

平成 22 年 5 月 7 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19390248

研究課題名 (和文) NADPH を仲立ちとする酵素ネットワークに焦点を当てた脂肪組織機能異常の機序解明

研究課題名 (英文) Molecular mechanisms for dysfunction of obese adipose tissue focusing on the network of NADPH producing enzymes and intracellular glucocorticoid reactivating enzyme

研究代表者

益崎 裕章 (MASUZAKI HIROAKI)

国立大学法人琉球大学・医学部・教授

研究者番号：00291899

研究成果の概要 (和文)：

肥満の脂肪組織で細胞内グルココルチコイド活性化酵素、 $11\beta$ -HSD1 の活性が亢進するメカニズムに関して 肥満脂肪組織で普遍的に観察される 炎症シグナルの亢進、セラミドシグナルの亢進、酸化ストレスの亢進との関連において ヒト、マウスの培養脂肪細胞と脂肪組織で検証した。前駆脂肪細胞における  $11\beta$ -HSD1 活性は種々の炎症性サイトカインやセラミド系によって誘導され、 $11\beta$ -HSD1 の阻害は細胞における炎症シグナルを有意に抑制した。また、ヒト、マウスの肥満脂肪組織では  $11\beta$ -HSD1 の最大活性化に必要な補因子、NADPH を供給し、それ自体が酸化ストレス誘導因子、中性脂肪合成を担う G6PD などペントース経路を構成する一連の NADPH 供給酵素の発現や活性が上昇しており、培養脂肪細胞系におけるヒト型 G6PD の過剰発現が  $11\beta$ -HSD1 酵素活性を顕著に誘導し、培地中へのコルチゾル分泌を有意に増加させることが明らかとなった。本研究により、肥満脂肪組織の機能異常に これらの酵素ネットワーク系の機能異常が関与することが初めて明らかとなった。

研究成果の概要 (英文)：

Elevated expression and activity of the intracellular glucocorticoid reactivating enzyme,  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 ( $11\beta$ -HSD1), contribute to dysfunction of obese adipose tissue. Although the pathophysiologic role of  $11\beta$ -HSD1 in obese adipose tissue has long been investigated, the mechanism whereby  $11\beta$ -HSD1 is augmented in obese adipose tissue still remains obscure. In this context, in the present study, we investigated the possible involvement of chronic inflammation, oxidative stress, ceramide signals and NADPH provision from enzymes comprising of pentose pathways. In cultured adipocytes and SVF cells from obese adipose tissue from mice, enzyme activity and expression of  $11\beta$ -HSD1 was augmented by  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ , LPS and ceramide. Pharmacological inhibition of  $11\beta$ -HSD1 and RNA interference against  $11\beta$ -HSD1 reduced a line of pro-inflammatory molecules as well as substantially attenuated  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  and MAPK inflammatory signaling in cultured adipocytes. Expression of enzymes comprising of pentose pathways was elevated in obese adipose tissue in proportion to the degree of obesity in both humans and mice. Forced expression of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), a member of pentose pathways, in adipocytes augmented intracellular glucocorticoid reamplification and resultant secretion of cortisol into the media, indicating a functional link between  $11\beta$ -HSD1 and NADPH provision in obese adipose tissue. Our data highlight an unexpected role of reamplified glucocorticoids and molecular basis for augmented  $11\beta$ -HSD1 in obese adipose tissue.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2008年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2009年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
年度			
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：糖尿病・脂肪組織・グルココルチコイド・肥満症・11β-HSD1・炎症

1. 研究開始当初の背景

私達は肥満脂肪組織の分子メカニズムとして細胞内グルココルチコイド活性化酵素、11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β-HSD1) の機能亢進とそれに伴う脂肪組織機能異常のメカニズムを主に遺伝子操作動物の研究、ヒト脂肪組織の研究を通して明らかにしてきた。しかし、肥満の脂肪組織ではなぜ11β-HSD1活性が亢進するのかという点に関して研究開始当時、その分子病態は殆ど解明されていなかった。

