

平成 21 年 4 月 21 日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19390249
 研究課題名（和文）低アディポネクチン血症概念の確立と治療法の開発；心血管病における脂肪細胞の意義
 研究課題名（英文）Studies on hypoadiponectinemia and adipose-expressed genes for the prevention of cardiovascular diseases.
 研究代表者
 船橋 徹 (FUNAHASHI TOHRU)
 大阪大学・医学系研究科・准教授
 研究者番号：60243234

研究成果の概要：

本研究は、現在の心血管病の基盤として脂肪細胞機能異常があると捉え、特に私達が発見し解析を進めてきた脂肪細胞由来分子、アディポネクチンに焦点をあて「低アディポネクチン血症」を一つの病態として確立し、予防医学に貢献しようと試みたものである。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2008 年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

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：動脈硬化学

1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞や脳卒中などの心血管疾患対策は、従来高 LDL 血症を中心にすすめられ、高血圧、糖尿病に対しても、それぞれの対策が一定の効果を挙げてきた。しかしいまだ死亡率は悪性新生物とほぼ同程度で（平成 16 年粗死亡率；悪性新生物 253.9、心疾患+脳血管疾患 228.8 厚生労働省）、特に近年働き盛りの早世の原因として問題となっている。

教室では世界に先駆け内臓脂肪を CT scan で定量し、内臓脂肪蓄積が多彩な生活習慣病や動脈硬化性疾患発症に関与していることを報告してきた。そしてヒト脂肪組織発現遺伝子の大規模解析を行い、脂肪組織が多彩な生理活性物質を分泌する巨大な内分泌臓器であることを示すとともに (Gene 1997)、肥満、特に内臓脂肪蓄積時の脂肪細胞由来因子の異常が動脈硬化・血栓症に直接関わるとい

うアディポサイトカインの概念を提唱した (Nat Med 1996)。この過程でアディポネクチン (Circulation 1999) やアクアポリンアディポース (AQPap, AQP7) (JBC 2000) などを同定した。そして新たに発見した脂肪細胞分泌因子、アディポネクチンが抗動脈硬化作用をもつが、肥満、内臓脂肪蓄積時に血中濃度が低下し心血管疾患発症に関わることを実験的、臨床的に示してきた (Circulation 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, ATVB 2000, 2003, Lancet 2002, JBC 2002, Nat Med 2002, 2004, 2005)。AQP7 に関してはノックアウトマウス解析などにより、水チャネルファミリーに属するこの分子が、脂肪細胞でグリセロールチャネル分子として機能することを明らかにした (JBC 2002a, 2002b, PNAS 2004, PNAS 2005)。世界的にも脂肪細胞機能異常の研究が盛んになってきた。

一方でインターネット、車社会による運動不足が多く、生活習慣病を増加させ、壮年者の心血管疾患予防が大きな社会問題となってきた。国外でもメタボリックシンドローム診断基準が策定され、予防対策が試みられるようになったが、未だ十分な成果が得られていない。わが国では、CTをベースにした臨床的知見に加え、脂肪細胞研究が進んでおり、内臓脂肪に焦点を絞った診断基準が2005年に策定された。

2. 研究の目的

メタボリックシンドロームという病態概念の登場により、これまで高血圧、脂質異常症、糖尿病それぞれの特異的な薬物療法、食事療法がおこなわれてきたのに対し、脂肪細胞機能異常という、より上流の包括的な病態解析、治療法開発が望まれるようになった。

本研究はメタボリックシンドロームという新しい心血管病予防概念に対し分子標的としての『低アディポネクチン血症』の病態を解析し、その概念を確立して脂肪細胞科学および予防医学に貢献することを目的とした。AQP7については、脂肪細胞のみでなく心臓においても発現していることを見出し、これまであまり検討されていなかった心筋グリセロール代謝について解析を加えた。

3. 研究の方法

(1) アディポネクチン

① 低アディポネクチン血症の病態

メタボリックシンドロームでは多彩なアディポサイトカイン異常により多彩な臓器障害がおこる。アンジオテンシノーゲンもその一つである。本実験では、野生型(WT)マウスとアディポネクチン欠損(AdipoK0)マウスに、アンジオテンシン II を浸透圧ミニポンプで投与し、低アディポネクチン、高アンジオテンシン状態における臓器病態を心臓に焦点をあて解析した。超音波検査を用いて左心室内腔径や心機能を定量、van Gieson 染色や collagen 遺伝子発現量による線維化を評価した。また、酸化ストレス産生系に関わる NADPH subunit や酸化ストレス除去系に関与する catalase などの遺伝子発現量も検討した。さらにアンジオテンシン II シグナルに関わる分子の活性化をウエスタンブロットにより評価し、アディポネクチンシグナルとのクロストークを調べた。

