

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02863

研究課題名(和文) アディポネクチンのエクソソーム産生制御とFavineの血管・血栓制御機構の解明

研究課題名(英文) Regulatory mechanisms of exosome production by adiponectin and effect of favine on atherosclerosis and thrombus formation.

研究代表者

下村 伊一郎 (Shimomura, Iichiro)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60346145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：生理的なアディポネクチンは主にT-カドヘリンという細胞表面タンパクに特異的に働き、エクソソームという小胞の産生を促進することで、血管内皮の保護、骨格筋の再生や腎保護などに働き、また間葉系幹細胞を用いた心不全モデルの細胞治療効果を担うことがわかりました。また、血中遊離T-カドヘリンの存在を証明し、定量EIAを構築した。  
脂肪・血管分泌因子Favine欠損マウスはアポE欠損による動脈硬化が進行し、石灰化と血栓形成も認めました。Favine欠損マウス大動脈の遺伝子発現変化はヒトの不安定動脈硬化症の遺伝子発現変化と酷似することがわかりました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アディポネクチンの作用はこれまでアディポRという膜タンパクを介するAMPKの活性化作用等で説明されてきたが、T-カドヘリンが主要な結合タンパクであり、エクソソーム産生促進によって多様な生理作用が発揮されることが分かった。本成果はCOVID-19治療にも応用されつつある間葉系幹細胞治療にも応用できる。  
脂肪・血管分泌因子Favineは動脈硬化の予防治療に有用である可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We identified T-cadherin, a cell-surface membrane protein, as the specific receptor for native adiponectin. Adiponectin enhances exosome biogenesis and secretion from the cells expressing T-cadherin, and protects the endothelium, renal function, stimulates muscle regeneration. Cell therapy based on mesenchymal stem cells needs circulating adiponectin to secrete exosomes and exert therapeutic functions to heart failure models. T-cadherin circulates also as soluble forms and we developed a new EIA system.  
We also uncovered the importance of the Favine-regulated pathway in atherosclerosis.

研究分野：医歯薬学、内科系臨床医学、内分泌学

キーワード：アディポネクチン エクソソーム 幹細胞 セラミド カドヘリン Favine

## 1. 研究開始当初の背景

アディポネクチン (APN) は3、6、12、18量体以上の高分子多量体として脂肪細胞から多量に分泌され、血中濃度は極めて高い。多くの臨床研究より、高分子多量体が血中 APN の主要かつ活性分子種とされる。多量体 APN は、細胞膜上の T-cadヘリン (T-cad) への結合 (JBC 2017) により組織集積し臓器保護作用を発揮する。T-cad 欠損マウスでは、T-cad 発現臓器である心臓、血管、骨格筋への APN 集積は消失し (Endocrinology 2015)、この状態で APN による心・血管保護作用も消失することが、申請者ら (FASEB J 2017) を含め各種モデルで明らかにしてきた。

ヒト GWAS 解析で T-cad 遺伝子座は心血管疾患発症と関連し、またヒト血中 APN 濃度を最も強く規定する (Wu et al. Hum Mol Genet 2014)。一方、T-cad は脂質 GPI-アンカーに係留する膜蛋白で、かつ細胞内ドメインは有さず、如何にして APN が T-cad を介し多彩な臓器保護作用を発揮するかは不明のままであった。

Favine は脂肪および血管において発現する因子として申請者らが同定した (BBRC 2010)。これまでに脂肪細胞において脂肪細胞分化および脂肪合成を正に制御することを明らかとした (JBC2015) が、血管に関する機能はこれまで不明であった。

## 2. 研究の目的

申請者らは、APN が大動脈内皮細胞の表面かつ細胞内部にも存在することを示し (SciRep2014)、APN が T-cad と結合した後、共に Exo 生合成の場である多胞体 (multi vesicular body: MVB) に集積、APN が T-cad 依存的に Exo 生成・分泌を促進、この APN 経路が血中 Exo レベルそのものを規定していることを見いだした。

本研究では、A) APN による Exo 生合成促進の分子機序と意義を明らかにし、B) T-cad 蛋白の制御機構の解明、T-cad を介した APN 作用増強による新しい心血管治療薬創薬への展開、C) Favine の血管に対する作用の解明、を図ることを目的とした。