2. 研究の目的

研究開始当時、未解明であった肥満の脂肪組織で11β-HSD1活性が亢進するメカニズムに関して、肥満脂肪組織で普遍的に観察される慢性炎症、酸化ストレスの亢進、11β-HSD1酵素活性の発揮のために必須の補因子、NADPHを供給する一連の脂肪合成系酵素との機能連関に注目し、ヒト、マウスの培養脂肪細胞、脂肪組織を用いてその分子病態を解析した。

3. 研究の方法

マウス、ヒトの培養脂肪細胞、前駆脂肪細胞、遺伝的および後天的肥満マウス脂肪組織由来SVF細胞を用いて炎症性サイトカインやLPS、セラミドが11β-HSD1酵素活性に及ぼす影響を解析した。また、11β-HSD1非選択的、選択的阻害剤および11β-HSD1に対するsiRNAを作用させることによりアディポサイトカイン、ケモカイン分泌や酸化ストレス、炎症マーカーなど、脂肪細胞機能に及ぼす影響を解析した。また、100例を超える大規模なヒト脂肪組織サンプルによるNADPH供給系脂肪合成酵素群と11β-HSD1の発現レベル比較、脂肪組織と肝臓の同時バイオプシーサンプルによる発現量の比較を行った。さら

に、ヒト型G6PD遺伝子導入による過剰発現脂肪細胞を調整し、細胞内グルココルチコイド活性化を評価した。

4. 研究成果

(1) 培養前駆脂肪細胞、遺伝的および後天的肥満マウス脂肪組織由来SVF細胞における11β-HSD1活性は種々の炎症性サイトカインやセラミド系によって誘導され、11β-HSD1の阻害は細胞における炎症シグナルを有意に抑制した。細胞にTNF-α、IL-1β、LPSを作用させることにより11β-HSD1の遺伝子発現および活性が顕著に上昇することが明らかとなり、11β-HSD1非選択的阻害剤(Carbenoxolone)や特異的阻害剤(W003/065983, Merck)および(BVT-3498, Biovitrum)および11β-HSD1に対するsiRNAを作用させることによりMCP-1、IL-6、iNOS、COX-2などの炎症関連分子の発現が顕著に抑制された。NF-κBやMAPK炎症シグナルにおける11β-HSD1の関与を検討したところTNFαにより著しく活性化されたNFκB(p65)、MAPK(p38, JNK, ERK)のリン酸化は種々の11β-HSD1阻害剤添加、やsiRNAにより顕著に抑制された。同様の変化は遺伝性肥満*ob/ob*マウスや高脂肪食負荷マウスの脂肪組織から分離した成熟脂肪細胞やstromal-vascular cellsおよびヒト肥満者由来の脂肪組織においても観察された。肥満脂肪組織における11β-HSD1の抑制によりMCP-1、IL-6、iNOS、COX-2等の炎症関連分子の発現が著明に低下すること、11β-HSD1が炎症シグナル活性化の増強に関与していることが明らかとなり、肥満・糖尿病における脂肪組織機能異常や血管合併症のメカニズム解明・治療法開発に示唆を与える新規の成績が得られた。

(2) ヒト、マウスの肥満脂肪組織では G6PD や H6PD などの一連の NADPH 供給酵素の発現が肥満度に応じて上昇しており、11 $\beta$ -HSD1 発現レベルとも有意な正の相関を示した。酸化ストレスに関しては ROS 産生酵素である NADPH oxidase 構成分子群の発現レベル、NBT アッセイによる ROS 産生能を指標として解析した結果、11 $\beta$ -HSD1 阻害が脂肪細胞の酸化ストレス軽減をもたらすことが明らかとなった。