アディポネクチン過剰発現アデノウイルスベクターを投与し、心不全・心筋線維化の表現型が是正されるかどうかを検証した。アンジオテンシン II で誘導される酸化ストレスをアディポネクチンが抑制するか否かを遺伝子、蛋白発現量で検討した。

② 低アディポネクチン血症の病因

内臓脂肪蓄積者は睡眠時無呼吸を伴いやすく、睡眠時無呼吸症候群は心血管疾患の易発症状態として注目されている。睡眠時無呼吸症候群における血中アディポネクチン濃度を睡眠前後で検討した。3T3-L1 脂肪細胞を低酸素に曝露したときのアディポネクチン遺伝子発現および分泌量を検討した。WT マウスを低酸素下で飼育したときの血中アディポネクチン濃度および遺伝子発現レベルの経時的推移を検討した。

低酸素飼育下の WT マウスと AdipoK0 マウスの肺および右心室重量を調べると同時に、肺の形態学的検討を行い両マウス間での差違の有無、とくに肺の細小動脈を中心に検討した。またアデノウイルスベクターを用いてアディポネクチン補充実験を行った。

③ 低アディポネクチン血症の評価

アディポネクチンは血中で多量体を形成し、ある種の生理学的作用を有するが、分別測定するには方法が煩雑である。実臨床に用いるために、それぞれの測定の意義を比較検討した。多量体アディポネクチンに対する特異的な ELISA 法を用い冠動脈疾患例の血中総アディポネクチン、多量体濃度を測定した。

④ 低アディポネクチン血症の是正

低アディポネクチン血症は本質的に内臓脂肪を減少させて改善するべきであるが、これをサポートする薬剤解析も重要である。本研究では、PPAR-alpha リガンドの効果を *in vivo* および *in vitro* の系で検討し、アディポネクチンのプロモーター活性・発現・分泌を調べた。RNAi を用いて PPAR-alpha をノックダウンしたときの影響も検討した。同時に、PPAR-alpha リガンドを投与した症例での血中アディポネクチン濃度や糖尿病発症に関しても検討を加えた。

(2) AQP7 と心機能

AQP7KO マウスおよび WT マウスに種々の心負荷モデル(イソプロテレノール投与、アンジオテンシン II 投与、大動脈結紮)を行った。これら心負荷モデルにおいて、超音波検査による左心室内腔径や心機能を定量し、解剖時には心臓重量・肺重量を計測した。また、AQP7 欠損(AQP7KO)マウスを用いて、心筋でのグリセロール取り込みを検討した。さらに *in vitro* の系でも AQP7 に対する RNAi を用い心筋グリセロール取り込みやグリセロール依存性 ATP 産生を検討した。また、還流拍動心を用いた実験により、グリセロールの取り込み、拍動継続時間を野生型、KO で比較した。

4. 研究成果

(1) アディポネクチン

① 低アディポネクチン血症の病態

心筋組織の免疫染色では、非傷害心筋組織にアディポネクチンは認められず、Ang II 刺激で集積が見られた。アディポネクチン欠損マウス (KO) でもアディポネクチンを補充すると、Ang II 刺激傷害心筋組織にアディポネクチンの集積が認められた。

野生型マウス (WT) と KO に Ang II を持続投与すると、Ang II 用量依存性に収縮期血圧は上昇したが、WT と KO で差はなかった。心重量は Ang II 1.2mg/kg/day を投与したときに WT に比べ KO で有意に増加し、重度の心筋変性、van Gieson 染色により重度の心筋線維化が認められ、Ang II 誘導性の心筋線維化が起こりやすいことが明らかとなった。