## 3. 研究の方法

- APN はマウス血清より、T-cad カラムとゲルろ過によって精製した。
- Exo 生合成速度は、ビオチン化した CD63 抗体を一定時間細胞に作用させ、固定後に DAB 染色した細胞を電子顕微鏡下に観察し、MVB 中に DAB 染色される面積率から定量した。
- 骨格筋の再生反応は、麻酔下にカルジオトキシンを前脛骨筋内に注入することで、筋細胞の壊死を誘導し、その後の 2 週間における筋組織の形態学的、及び免疫組織学的変化を観察した。
- ヒト及びマウス T-cad に加え、AdipoR 及びカルレティキュリンをクローニングし、一過性あるいは安定的に発現する細胞を作成し、血清とインキュベートした際に結合する APN を定量した。
- ヒト脂肪由来間葉系幹細胞を培養し、siRNA のトランスフェクションによって T-cad や Exo 産生に必須となる Alix をノックダウンした細胞を尾静脈投与した。圧負荷心不全モデルを野生型及び APN 欠損マウスに作成した。心機能は心エコーによって測定した。血中 Exo は組成性して Exo マーカーに対するウエスタンブロット法で定量した。
- 片側腎虚血再灌流モデルを野生型、T-cad あるいは APN 欠損マウスに作成した。免疫組織学的に T-cad 及び APN の腎組織内局在を検討した。培養周囲細胞の Exo 産生はウエスタンブロット法で検討した。
- ヒト T-cad に対する各種モノクローナル抗体を IBL 社との共同研究で作製した。得られた抗体から、新規 EIA システムを開発した。糖尿病患者群の血中 T-cad を評価し、統計的解析を行った。

- Favine 欠損マウスと ApoE 欠損マウスを交配、Favine/ApoE ダブル欠損 (DKO) マウスを作成した。
- DKO マウスに高コレステロール食を負荷し、動脈硬化を誘導し、大動脈の病変を解析した。

## 4. 研究成果

(1) APN は細胞表面の T-cad に結合することで、Exo 生合成の場である MVB に集積し、Exo 生合成を促進することを明らかにした。さらに Exo 産生促進によって、細胞のセラミドを Exo 構成脂質として排出することで、細胞のセラミド含量を低下させることを明らかにした (JCI Insight 2018)。全身の代謝制御と Exo 調節において、APN の果たす役割は大きいと考えられた (JCI 2019)。

(2) 骨格筋の再生は APN の過剰発現によって促進し、この筋再生促進作用は T-cad 欠損マウスでは認められなかった。APN は再生筋細胞特異的に細胞内の CD63 陽性オルガネラ (MVB) に集積することを見出した。筋細胞は筋分化に伴って APN を集積し、T-cad 依存的な Exo 産生が促進されることから、筋再生の特に筋分化過程において APN は Exo 産生促進作用によって筋再生を促進していると考えられた (SciRep2019)。

(3) T-cad カラムに特異的に結合する主要なタンパクは APN であること、これまで APN 受容体候補は大腸菌等の組換え APN を用いて同定されてきたことから、生理的な血中 APN の結合を解析し、AdipoR

やカルレティキュリンではなく、T-cad を発現した細胞にのみ生理的 APN の結合を認めることを明らかにした (Elife2019)。

(4) T-cad は内皮細胞、心筋・骨格筋細胞に加えて間葉系幹細胞にも発現することを明らかにし、間葉系幹細胞の全身投与が、圧負荷心不全モデルの心機能・心肥大を顕著に改善し、その改善作用には、血中の APN、投与細胞の T-cad 及び Exo 産生を必要とすることを明らかにした。さらに、血中 APN を増加させる PPAR  $\gamma$  アゴニストの併用は幹細胞治療の治療効果を促進することを明らかにした (Mol Therapy 2020)。

(5) 間葉系幹細胞は全身に存在することが知られる。腎はタンパク当たりの T-cad 発現が極めて低い臓器だが、近位尿細管上皮近辺の毛細血管周囲に存在する間葉系幹細胞(周囲細胞)には T-cad の発現と APN の集積を認めた。また腎虚血再灌流障害は APN や T-cad 欠損マウスで野生型マウスより進行すること、培養周囲細胞も APN によって Exo 産生増強が認められることから、このような組織常在性間葉系幹細胞の Exo 産生が寄与する可能性を示唆した (AJP 2021)。これらのことから、全身的な APN の臓器保護作用を考える上で、T-cad を介した Exo 産生の重要性和、Exo は APN によって産生制御を受ける新しい内分泌機構であることを論じた (JB review 2021)。