(3) 11 $\beta$ -HSD1 の最大活性化に必要な補因子、NADPH を供給し、それ自体が酸化ストレス誘導因子、中性脂肪合成の鍵分子の一つでもある酵素、G6PD の“肥満脂肪組織機能異常”における病態的意義を検討した結果、培養脂肪細胞系におけるヒト型 G6PD の過剰発現が 11 $\beta$ -HSD1 酵素活性を顕著に誘導し、培地中へのコルチゾル分泌を有意に増加させることが明らかとなった。この知見を踏まえ、脂肪組織特異的にヒト型 G6PD を過剰発現させる新規の遺伝子改変マウスの作出に新規に成功し、現在、これらの遺伝子改変マウスの代謝表現型の解析、栄養学的介入実験を進めている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

1. S. Yasue, H. Masuzaki (corresponding author), S. Okada, T. Ishii, C. Kozuka, T. Tanaka, J. Fujikura, K. Ebihara, K. Hosoda, A. Katsurada, N. Ohashi, M. Urushihara, H. Kobori, N. Morimoto, T. Kawazoe, M. Naitoh, M. Okada, H. Sakaue, S. Suzuki, and K. Nakao. Adipose Tissue-Specific Dysregulation of Angiotensinogen in Obese Humans and Mice - Impact of Nutritional Status and Adipocyte Hypertrophy -. *Am J Hypertens* 23:425-431, 2010. 査読有.
2. T. Ishii-Yonemoto, H. Masuzaki (corresponding author), S. Yasue, S. Okada, C. Kozuka, T. Tanaka, M. Noguchi, T. Tomita, J. Fujikura, Y. Yamamoto, K. Ebihara, K. Hosoda, K. Nakao. Glucocorticoid Reamplification within Cells Intensifies NF $\cdot$ B and MAPK Signaling and Reinforces Inflammation in Activated Preadipocytes. *Am. J. Physiol. (Endocrinol Metab)* 298:E930-E940, 2010. 査読有.
3. S. Okada, C. Kozuka, H. Masuzaki (corresponding author), S. Yasue, T. Ishii-Yonemoto, T. Tanaka, Y. Yamamoto, M. Noguchi, T. Kusakabe, T. Tomita, J. Fujikura, K. Ebihara, K. Hosoda, H. Sakaue, H. Kobori, M. Ham, YS. Lee, JB. Kim, Y. Saito, K. Nakao. Adipose Tissue-Specific Dysregulation of Angiotensinogen by Oxidative Stress in Obesity. *Metabolism in press*, 2010. 査読有.
4. N. Kobayashi, H. Masuzaki (corresponding author), T. Tanaka, S. Yasue, T. Ishii, N. Arai, T. Tomita, T. Miyawaki, T. Komeda, Y. Fukuda, N. Satoh, T. Kusakabe, M. Noguchi, J. Fujikura, F. Miyanaga, K. Ebihara, M. Hirata, K. Hosoda, H. Miyata, TS. Sato, K. Nakao. Index of Systemic Balance of End Products of Glucocorticoid Metabolism in Fresh Urine from Humans: Its Potential Usefulness in the Evaluation of Obesity-Related Diseases. *Obes Res Clin Pract* 3:53-63, 2009. 査読有.
5. T. Kusakabe, H. Tanioka, K. Ebihara, M. Hirata, L. Miyamoto, F. Miyanaga, H. Hige, D. Aotani, T. Fujisawa, H. Masuzaki, K. Hosoda, K. Nakao. Beneficial Effects of Leptin on Glycemic and Lipid Control in a Mouse Model of Type 2 Diabetes with Increased Adiposity Induced by Streptozotocin and a High-Fat Diet. *Diabetologia* 52:675-683, 2009. 査読有.
6. N. Tagawa, R. Yuda, S. Kubota, M. Wakabayashi, Y. Yamaguchi, N. Mori, E. Minamitani, H. Masuzaki, Y. Kobayashi. 17 $\beta$ -Estradiol inhibits 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in rodent adipocytes. *J Endocrinol* 202:131-139, 2009. 査読有.
7. H. Masuzaki (senior and corresponding author), T. Tanaka, K. Ebihara, K. Hosoda, K. Nakao. Hypothalamic Melanocortin Signaling and Leptin Resistance - Perspective of Therapeutic Application for Obesity-Diabetes Syndrome-. *Peptides* 30:1383-1386, 2009. 査読有.
8. Y. Miyamoto, H. Morisaki, I. Yamanaka, Y. Kokubo, H. Masuzaki, H. Tomoike, Y. Yoshimasa, K. Nakao, T. Morisaki. Association Study of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Gene Polymorphisms and Metabolic Syndrome in Urban Japanese Cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 85:132-138, 2009. 査読有.
9. M. Iwanishi, K. Ebihara, T. Kusakabe, W. Chew, J. Ito, H. Masuzaki, K. Hosoda, K. Nakao. Clinical Characteristics and Efficacy of Pioglitazone in a Japanese Diabetic Patient with an Unusual Type of Familial Partial Lipodystrophy. *Metabolism* 58:1681-1687, 2009. 査読有.
10. T. Inokuchi, Z. Tsutsumi, S. Takahashi,