心筋線維化関連の Collagen I、Collagen III、TGF- β 1 や酸化ストレス関連の NADPH oxidase subunit である p22^{phox} と p47^{phox} の mRNA 発現量がより高値であった。PPAR α 遺伝子発現は KO で有意に低下していた。PPAR α はアディポネクチンの下流に位置する分子である。PPAR α -KO に Ad-adipo を投与しても心重量は変わらず、心筋変性は抑制されなかった。つまり KO にアディポネクチンを補充すると著明に Ang II 誘導性心筋線維化が抑制されたが、PPAR α -KO ではアディポネクチンによる抗線維化作用は認められなかった。

心エコーによる左室短縮率(LVFS)は Ang II 投与により WT で低下、KO ではより重度の低下を認めた。アディポネクチン補充により改善したが、PPAR α -KO ではアディポネクチン補充による効果は認められなかった。

新生児ラット由来 cardiac fibroblast を用いて実験をおこなった。既報通りアディポネクチンは用量依存性に AMPK リン酸化を亢進、PPAR α 活性を上昇させた。Ang II は ERK1/2 のリン酸化を亢進し、PPAR α 活性を有意に抑制した。今回新たに Ang II は AMPK リン酸化を抑制することがわかった。アディポネクチン添加により Ang II による AMPK リン酸化減少は回復し、ERK1/2 リン酸化を減弱させた。

②低アディポネクチン血症の病因

睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) は肥満にしばしば見られる病態で、心血管疾患、特に夜間の突然死に関与するとされる。OSAS では血中アディポネクチン濃度が低下していたが、重症の OSAS では就眠前から起床時にかけて夜間のアディポネクチン低下がおこること、一夜の CPAP (continuous positive airway pressure) で改善することが明らかになった。長期の代謝変化のみならず急性の低酸素が関与する可能性が考えられた。

マウスを低酸素チャンバーで飼育すると体重はむしろ減少するにも関わらず、血中アディポネクチン濃度が低下した。培養 3T3-L1 脂肪細胞においても低酸素によりアディポネクチン分泌が低下することが示された。ま

た低酸素暴露により脂肪組織や 3T3-L1 脂肪細胞のアディポネクチン mRNA 発現量は低下するが、それより軽度の低酸素負荷でも血中濃度や分泌量が低下し、発現以外のレベルでの異常も生じていると考えられた。

マウスを 3 週間低酸素環境 (10%O₂) 下で飼育すると、肺動脈の肥厚が起こり、局所にアディポネクチンの集積を認めた。肺動脈中膜の肥厚度 (%MT) はアディポネクチン KO マウスで著しく、アデノウイルスを用いた補充で中膜肥厚、右室肥大は軽減した。

③低アディポネクチン血症の評価

ヒト血清をゲルろ過にて分離し、それぞれのフラクションを総アディポネクチン ELISA、高分子アディポネクチン ELISA 両方で測定した。高分子アディポネクチン ELISA は高分子体を特異的に検出することを確認した。

血中総アディポネクチン濃度と高分子アディポネクチン濃度は糖尿病合併例、非合併例とも互いに強い相関を認めた ($r=0.914$, $p<0.0001$)。本検討では総アディポネクチン濃度から高分子アディポネクチン濃度を引いた値を低分子アディポネクチン濃度とした。高分子アディポネクチン濃度と低分子アディポネクチン濃度を検討したところ、高分子アディポネクチンは総アディポネクチン濃度が高値の群ほど高値であったが、低分子アディポネクチン濃度は総アディポネクチン濃度が $4\mu\text{g/ml}$ 未満、 $4\mu\text{g/ml}$ 以上 $5.5\mu\text{g/ml}$ 未満、 $5.5\mu\text{g/ml}$ 以上 $7.0\mu\text{g/ml}$ 未満の群ではほぼ一定の値を示し、 $7.0\mu\text{g/ml}$ 以上の群では他の 3 群に比べて低値を認めた。つまり血中アディポネクチン濃度の高低は主に高分子アディポネクチン濃度によって規定されており、詳細な機能分析には高分子アディポネクチン濃度を測定する意義があると思われるが、測定に時間や費用を要することもあり、実臨床においては総量測定で十分と考えられた。

④低アディポネクチン血症の是正

マウスにおいて脂肪組織に筋肉と同程度の PPAR- α 発現を認めた。培養 3T3-L1 細胞にも PPAR- α 発現を認め Bezafibrate (panPPARagonist)、Fenofibrate (PPAR α リガンド活性 \gg PPAR γ) によりアディポネクチン mRNA 量、分泌が増加した。アディポネクチンプロモーターに PPRE (peroxisome proliferator responsive element) が存在する。Fibrates によるプロモーター活性の増加は PPRE の点変異、PPAR- α の siRNA により減弱した。マウスに Bezafibrate、Fenofibrate を投与すると脂肪組織アディポネクチン mRNA 量、血中濃度が増加した。この作用は PPAR- α 欠損マウスでは低下しており、特に Fenofibrate では上昇しなかった。