(6) T-cad は GPI アンカー型タンパクであるが、血中には Exo に結合した T-cad に加えて、より多量の遊離 T-cad が、130KDa、100KDa、及び 30KDa の 3 つのフォームで存在することを明らかにした。新規 EIA を開発し、糖尿病患者群で様々な臨床パラメータと相関することを明らかにした (JCEM 2021)。

(7) 脂肪・血管由来分泌因子 Favine が血管保護・血栓形成制御作用を有することを明らかにした。具体的には、動脈硬化モデルマウス ApoE 欠損マウスと Favine 欠損マウスを交配して作出した ApoE/Favine 欠損マウスは、ApoE 欠損マウスより動脈硬化が増悪し、さらに石灰化が亢進することを見出した。さらに ApoE/Favine 欠損マウスは血栓形成が促進することを見出した。血栓形成に関与する血管内皮および血小板における *in vitro* 解析を行った。Favine 遺伝子発現抑制により、血栓形成促進に関わる遺伝子群の発現が上昇することを示した。ヒト血小板に Favine 精製蛋白質を添加し血小板凝集能を調べる実験ならびに Favine 欠損マウス由来血小板の血小板凝集能評価進行中である。これらの実験は条件検討段階にある。これまでの知見に関して「動脈硬化性疾患予防用組成物、血小板凝集抑制用組成物及び血栓形成抑制用組成物」として特許を申請した (特願 2019-077802)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Kita Shunbun, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 129
2. 論文標題 Interorgan communication by exosomes, adipose tissue, and adiponectin in metabolic syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 4041 ~ 4049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI129193	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kita Shunbun, Fukuda Shiro, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Native adiponectin in serum binds to mammalian cells expressing T-cadherin, but not AdipoRs or calreticulin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e48675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.48675	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakamura Yuto, Kita Shunbun, Tanaka Yoshimitsu, Fukuda Shiro, Obata Yoshinari, Okita Tomonori, Kawachi Yusuke, Tsugawa-Shimizu Yuri, Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Miyagawa Shigeru, Sawa Yoshiki, Sehara-Fujisawa Atsuko, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 318
2. 論文標題 A disintegrin and metalloproteinase 12 prevents heart failure by regulating cardiac hypertrophy and fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H238 ~ H251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00496.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 喜多俊文	4. 巻 272
2. 論文標題 エクソソームを介する代謝調節機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 325-329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Obata Y, Kita S, Koyama Y, Fukuda S, Takeda H, Takahashi M, Fujishima Y, Nagao H, Masuda S, Tanaka Y, Nakamura Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ranscht B, Izumi Y, Bamba T, Fukusaki E, Hanayama R, Shimada S, Maeda N, Shimomura I.	4. 巻 3(8)
2. 論文標題 Adiponectin/T-cadherin system enhances exosome biogenesis and decreases cellular ceramides by exosomal release.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.99680.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Y, Kita S, Nishizawa H, Fukuda S, Fujishima Y, Obata Y, Nagao H, Masuda S, Nakamura Y, Shimizu Y, Mineo R, Natsukawa T, Funahashi T, Ranscht B, Fukada S, Maeda N, Shimomura I	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Adiponectin promotes muscle regeneration through binding to T-cadherin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37115-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishitani S, Fukuhara A, Shin J, Okuno Y, Otsuki M, Shimomura I	4. 巻 8
2. 論文標題 Metabolomic and microarray analyses of adipose tissue of dapagliflozin-treated mice, and effects of 3-hydroxybutyrate on induction of adiponectin in adipocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-27181-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okuno Y, Fukuhara A, Hashimoto E, Kobayashi H, Kobayashi S, Otsuki M, Shimomura I.	4. 巻 67
2. 論文標題 Oxidative stress inhibits healthy adipose expansion through suppression of SREBF1-mediated lipogenic pathway.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db17-1032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 下村伊一郎	4. 巻 52
2. 論文標題 アディポネクチンの新しい側面	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 外科と代謝・栄養	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 前田法一	4. 巻 18
