜するとシャペロンである GRP78 の発現が低下し、そのため ER ストレスに対する感受性が亢進すると考えられた。

④我々は肝臓において転写共役因子 CITED2 が GCN5 と結合することにより、GCN5 による PGC-1α のアセチル化を阻害し糖新生系酵素の発現を上昇させることならびにインスリンがこの CITED2 と GCN5 の結合を阻害することを見出した(発表論文⑩)。これはインスリンによる肝糖新生抑制の新しい制御機序を見出したのみならず、肥満動物の肝臓において CITED2 の発現が上昇していることを考慮すると肥満における肝糖新生上昇のメカニズムを解明した成績として注目される。

## 5. 主な論文等

[雑誌論文] (計 33 件)

- ① Sakai M., Matsumoto M., Tsujimura T., Cao Y., Noguchi T., Inagaki K., Inoue H., Hosooka T., Takazawa K., Kido Y., Yasuda K., Hiramatsu R., Matsuki Y., Kasuga M. CITED2 links hormonal signaling to PGC-1α acetylation in regulation of gluconeogenesis. Nature Med. in press. (2012)
- ② Nagare T, Sakaue H, Matsumoto M., Cao Y, Inagaki K, Sakai M, Takashima Y, Nakamura K, Mori T, Okada Y, Matsuki Y, Watanabe E, Ikeda K,

- Taguchi R, Kamimura N, Ohta S, Hiramatsu R, Kasuga M. 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 )
- ③ Koyanagi M., Asahara S., Matsuda T., Hashimoto N., Shigeyama Y., Shibutani Y., Kannno A., Fuchita M., Mikami T., Hosooka T., Inoue H., Matsumoto M., Koike M., Uchiyama Y., Noda T., Seino S., Kasuga M., Kido Y., Ablation of TSC2 enhances insulin secretion by increasing the number of mitochondria through activation of mTORC1. *PLoS ONE* (2011)
- ④ Li S., Ogawa W., Emi A., Hayashi K., Senga Y., Nomura K., Hara K., Yu D., Kasuga M. Role of S6K1 in regulation of SREBP1c expression in the liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2011)
- ⑤ Cao Y, Nakata M, Okamoto S, Takano E, Yada T, Minokoshi Y, Hirata Y, Nakajima K, Iskandar K, Hayashi Y, Ogawa W., Barsh G S., Hosoda H, Kangawa K, Itoh H, Noda T, Kasuga M., J Nakae. PDK1-Foxo1 in Agouti-related peptide neurons regulates energy homeostasis by modulating food intake and energy expenditure. *PLoS ONE.* 6:e18324 (2011)
- ⑥ Iskandar K, Cao Y, Hayashi Y, Nakata M, Takano E, Yada T, Zhang C, Ogawa W, Oki M, Chua S Jr, Itoh H, Noda T, Kasuga M. Nakae J. PDK1/FoxO1 pathway in POMC neurons regulates pomc expression and food intake. *Am.J.Physiol.Endocrino. Metab.* 298:E787-798(2010)
- ⑦ Takashima M, Ogawa W., Hayashi K, Inoue H., Kinoshita S, Okamoto Y, Sakaue H, Wataoka Y, Emi A, Senga Y, Matsuki Y, Watanabe E, Hiramatsu R, Kasuga M. Role of KLF15 in regulation of hepatic gluconeogenesis and metformin action. *Diabetes* 59:1608-1615. (2010)
- ⑧ Kawaguchi T., Tamori Y., Kanda H., Yoshikawa M., Tateya S., Nishino N., Kasuga M. The t-SNAREs syntaxin4 and SNAP23 but not v-SNARE VAMP2 are indispensable to tether GLUT4 vesicles at the plasma membrane in adipocyte. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391:1336-1341 (2010)
- ⑨ Tateya S, Tamori Y., Kawaguchi T, Kanda H, Kasuga M. An increase in the circulating concentration of monocyte chemoattractant protein-1 elicits systemic insulin resistance irrespective of adipose tissue inflammation in mice. *Endocrinology* 151:971-979 (2010)
- ⑩ Matsuda T, Kido Y., Asahara S, Kaisho T, Tanaka T, Hashimoto N, Shigeyama Y, Takeda A, Inoue T, Shibutani Y, Koyanagi M, Hosooka T, Matsumoto M., Inoue H., Uchida T, Koike M, Uchiyama Y, Akira S, Kasuga M. Ablation of C/EBP $\beta$  alleviates ER stress and pancreatic  $\beta$  cell failure through induction of GRP78. *J. Clin. Invest.* 120: 115-126. (2010)
- ⑪ Ito K, Akazawa H, Tamagawa M, Furukawa K, Ogawa W., Yasuda N, Kudo Y, Liao CH, Yamamoto R, Sato T, Molkenstin JD, Kasuga M., Noda T, Nakaya H, Komuro I. PDK1 coordinates survival pathways and beta-adrenergic response in the heart. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106:8689-8694 (2009)
- ⑫ Fukatsu Y., Noguchi T., Hosooka T., Ogura T., Kotani K., Abe T., Shibakusa T., Inoue K., Sakai M., Tobimatsu K., Inagaki K., Yoshioka T., Matsuo M., Nakae J., Matsuki Y., Hiramatsu R., Kaku K., Okamura H., Fushiki T., and Kasuga M. Muscle-specific overexpression of heparin-binding EGF-like growth factor increases peripheral glucose disposal and insulin sensitivity. *Endocrinology* 150:2683-2691 (2009)
- ⑬ Nagare T, Sakaue H., Takashima M., Takahashi K., Gomi H., Matsuki Y., Watanabe E., Hiramatsu R., Ogawa W., Kasuga M. The Krüppel-like factor KLF15 inhibits transcription of the adrenomedullin gene in adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 379: 98-103 (2009)
- ⑭ Tobimatsu K., Noguchi T., Hosooka T., Sakai M., Inagaki K., Matsuki Y., Hiramatsu R. and Kasuga M. Overexpression of the transcriptional coregulator Cited2 protects against glucocorticoid-induced atrophy of