Bezafibrate が血中アディポネクチン濃度に与える影響を The Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP Study)において検討した。Bezafibrate 投与群では有意に血中アディポネクチン濃度の上昇を認めた。ベースラインで血中濃度が高かった tertile では、新規糖尿病発症頻度が低かった。

(2) AQP7 と心機能

マウス心臓に AQP7 発現を認めた。他の aquaglyceroporin である AQP3, AQP9 の発現は認めなかった。AQP7 欠損マウスは血圧、心重量は正常であったが、心臓の glycerokinase, glycerol phosphate dehydrogenase 2 などのグリセロール代謝関連酵素発現や、グリセロール含量、ATP 含量の低下を認めた。培養心筋細胞において siRNA により AQP7 を knock down するとグリセロール取り込み、グリセロール依存性の ATP 含量が減少した。

次に心臓におけるグリセロール代謝の意義を明らかにするために、還流拍動心を用いた実験をおこなった。還流液にバルミチン酸、グルコースを含むときは WT, KO に差は認めなかったが、還流液にグリセロールを含む場合は心へのグリセロール取り込みが KO では低く、野生型では86%が60分間拍動を続けたが、KO 心はわずか25%しか拍動を続けることができなかった。

KO マウスはイソプロテレノール負荷により、より強い心肥大を生じ、上行大動脈縮搾により高い死亡率を示した。以上より AQP7 は心臓のグリセロール代謝に関与しており、その異常は心臓負荷時の適応異常に繋がる可能性が示された。

粥状動脈硬化性疾患対策は、従来高 LDL 血症に焦点がおかれ LDL 受容体経路解明や HMG-CoA 還元酵素阻害剤開発により対策が確立されてきた。21 世紀に入り、世界的に糖代謝異常、脂質異常、血圧異常を、程度は軽くとも合併するマルチプルリスクファクター症候群が動脈硬化疾患の基盤として注目されるようになった。この背景には過食、運動不足による肥満があることは明白であるにもかかわらず、肥満が対策の限界を超えた欧米では、血糖、血圧、脂質、個々の異常に対する治療が重視されている。わが国を含む東アジア諸国でも、肥満度が高くなくとも内臓脂肪が蓄積しマルチプルリスクファクターを合併する病態が増加してきた。一方でインスリン分泌不全による糖代謝異常に高血圧や脂質異常を偶然合併する病態も存在する。両者は予防医学上アプローチが異なるので区別が必要である。わが国のメタボリックシンドロームはこのような経緯で定義された。

本研究は「低アディポネクチン血症」の解析をすすめることによって、科学的にメタボ

リックシンドロームの病態をより明らかにし、予防医学的アプローチを明確にすること（つまり個々のリスクファクター治療でなく内臓脂肪を減少させることが上流であること）を目的とした。

今回の検討で、メタボリックシンドロームでは組織酸化ストレスが増加し、炎症、線維化が進行するが、低アディポネクチン血症はこれを促進することが明らかになった。臓器線維化は、メタボリックシンドロームの病態として未だ十分認識されていないが、肝臓、腎臓、心臓の臓器不全に関係し、さらに持続する酸化ストレスや炎症は肥満に関連する癌にも関わる可能性がある。つまり内臓脂肪蓄積は糖代謝、脂質代謝、血圧など動脈硬化の危険因子に繋がるだけでなく、低アディポネクチン血症という分子機序を介して、教室がこれまで示してきた動脈硬化や、さらには、多彩な臓器病態に直接関与することが考えられ、この意味でも内臓脂肪を減少させる意義が強調される。今回の検討で傷害心筋にアディポネクチンが集積することが示され、以前より報告してきた血管、腎臓に加え、傷害組織に多量集まるという、従来のホルモン受容体とは異なる本分子の特異的な性質が確認された。