2. 論文標題 アディポネクチンと動脈硬化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 循環plus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Yuto, Kita Shunbun, Tanaka Yoshimitsu, Fukuda Shiro, Obata Yoshinari, Okita Tomonori, Nishida Hiroyuki, Takahashi Yuki, Kawachi Yusuke, Tsugawa-Shimizu Yuri, Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Takakura Yoshinobu, Miyagawa Shigeru, Sawa Yoshiki, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 28
2. 論文標題 Adiponectin Stimulates Exosome Release to Enhance Mesenchymal Stem-Cell-Driven Therapy of Heart Failure in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Therapy	6. 最初と最後の頁 2203 ~ 2219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymthe.2020.06.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsugawa-Shimizu Yuri, Fujishima Yuya, Kita Shunbun, Minami Satoshi, Sakaue Taka-aki, Nakamura Yuto, Okita Tomonori, Kawachi Yusuke, Fukada Shiro, Namba-Hamano Tomoko, Takabatake Yoshitsugu, Isaka Yoshitaka, Nishizawa Hitoshi, Ranscht Barbara, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 320
2. 論文標題 Increased vascular permeability and severe renal tubular damage after ischemia-reperfusion injury in mice lacking adiponectin or T-cadherin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E179 ~ E190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00393.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kita Shunbun, Shimomura Iichiro	4. 巻 169
2. 論文標題 Stimulation of exosome biogenesis by adiponectin, a circulating factor secreted from adipocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 173 ~ 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda Shiro, Kita Shunbun, Miyashita Kazuya, Iioka Masahito, Murai Jun, Nakamura Tadashi, Nishizawa Hitoshi, Fujishima Yuya, Morinaga Jun, Oike Yuichi, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 106
2. 論文標題 Identification and Clinical Associations of 3 Forms of Circulating T-cadherin in Human Serum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 1333 ~ 1344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 喜多俊文, 下村伊一郎	4. 巻 276
2. 論文標題 アディポネクチンの新しい作用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 430-434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 喜多俊文	4. 巻 272
2. 論文標題 エクソソームを介する代謝調節機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 325-329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 喜多俊文, 下村伊一郎	4. 巻 274
2. 論文標題 アディポネクチンと間葉系幹細胞	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1001-1005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計39件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 福田士郎、喜多俊文、宮下かずや、中村勇斗、川知祐介、沖田朋憲、清水有理、田中紀實、増田重樹、小幡佳也、藤島裕也、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 肥満・糖尿病病態における血中ならびに組織T-カドヘリンの関連
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 沖田朋憲、喜多俊文、中村勇斗、嶺尾良平、福田士郎、小幡佳也、川知祐介、田中紀實、増田重樹、清水有理、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチン/TカドヘリンシステムとERストレスに関する検討
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村勇斗、喜多俊文、福田士郎、小幡佳也、田中紀實、増田重樹、清水有理、沖田朋憲、川知祐介、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 慢性心不全モデルにおけるアディポネクチン/T-カドヘリンシステム
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 喜多俊文、福田士郎、沖田朋憲、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 Keeping homeostasis ; organ cross-talks by adiponectin, T-cadherin, and exosomes
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 喜多俊文、中村勇斗、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 Exosome Secretion by Adiponectin Contributes to MSC Transplantation in Pressure Overload Heart Failure Models
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中紀實、喜多俊文、西澤 均、福田士郎、藤島裕也、小幡佳也、長尾博文、増田重樹、中村勇斗、清水有理、嶺尾良平、ランシュット バーバラ、深田宗一郎、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチンのT-カドヘリンを介する骨格筋再生促進作用
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林祥子、早川友朗、林令子、奥野陽亮、福原淳範、大月道夫、森井英一、下村伊一郎
2. 発表標題 脂肪組織・血管由来分泌因子Favineの機能探索