T. Ka, A. Yamamoto, Y. Moriwaki, **H. Masuzaki**, T. Yamamoto. Effects of Benzbrumarone and Allopurinol on Adiponectin *in vivo* and *in vitro*. *Horm Metab Res* 41:327-332, 2009. 査読有.

11. S. Yura, H. Itoh, N. Sagawa, H. Yamamoto, **H. Masuzaki**, K. Nakao, M. Kawamura, H. Mogami, Y. Ogawa, S. Fujii. Neonatal Exposure to Leptin Augments Diet-induced Obesity in Leptin-deficient *ob/ob* Mice. *Obesity* 16:1289-1295, 2008. 査読有.

12. Y. S. Lee, A. Y. Kim, J. W. Choi, M. Kim, S. Yasue, H. J. Son, **H. Masuzaki**, K. S. Park, J. B. Kim. Dysregulation of Adipose GPx3 in Obesity Contributes to Local and Systemic Oxidative Stress. *Mol Endocrinol* 9:2176-2189, 2008. 査読有.

13. H. Arai, N. Kobayashi, Y. Nakatsuru, **H. Masuzaki**, T. Nanbu, K. Takaya, Y. Yamanaka, E. Kondo, G. Yamada, T. Fujii, M. Miura, Y. Komatsu, N. Kanamoto, H. Ariyasu, K. Moriyama, A. Yasoda, K. Nakao. A Case of Cortisol Producing Adrenal Adenoma without Phenotype of Cushing's Syndrome due to Impaired 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1 Activity. *Endocrine J* 54:709-715, 2008. 査読有.

14. T. Ishii, **H. Masuzaki (corresponding author)**, T. Tanaka, N. Arai, S. Yasue, N. Kobayashi, M. Noguchi, J. Fujikura, K. Ebihara, K. Hosoda, K. Nakao. Augmentation of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in LPS-activated J774.1 macrophages - Role of 11 $\beta$ -HSD1 in pro-inflammatory properties in macrophages -. *FEBS Lett.* 581:349-354, 2007. 査読有.

15. S. Nakano, Y. Inada, **H. Masuzaki (corresponding author)**, T. Tanaka, S. Yasue, T. Ishii, N. Arai, K. Ebihara, K. Hosoda, K. Maruyama, Y. Yamazaki, N. Shibata, K. Nakao. Bezafibrate regulates the expression and enzyme activity of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in murine adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Am. J. Physiol. (Endocrinol Metab)* 292:E1213-E1222, 2007. 査読有.

16. K. Ebihara, T. Kusakabe, M. Hirata, **H. Masuzaki**, F. Miyanaga, N. Kobayashi, T. Tanaka, H. Chusho, T. Miyazawa, T. Hayashi, K. Hosoda, Y. Ogawa, A. M. Depaoli, M. Fukushima, K. Nakao. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92:532-541, 2007. 査読有.