- C2C12 myotubes.  
Biochem.Biophys.Res.Commun.  
378:399-403 (2009)
- ⑮ Ogawa W., Kasuga M. Fat stress and liver resistance Science 322: 1483-1484 (2008)
- ⑯ Nishino, N., Tamori, Y., Tateya, S., Kawaguchi, T., Shibakusa, T., Mizunoya, W., Inoue, K., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Matsuki, Y., Hiramatsu, R., Masubuchi, S., Omachi, A., Kimura, K., Saito, M., Amo, T., Ohta, S., Yamaguchi, T., Osumi, T., Cheng, J., Fujimoto, T., Nakao, H., Nakao, K., Aiba, A., Okamura, H., Fushiki, T., and Kasuga, M. FSP27 contributes to efficient energy storage in murine white adipocytes by promoting the formation of unilocular lipid droplets. J.Clin.Invest.118:2808-2821. (2008)
- ⑰ Nakamura K., Sakaue H., Nishizawa A., Matsuki Y., Gomi H., Watanabe E., Hiramatsu R., Tamori-Adachi M., Kitajima S., Noda T., Ogawa W., Kasuga M. PDK1 regulates cell proliferation and cell cycle progression through control of cyclin D1 and p27Kip1 expression. J. Biol. Chem. 283:17702-17711(2008)
- ⑱ Shigeyama Y., Kobayashi T., Kido Y., Hashimoto N., Asahara S., Matsuda T., Takeda A., Inoue T., Shibutani Y., Koyanagi M., Uchida T., Inoue M., Hino O., Kasuga M., Noda T. Biphasic response of pancreatic beta-cell mass to ablation of tuberous sclerosis complex 2 in mice. Mol.Cell Biol. 28: 2971-2979 (2008)
- ⑲ Hosooka, T., Noguchi, T., Kotani, K., Nakamura, T., Sakaue, H., Inoue, H., Ogawa, W., Tobimatsu, K., Takazawa, K., Sakai, M., Matsuki, Y., Hiramatsu, R., Yasuda, T., Lazar, MA., Yamanashi, Y., and Kasuga, M. Dok1 mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and obesity through modulation of PPAR- $\gamma$  phosphorylation. Nature Med. 14:188-193. (2008)
- ⑳ Sakai T., Sakaue, H., Nakamura T., Okada M., Matsuki Y., Watanabe E., Hiramatsu R., Nakayama K., Nakayama K. and Kasuga M. Skp2 controls adipocyte proliferation during the development of obesity. J. Biol. Chem. 282:2038-2046 (2007)
- ㉑ Okamoto Y., Ogawa W., Nishizawa A., Inoue H., Teshigawara K., Kinoshita S., Matsuki Y., Watanabe E., Hiramatsu R., Sakaue H., Noda T., Kasuga M. Restoration of glucokinase expression in the liver normalizes postprandial glucose disposal in mice with hepatic deficiency of PDK1. Diabetes. 25 : 1000-1009 (2007)
- ㉒ Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y., Kotani, K., Hiasa, K., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Miyachi, H., Maeda, S., Egashira, K and Kasuga, M. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. J. Clin. Invest. 116:1494-1505. (2006)
- ㉓ Inoue, H., Ogawa, W., Asakawa, A., Okamoto, Y., Nishizawa, A., Matsumoto, M., Teshigawara, K., Matsuki, Y., Watanabe, E., Hiramatsu, R., Notohara, K., Katayose, K., Okamura, H., Kahn, CR., Noda, T., Takeda, K., Akira, S., Inui, A and Kasuga, M. Role of hepatic STAT3 in brain insulin action on hepatic glucose production. Cell Met. 3:267-275. (2006)
- ㉔ Hashimoto, N., Kido, Y., Uchida, T., Asahara, S., Shigeyama, Y., Matsuda, T., Takeda, A., Tsuchihashi, D., Nishizawa, A., Ogawa, W., Fujimoto, Y., Okamura, H., Arden, KC., Herrera, PL., Noda, T and Kasuga, M. Ablation of PDK1 in pancreatic  $\beta$ -cells induces diabetes as a result of loss of  $\beta$ -cell mass. Nature Genet. 38:589-593. (2006)
- ㉕ Kasuga, M. Insulin resistance and pancreatic  $\beta$  cell failure. J. Clin. Invest. 116:1756-1760. (2006)
- [学会発表] (計 92 件)
- ① Sakai M., Matsumoto M., Kasuga M. “Cited2 regulates hepatic gluconeogenesis by controlling PGC-1 $\alpha$  Activity.” 11th International Symposium on Insulin Receptor and Insulin Action October 30,2010, Naples Italy
- ② Tateya S., Tamori Y., Kanda H., Kasuga M., “ MCP-1 can induce systemic insulin resistance in vivo without inflammation in adipose tissue.” Keystone Symposia, February 19-24, 2008, Banff, Alberta, Canada.
- ③ Fukatsu Y., Noguchi T., Ogura T., Hosooka T., Shibakusa T., Inoue K., Matsuki Y., Hiramatsu T., Kaku K.,