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 喜多俊文、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチンのエクソソーム産生制御と再生医療への応用
3. 学会等名 日本内分泌学会 第37回内分泌代謝学サマーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shunbun Kita, Iichiro Shimomura
2. 発表標題 Exosome Secretion by Adiponectin Contributes to MSC-Transplantation on Pressure Overload Heart Failure Mice
3. 学会等名 Asia-Pacific Diabetes and Obesity Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村勇斗、喜多俊文、小幡佳也、福田士郎、田中紀實、藤島裕也、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 幹細胞治療におけるアディポネクチン/T-カドヘリンの意義
3. 学会等名 第40回日本肥満学会 第37回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shunbun Kita, Shiro Fukuda, Yuto Nakamura, Yoshinari Obata, Yoshimitsu Tanaka, Tomonori Okita, Shigeki Masuda, Yuri Shimizu, Yusuke Kawachi, Emi Horitani, Takaaki Sakaue, Yuya Fujishima, Hitoshi Nishizawa, Norikazu Maeda, and Iichiro Shimomura
2. 発表標題 Native adiponectin in serum binds to cells expressing T-cadherin, but not AdipoRs or calreticulin
3. 学会等名 Keystone Symposia, Diabetes: Glucose Control and Beyond（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuto Nakamura, Shunbun Kita, Yoshinari Obata, Shiro Fukuda, Yoshimitsu Tanaka, Yuya Fujishima, Hitoshi Nishizawa, Norikazu Maeda, and Iichiro Shimomura
2. 発表標題 Action mechanism of high-molecular weight multimer adiponectin - possible role of stem cells, T-cadherin, and exosomes for organ protections
3. 学会等名 Keystone Symposia, Obesity and NAFLD: Mechanisms and Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shiro Fukuda, Shunbun Kita, Iichiro Shimomura
2. 発表標題 Molecular regulation of the GPI-anchored adiponectin receptor T-cadherin
3. 学会等名 Keystone Symposia, Obesity and Adipose Tissue Biology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shunbun Kita, Yuto Nakamura, Iichiro Shimomura
2. 発表標題 Stimulated Exosome Secretion by Adiponectin Contributes to Effectiveness of Mesenchymal Stem Cell Transplantation on Pressure Overload Heart Failure Models
3. 学会等名 Keystone Symposia, Obesity and Adipose Tissue Biology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuto Nakamura, Shunbun Kita, Iichiro Shimomura
2. 発表標題 Proteolytic shedding by metalloprotease ADAM12 regulates abundance of T-cadherin in pressure overload heart failure models
3. 学会等名 Keystone Symposia, Obesity and Adipose Tissue Biology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田士郎、喜多俊文、小幡佳也、藤島裕也、長尾博文、増田重樹、田中紀實、西澤 均、船橋 徹、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 T-カドヘリンに特有のプロドメインはアディポネクチンとの結合において重要な役割を持つ
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 喜多俊文、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 Exosome biogenesis mediated vascular protection by adiponectin/ T-cadherin system
3. 学会等名 第66回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中紀實、喜多俊文、深田宗一郎、西澤 均、中村勇斗、清水有理、嶺尾良平、増田重樹、小幡佳也、長尾博文、福田士郎、藤島裕也、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 骨格筋再生におけるアディポネクチン・T-カドヘリンの役割についての検討
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小幡佳也、福田士郎、喜多俊文、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチンのT-カドヘリンを介した新たな臓器保護作用メカニズム
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林祥子、福原淳範、大月道夫、森井英一、下村伊一郎
2. 発表標題 脂肪組織・血管由来分泌因子Favineの機能解析
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下村伊一郎
2. 発表標題 メタボリックシンドロームとアディポネクチンそして高尿酸血症
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田士郎、喜多俊文、小幡佳也、藤島裕也、長尾博文、増田重樹、田中紀實、西澤 均、船橋 徹、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 T-カドヘリンにおけるアディポネクチン結合ドメインの同定およびT-カドヘリンプロドメインの重要性について
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 喜多俊文、中村勇斗、福田士郎、小幡佳也、嶺尾良平、清水有理、田中紀實、長尾博文、増田重樹、藤島裕也、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチン結合蛋白T-カドヘリンのメタロプロテアーゼADAM12による切断制御
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 嶺尾良平、喜多俊文、中村勇斗、福田士郎、小幡佳也、田中紀實、長尾博文、増田重樹、清水有理、藤島裕也、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチン/TカドヘリンシステムとERストレスの関連