17. T. Tanaka, **H. Masuzaki (corresponding**

**author)**, S. Yasue, K. Ebihara, T. Shiuchi, T. Ishii, N. Arai, M. Hirata, H. Yamamoto, T. Hayashi, K. Hosoda, Y. Minokoshi, K. Nakao. Central melanocortin signaling restores skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation in mice fed a high fat diet. *Cell Metabolism* 5:395-402, 2007. 査読有.

18. N. Arai, **H. Masuzaki (corresponding author)**, T. Tanaka, T. shii, S. Yasue, N. Kobayashi, T. Tomita, M. Noguchi, T. Kusakabe, H. Tanioka, H. Hige, F. Miyanaga, J. Fujikura, K. Ebihara, M. Hirata, K. Hosoda, H. Sawai, Y. Minokoshi, K. Nakao. Ceramide and AMP-activated Protein Kinase are Two Novel Regulators of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Expression and Activity in Cultured Preadipocytes. *Endocrinology* 148:5268-5277, 2007. 査読有.

19. M. Noguchi, K. Hosoda, J. Fujikura, M. Fujimoto, H. Iwakura, T. Tomita, T. Ishii, N. Arai, M. Hirata, K. Ebihara, **H. Masuzaki**, H. Itoh, S. Narumiya, K. Nakao. Genetic and Pharmacological Inhibition of Rho-Associated Kinase II Enhances Adipogenesis. *J Biol Chem* 282:29574-29583, 2007. 査読有.

[学会発表] (計 22 件)

1. **Hiroaki Masuzaki**. Exaggerated Action of Glucocorticoid in Adipose Tissue and Obesity-Diabetes Syndrome. 14<sup>th</sup>

**International Congress of Endocrinology (ICE)**, 30<sup>th</sup> of March, 2010, Kyoto, Japan.

2. **益崎 裕章**、島袋 充生. 肥満脂肪組織の炎症と機能異常. **第 4 4 回 糖尿病学の進歩 (日本糖尿病学会)**. 平成 22 年 3 月 6 日. 大阪国際会議場.

3. **益崎 裕章**. 肥満症病態における性差: ホルモンと脂肪組織機能の視点から. **日本性差医学・医療学会 第 3 回 学術集会**. 平成 22 年 2 月 20 日. 東京大学 医学部 鉄門記念講堂.

4. **益崎 裕章**. 視床下部による食欲調節機構と肥満症診療: 最近の進歩. **第 22 回 KINGS/KIMS Japan National Conference: 2009**. 平成 21 年 8 月 29 日, 経団連会館: 東京.

5. **益崎 裕章**. 内臓脂肪組織のバイオロジーと体脂肪分布のメカニズム. **第 28 回 臨床運動療法研究会 (日本医師会 生涯教育認定講座)**. 平成 21 年 8 月 1 日, メルパルク京都.

6. **益崎 裕章**. メタボリックシンドロームのリスク管理-治療薬の新しい潮流とエビデンス-. **第 42 回 日本薬剤師学会 学術大会**.

平成 21 年 10 月 11 日, 大津プリンスホテル:  
滋賀.

7. **益崎 裕章**, 中尾 一和. ヒト脂肪組織の  
分析と臨床応用への展望. **第 30 回 日本肥満  
学会 学術総会**. 平成 21 年 10 月 9 日, アク  
トシティ浜松.

8. **益崎 裕章**. 尿酸代謝と肥満症. **第 20 回  
痛風研修会**. 平成 21 年 9 月 13 日, 東京慈恵  
会医科大学 講堂.

9. **益崎 裕章**, 泰江 慎太郎, 田中 智洋, 石  
井 崇子, 岡田 定規, 小塚 智沙代, 日下部 徹,  
野口 倫生, 富田 努, 藤倉 純二, 海老原 健,  
平田 雅一, 細田 公則, 中尾 一和. アディ  
ポサイエンスからメタボリックシンドローム  
治療を考える. **第 12 回 日本心血管内分泌  
代謝学会 学術総会**, 平成 20 年 11 月 29 日,  
熊本市.