Fushiki T., Kasuga M. “Muscle-specific overexpression of heparin-binding EGF-like growth factor increases peripheral glucose disposal and insulin sensitivity.” The 67th Annual Meeting of the American Diabetes Association, June 22-26, 2007, Chicago, IL, U.S.A.

④Matsuda T, Kido Y, Hashimoto N, Asahara S, Shigeyama Y, Takeda A, Inoue T, Shibutani Y, Uchida T, Kasuga M. “Accumulation of C/EBP $\beta$  induces pancreatic  $\beta$  cell failure by reducing the endoplasmic reticulum function.” 67<sup>th</sup> Scientific Session of American Diabetes Association, June 22-26, 2007, Chicago, IL, U.S.A.

⑤Sigeeyama Y, Kido Y, Hashimoto N, Asahara S, Matsuda T, Takeda A, Inoue T, Shibutani Y, Uchida T, Noda T, Kasuga M. “Role of TSC2 in the regulation of pancreatic  $\beta$  cell mass.” 67<sup>th</sup> Scientific Session of American Diabetes Association June 22-26, 2007, Chicago, IL, U.S.A.

〔図書〕 (計 23 件)

①井上 啓, 小川 渉, 春日 雅人  
金原出版, 分子糖尿病学の進歩 2007  
2007 年 28-35

②細岡 哲也, 野口 哲也, 春日 雅人  
西村書店 糖尿病学 基礎と臨床  
2007 年 116-169

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 3 件)

名称: 高トリグリセリド血症の予防・治療剤、  
及びそのスクリーニング法  
発明者: 春日雅人, 小川渉, 松木泰,  
渡辺英二郎

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 出願番号 2006-279298

出願年月日: 2006 年 10 月 12 日

国内外の別: 国内

名称: 2 型糖尿病に対する感受性の判定方法  
発明者: 春日雅人, 小川渉, 大原毅,  
廣田勇二, 松木泰, 渡辺英二郎

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 出願番号 2006-106848

出願年月日: 2006 年 4 月 7 日

国内外の別: 国内

名称: 糖・脂質代謝能の改善剤およびその  
スクリーニング方法

発明者: 春日雅人, 阪上浩, 永禮智基,  
岡田裕子, 松木泰

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 出願番号 2006-103577

出願年月日: 2006 年 4 月 4 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

Nature Medicine に発表した論 (Hosooka, T., et al. 雑誌論文) について以下のメディアで報道された (2008 年 1 月 21 日)  
読売新聞 (大阪)  
日本経済新聞  
産経新聞 (大阪)  
神戸新聞

6. 研究組織

(1) 研究代表者

春日 雅人 (KASUGA MASATO)

国立国際医療研究センター・研究所・所長  
研究者番号: 50161047

(2) 研究分担者

小川 渉 (OGAWA WATARU)

神戸大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号: 40294219

木戸 良明 (KIDO YOSHIKI)

神戸大学・大学院保健学研究科・准教授  
研究者番号: 10335440

田守 義和 (TAMORI YOSHIKAZU)

神戸大学・大学院医学研究科・戦略的客員  
教授

研究者番号: 90379397

中江 淳 (JUN NAKAE)

慶應義塾大学・医学部・特任教授

研究者番号: 00344573

井上 啓 (HIROSHI INOUE)

金沢大学・フロンティアサイエンス機構・  
特任准教授

研究者番号: 50397832

松本 道宏 (MICHIMIRO MATSUMOTO)

国立国際医療研究センター・分子代謝制御  
研究部・部長

研究者番号: 90467663

野口 哲也

神戸大学・大学院医学研究科・助手

研究者番号: 10372640

(3) 連携研究者

無し