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村勇斗、喜多俊文、嶺尾良平、福田士郎、小幡佳也、田中紀實、長尾博文、増田重樹、清水有理、藤島裕也、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 慢性心不全モデルにおけるアディポネクチン/T-カドヘリンシステム
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチンの新しい側面
3. 学会等名 第55回日本外科代謝栄養学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iichiro Shimomura
2. 発表標題 Adiponectin/T-cadherin exerts vascular protection partly through exosome biogenesis and secretion
3. 学会等名 APDO(Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group) SYMPOSIUM 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 喜多俊文
2. 発表標題 Exosome-mediated vascular protection by adiponectin/T-cadherin system
3. 学会等名 Cardio Renal Diabetes Conference 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中紀實、喜多俊文、下村伊一郎
2. 発表標題 骨格筋再生におけるアディポネクチン・T-カドヘリンの役割についての検討
3. 学会等名 平成30年度自然科学研究機構 生理学研究所研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 喜多俊文、下村伊一郎
2. 発表標題 脂肪由来内分泌因子アディポネクチンとGPIアンカー型膜蛋白T-カドヘリンによるエクソソーム生合成制御を介するセラミド代謝調節機構
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshimitsu Tanaka, Shunbun Kita, Yuto Nakamura, Yuri Shimizu, Shigeki Masuda, Yoshinari Obata, Shiro Fukuda, Yuya Fujishima, Hitoshi Nishizawa, Norikazu Maeda, So-ichiro Fukada, Iichiro Shimomura
2. 発表標題 Adiponectin promotes muscle regeneration through binding to T-cadherin.
3. 学会等名 第6回若手による骨格筋細胞研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村勇斗、喜多俊文、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 幹細胞治療におけるアディポネクチン及びT-カドヘリンの意義
3. 学会等名 2019年度 生理学研究所 研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村勇斗、喜多俊文、小幡佳也、福田士郎、田中紀實、藤島裕也、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 幹細胞治療におけるアディポネクチン/T-カドヘリンの意義
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 沖田朋憲、喜多俊文、中村勇斗、堀谷恵美、福田士郎、坂上貴章、川知祐介、清水有理、藤島裕也、西澤均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチンは間葉系幹細胞のエクソソーム産生を促進させることでマクロファージのM2分極化を促進する
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田士郎、喜多俊文、宮下かずや、中村勇斗、清水有理、沖田朋憲、川知祐介、増田重樹、田中紀實、小幡佳也、藤島裕也、西澤均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 血中可溶性T-カドヘリンの存在様式と肥満・糖尿病病態との関連
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林祥子, 加藤恒, 福原淳範, 喜多俊文, 大月道夫, 森井英一, 下村伊一郎
2. 発表標題 血管・脂肪由来分泌因子Favineの機能解析
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 第5回日本血管不全学会学術集会・総会
2. 発表標題 喜多俊文、下村伊一郎
3. 学会等名 アディポネクチンのエクソソーム産生制御と心血管治療応
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 喜多俊文、下村伊一郎
2. 発表標題 アディポネクチンの新たな作用学とその応用
3. 学会等名 第41回日本肥満学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村勇斗、喜多俊文、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 再生医療におけるアディポネクチン/T-カドヘリンの意義
3. 学会等名 第41回日本肥満学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 喜多俊文、下村伊一郎	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Diabetes Journal社	5. 総ページ数 1(96)-9(104)
3. 書名 Diabetes Journal (糖尿病と代謝)	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 動脈硬化性疾患予防用組成物、血小板凝集抑制用組成物及び血栓形成抑制用組成物	発明者 小林祥子、加藤恒、森井英一、福原淳範、喜多俊文、下	権利者 国立大学法人大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、2019-077802	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 幹細胞治療増強方法	発明者 喜多俊文 他	権利者 ロート製薬株式会社、国立大学法人大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、2019-234288	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 糖尿病治療剤	発明者 喜多俊文、下村伊一郎、前田法一、西田浩之	権利者 国立大学法人大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、2021-26666	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	福原 淳範 (Fukuhara Atsunori) (00437328)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授  (14401)	
研究分担者	喜多 俊文 (Kita Shunbun) (10746572)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座講師  (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	加藤 恒  (Kato Hisashi)  (20705214)	大阪大学・医学系研究科・助教    (14401)	
研究分担者	前田 法一  (Maeda Norikazu)  (30506308)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授    (14401)	
研究分担者	小林 祥子  (Kobayashi Sachiko)  (80649111)	大阪大学・医学系研究科・助教    (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関