10. **益崎 裕章**, 泰江 慎太郎, 田中 智洋,  
石井 崇子, 岡田 定規, 小塚 智沙代,  
日下部 徹, 野口 倫生, 富田 努, 藤倉 純二,  
海老原 健, 平田 雅一, 細田 公則, 中尾 一  
和. 脂肪組織における細胞内グルココルチ  
コイド活性化酵素の病態的役割とメタボリ  
ックシンドローム治療標的としての可能性.  
**第 16 回 日本ステロイドホルモン学会 学術  
総会**. 平成 20 年 11 月 22 日, アオッサ: 福  
井市.

11. **益崎 裕章**. 脂肪組織の機能異常と生活  
習慣病. **第 13 回 静岡健康・長寿学術フォー  
ラム**. 平成 20 年 11 月 8 日, 静岡県コンベン  
ションアーツセンター.

12. **益崎 裕章**, 泰江 慎太郎, 石井 崇子,  
田中 智洋, 岡田 定規, 藤倉 純二, 野口 倫  
生, 海老原 健, 平田 雅一, 細田 公則, 中  
尾 一和. 脂肪細胞分子とメタボリックシン  
ドローム: 創薬の展望. **第 44 回 日本糖尿  
病学会 近畿地方会**. 平成 19 年 11 月 3 日, 大  
阪国際会議場.

13. **益崎 裕章**, 泰江 慎太郎, 野口 倫生,  
田中 智洋, 日下部 徹, 富田 努, 海老原 健,  
平田 雅一, 細田 公則, 中尾 一和.  
Adiposcience-Based Approach toward Novel  
Therapies of the Metabolic Syndrome. **第  
29 回 日本肥満学会**. 平成 20 年 10 月 18 日,  
Iichiko 総合文化センター: 大分市.

14. **益崎 裕章**, 泰江 慎太郎, 野口 倫生,  
田中 智洋, 日下部 徹, 富田 努, 海老原 健,  
平田 雅一, 細田 公則, 中尾 一和. 脂肪細  
胞ホルモン作用の賦活化によるメタボリ  
ックシンドローム克服への展望. **第 29 回 日本  
肥満学会**. 平成 20 年 10 月 18 日, Iichiko 総  
合文化センター: 大分市.

15. **益崎 裕章**, 田中 智洋, 中尾 一和.  
Central Melanocortin Signaling and Leptin  
Resistance. **第 35 回 日本神経内分泌学会**.  
平成 20 年 8 月 31 日, 東京政策研究大学院大  
学: 東京都.

16. **益崎 裕章**, 泰江 慎太郎, 石井 崇子,  
岡田 定規, 田中 智洋, 野口 倫生, 日下部 徹,  
山本 祐二, 海老原 健, 平田 雅一, 細田 公  
則, 中尾 一和. ヒト脂肪組織バイオプシー  
によるメタボリックシンドロームの病態解  
析. **第 13 回 アディポサイエンス研究会**. 平  
成 20 年 8 月 22 日, 千里阪急ホテル: 大阪.

17. **益崎 裕章**. 脂肪組織 endocrine,  
intracrine system と全身の糖脂質代謝調節.  
**第 26 回 日本内分泌学会 内分泌・代謝学サ  
マーセミナー**. 平成 20 年 7 月 11 日, 愛知セ  
ントレアホール.

18. **益崎 裕章**, 泰江 慎太郎, 石井 崇子,  
田中 智洋, 岡田 定規, 藤倉 純二, 野口 倫  
生, 海老原 健, 平田 雅一, 細田 公則, 中  
尾 一和. 脂肪細胞分子とメタボリックシン  
ドローム: 創薬の展望. **第 44 回 日本糖尿  
病学会 近畿地方会**. 平成 19 年 11 月 3 日, 大  
阪国際会議場.

19. **益崎 裕章**, 泰江 慎太郎, 田中 智洋,  
石井 崇子, 荒井 直樹, 藤倉 純二,  
野口 倫生, 海老原 健, 平田 雅一, 細田 公  
則, 中尾 一和. 脂肪組織, 視床下部, 骨格  
筋の臓器間, 細胞間ネットワークと肥満制御.  
**第 28 回 日本肥満学会 学術総会**. 平成 19  
年 10 月 19 日, 都市センターホテル: 東京.

20. **益崎 裕章**, 泰江 慎太郎, 田中 智洋,  
石井 崇子, 荒井 直樹, 海老原 健, 細田 公  
則, 中尾 一和. メタボリックシンドローム.  
脂肪組織の機能異常を基盤とする病態解明  
へのアプローチ. **第 80 回 日本内分泌学会  
学術総会 クリニカルアワー**. 平成 19 年 6 月  
14 日, 東京国際フォーラム.

21. **益崎 裕章**, 泰江 慎太郎, 田中 智洋,  
石井 崇子, 荒井 直樹, 藤倉 純二, 野口 倫  
生, 海老原 健, 平田 雅一, 細田 公則, 中  
尾 一和. 脂肪組織の機能異常と 11 $\beta$ -HSD1  
の役割. **第 50 回 日本糖尿病学会 年次学術  
集会**. 平成 19 年 5 月 25 日, ホテルメトロポ  
リタン: 仙台.

22. **益崎 裕章**. メタボリックシンドローム  
の病態解明から食育を考える.  
**第 110 回 日本小児科学会 年次学術集会**. 平  
成 19 年 4 月 20 日, 国立京都国際会館: 京都.

[図書] (計 21 件)

1. 肥満を鑑別する検査. **益崎 裕章**, 多和田  
久美子, 屋比久 浩市, 島袋 充生. *Life Style  
Medicine* (第 4 巻 2 号). 先端医学社,  
4:67-71, 2010 (総ページ 89 頁)

2. 細胞内グルココルチコイド活性化を担う  
酵素, 11 $\beta$ -HSD1. **益崎 裕章**, 米本 崇子,  
中尾 一和. *日本臨床 増刊 肥満症 (第 2  
版) - 基礎・臨床研究の進歩 -*. 日本臨床社,  
143-149, 2010 (総ページ 776 頁).

3. アディポカインとメタボリックシンドローム. 益崎 裕章、米本 崇子、中尾 一和. 小児科診療 (第 73 巻) 特集: 子どもとメタボリックシンドローム. 診断と治療社, 59:223-230, 2010(総ページ 168 頁).
4. メタボリック症候群におけるグルココルチコイドの作用調節. 益崎 裕章、田中 智洋、中尾 一和. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2009, 中外医学社, 71-77, 2009.
5. メタボリックシンドローム: 生活習慣病の予防と対策. 堀 美智子、益崎 裕章、西崎 明. 新日本法規出版, 2009. (総ページ 308 頁).
6. 脂肪細胞由来ホルモンによる統合的エネルギー代謝制御: レプチン抵抗性のメカニズムとメラノコルチン受容体系の役割特集: 肥満 - 最新の基礎・臨床研究 -. 益崎 裕章、田中 智洋、海老原 健、細田 公則、中尾 一和, 日本臨床, 日本臨床社, 67:287-296, 2009. (総ページ 220 頁).
7. 遺伝性肥満をめぐる最近の進歩. 益崎 裕章、堀田 紀久子、田中 智洋、中尾一和. 最新医学 別冊 新しい診断と治療の ABC: 肥満症, 最新医学社, 102-109, 2009. (総ページ 138 頁).
8. 肥満症の薬物療法をめぐる最近の動向. 益崎 裕章、石井 崇子、泰江 慎太郎、中尾 一和. 最新医学 別冊 新しい診断と治療の ABC: 肥満症, 最新医学社, 146-152, 2009. (総ページ 138 頁).
9. メタボリックシンドロームの病態. 益崎 裕章. チームで撲滅! メタボリックシンドローム, 診断と治療社, 5-7, 2009. (総ページ 320 頁)
10. 肥満の分類: 内臓脂肪型肥満と皮下脂肪型肥満. 益崎 裕章, チームで撲滅! メタボリックシンドローム, 診断と治療社, 10-13, 2009. (総ページ 320 頁).
11. 脂肪細胞とホルモン. 益崎 裕章、中尾 一和. 看護のための最新医学講座 第 7 巻 第二版 代謝疾患・内分泌疾患, 中山書店, 215-219, 2009. (総ページ 456 頁).
12. ヒトの肥満脂肪組織における遺伝子発現解析- 脂肪細胞肥大と脂肪組織機能をめぐる 最近の知見 -. 益崎 裕章. 医学のあゆみ: 炎症と糖尿病・メタボリックシンドローム, 医歯薬出版, 299:547-552, 2009. (総ページ 73 頁).
13. 肥満薬物治療の新たな展開. 益崎 裕章、石井 崇子、中尾 一和. 肥満治療の最前線, Diabetes Frontier, メディカル レビュー社, 20:300-305, 2009. (総ページ 100 頁).
14. 尿酸と脂肪組織機能: メタボリックシンドローム診療の新視点. 益崎 裕章、山本 祥子、米本 崇子、中尾 一和. メタボリックシンドロームにおける高尿酸血症の意義とその管理, フジメディカル出版, 16-23, 2009.

(総ページ 121 頁)

15. 臓器系栄養学 代謝系 (脂肪組織の栄養). 益崎 裕章、中尾一和. テキストブック 臨床栄養医学, 日本臨床栄養学会, 140-143, 2009. (総ページ 880 頁).
16. クッシング症候群とプレ (サブ) クリニカルクッシング症候群-診療ガイドラインと今後の問題点-. 曾根 正勝、益崎 裕章、中尾 一和. 最新医学, 最新医学社, 64:2226-2234, 2009. (総ページ 131 頁).
17. レプチンとアディポステロイド: 肥満症における臨床的意義. 益崎 裕章、田中 智洋、海老原 健、中尾 一和. 日本肥満学会雑誌 肥満研究 (15 巻 3 号), 総説企画: アディポミクス, 日本肥満学会, 250-259, 2009. (総ページ 90 頁).
18. 細胞内グルココルチコイド活性化酵素を標的とするメタボリックシンドロームの治療展望. 益崎 裕章、石井 崇子、泰江 慎太郎、中尾 一和. 実験医学 (特集: メタボリックシンドロームの鍵因子), 羊土社, 26:1721-1727, 2008.
19. 特集: 糖尿病と食欲調節の分子基盤 肥満者の食欲調節と糖代謝異常. 益崎 裕章、田中 智洋、海老原 健、中尾 一和, Diabetes Frontier, メディカル レビュー社, 19:490-494, 2008.
20. 大きく変わる肥満症のとらえ方: 摂食とエネルギー消費のバランス機構. Adiposteroid とストレス性肥満、脂肪組織の炎症. 益崎 裕章、岡田 定規、石井 崇子、泰江 慎太郎、中尾 一和. 最新医学, 最新医学社, 63:72-79, 2008.
21. 脂肪組織のセラミドシグナルにフォーカスした脂肪毒性の新しい分子メカニズム. 益崎 裕章. THERAPEUTIC RESEARCH, ライフサイエンス出版, 29:1291-1298, 2008.

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

益崎 裕章 (MASUZAKI HIROAKI)  
琉球大学・医学部・教授  
研究者番号: 00291899

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

田守 義和 (TAMORI YOSHIKAZU)  
神戸大学・医学部・助手  
研究者番号: 90379397  
箕越 靖彦 (MINOKOSHI YASUHIKO)  
生理学研究所・発達生理学系・教授  
研究者番号: 10200099