OSAS は昼間の眠気が主な臨床症状であるが、最近ではインスリン抵抗性、高血圧や夜間の心血管疾患死とも関連するとされる。内臓脂肪蓄積時には OSAS がしばしば合併するが、本研究により夜間睡眠中に低アディポネクチン血症が悪化することが明らかになった。その要因として低酸素状態が脂肪細胞のアディポネクチン発現のみでなく分泌を低下させることを示した。メタボリックシンドロームの新たな病態として注目される。

最近、高分子アディポネクチン濃度/総アディポネクチン濃度比が病態把握に有用とする報告がある。低アディポネクチン血症と病態の臨床報告は多数あるが総アディポネクチン濃度測定によるものである。本検討で高分子体濃度は総アディポネクチン濃度とほぼ平行して変化することが示され、高分子体測定は詳細な機能分析に有用であるが大規模臨床研究には総量測定で十分と考えられた。

低アディポネクチン血症の改善には生活習慣を是正し内臓脂肪を減少させることが必須であるが、改善をサポートする薬剤検索も必要である。今回 PPAR-alpha アゴニストにアディポネクチン上昇作用があることを示したが、今後さらに特異的な是正薬探索が必要と考える。

また脂肪細胞研究で発見したアクアポリンアディポースの心筋グリセロール代謝における意義を明らかにし、生体におけるグリセロールチャネル分子という概念確立にさらにエビデンスを加えた。

上記の研究に加え、多くの臨床研究、基礎研究、共同研究を行い低アディポネクチン血症と病態に関するエビデンス構築を行った。また肥満病態に関する研究、新規脂肪組織発現遺伝子研究を行った。

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 20 件)

- ① Hibuse T, Maeda N, Nakatsuji H, Tochino Y, Fujita K, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I.: The heart requires glycerol as an energy substrate through aquaporin 7, a glycerol facilitator. **Cardiovasc Res.** 2009 印刷中
- ② Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I.: Adiponectin ameliorates hypoxia-induced pulmonary arterial remodeling. **Biochem Biophys Res Commun.** 382:183-188, 2009. 査読有
- ③ Komura N, Kihara S, Sonoda M, Kumada M, Fujita K, Hiuge A, Okada T, Nakagawa Y, Tamba S, Kuroda Y, Hayashi N, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y; Osaka CAD Group.: Clinical significance of high-molecular weight form of adiponectin in male patients with coronary artery disease. **Circ J.** 72:23-28, 2008. 査読有
4. Tamba S, Nishizawa H, Funahashi T, Okauchi Y, Ogawa T, Noguchi M, Fujita K, Ryo M, Kihara S, Iwahashi H, Yamagata K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y.: Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese men. **Intern Med.** 47:1175-1180, 2008. 査読有
- ⑤ Fujita K, Maeda N, Sonoda M, Ohashi K, Hibuse T, Nishizawa H, Nishida M, Hiuge A, Kurata A, Kihara S, Shimomura I, Funahashi T.: Adiponectin protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis through activation of PPAR-alpha. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 28:863-870, 2008. 査読有
- ⑥ Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, Sonoda M, Hirata A, Yasui A, Nishizawa H, Nakamura T, Yoshida R, Shimomura I, Funahashi T.: Nocturnal reduction in circulating adiponectin concentrations related to hypoxic stress in severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 294:E778-E784, 2008. 査読有
7. Mather KJ, Funahashi T, Matsuzawa Y, Edelstein S, Bray GA, Kahn SE, Crandall J, Marcovina S, Goldstein B, Goldberg R; for the Diabetes Prevention Program.: Adiponectin, Change in Adiponectin, and Progression to Diabetes in the

Diabetes Prevention Program. **Diabetes.** 57:980-986, 2008. 査読有

8. Okada T, Nishizawa H, Kurata A, Tamba S, Sonoda M, Yasui A, Kuroda Y, Hibuse T, Maeda N, Kihara S, Hadama T, Tobita K, Akamatsu S, Maeda K, Shimomura I, Funahashi T.: URB is abundantly expressed in adipose tissue and dysregulated in obesity. **Biochem Biophys Res Commun.** 367:370-376, 2008. 査読有

9. Lim S, Koo BK, Cho SW, Kihara S, Funahashi T, Cho YM, Kim SY, Lee HK, Shimomura I, Park KS.: As association of adiponectin and resistin with cardiometabolic events in Korean patients with type 2 diabetes: The Korean atherosclerosis study (KAS) A 42-month prospective study. **Atherosclerosis.** 196:398-404, 2008. 査読有

10. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, Pilz S, Stehouwer CD, Snijder MB, Bouter LM, Matsuzawa Y, Shimomura I, Heine RJ.: Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. **J Clin Endocrinol Metab.** 93:1489-1496, 2008. 査読有

11. Ohara T, Kim J, Asakura M, Asanuma H, Nakatani S, Hashimura K, Kanzaki H, Funahashi T, Tomoike H, Kitakaze M.: Plasma adiponectin is associated with plasma brain natriuretic peptide and cardiac function in healthy subjects. **Hypertens Res.** 31:825-831, 2008. 査読有

12. Koska J, Stefan N, Permana PA, Weyer C, Sonoda M, Bogardus C, Smith SR, Joannisse DR, Funahashi T, Krakoff J, Bunt JC.: Increased fat accumulation in liver may link insulin resistance with subcutaneous abdominal adipocyte enlargement, visceral adiposity, and hypo-adiponectinemia in obese individuals. **Am J Clin Nutr.** 87:295-302, 2008. 査読有

13. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funahashi T, Sakamoto T, Yoshimura M, Kimura K, Umemura S, Ogawa H.: Hypoadiponectinemia is associated with impaired glucose tolerance and coronary artery disease in non-diabetic men. **Circ J.** 71:1703-1709, 2007. 査読有

14. Sugiyama S, Fukushima H, Kugiyama K, Maruyoshi H, Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, Horibata Y, Watanabe K, Koga H, Sugamura K, Otsuka F, Shimomura I, Ogawa H.: Pravastatin improved glucose metabolism associated with increasing plasma adiponectin in patients with impaired glucose tolerance and coronary artery disease. **Atherosclerosis.** 194:e43-51, 2007. 査読有

15. Kamada Y, Matsumoto H, Tamura S, Fukushima J,

Kiso S, Fukui K, Igura T, Maeda N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Shimomura I, Hayashi N. Hypoadiponectinemia accelerates hepatic tumor formation in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model. *J Hepatol*. 47:556-564, 2007. 査読有

16. Okauchi Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ogawa T, Noguchi M, Ryo M, Kihara S, Iwahashi H, Yamagata K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. : Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men. *Diabetes Care*. 30:2392-2394, 2007. 査読有

17. Ohashi K, Iwatani H, Kihara S, Nakagawa Y, Komura N, Fujita K, Maeda N, Nishida M, Katsube F, Shimomura I, Ito T, Funahashi T. : Exacerbation of albuminuria and renal fibrosis in subtotal renal ablation model of adiponectin-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 27:1910-1917, 2007. 査読有

18. Kojima S, Funahashi T, Otsuka F, Maruyoshi H, Yamashita T, Kajiwarra I, Shimomura H, Miyao Y, Fujimoto K, Sugiyama S, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H. : Future adverse cardiac events can be predicted by persistently low plasma adiponectin concentrations in men and marked reductions of adiponectin in women after acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 194:204-13, 2007. 査読有

19. Comuzzie AG, Tejero ME, Funahashi T, Martin LJ, Kissebah A, Takahashi M, Kihara S, Tanaka S, Rainwater DL, Matsuzawa Y, MacCluer JW, Blangero J. The genes influencing adiponectin levels also influence risk factors for metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Hum Biol*. 79:191-200, 2007. 査読有

⑳ Hiuge A, Tenenbaum A, Maeda N, Benderly M, Kumada M, Fisman EZ, Tanne D, Matas Z, Hibuse T, Fujita K, Nishizawa H, Adler Y, Motro M, Kihara S, Shimomura I, Behar S, Funahashi T. : Effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands, bezafibrate and fenofibrate, on adiponectin level. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 27:635-641, 2007. 査読有

○は主に本報告書に記載した成果

[学会発表] (計 12 件)

1. Funahashi T. Metabolic Syndrome & Adiponectin. Symposium; US-Japan Nutrition & Metabolism Panel. 2008 October 30; Hanoi, Vietnam
2. 船橋 徹. 内臓脂肪蓄積とアディポサイトカイン異常、心血管疾患: 第 29 回日本肥満学会シンポジウム 2008 年 10 月 17 日 大分
3. 船橋 徹. Oxidative Stress and Organ

Fibrosis in Hypoadiponectinemia. 第 51 回日本糖尿病学会学術総会シンポジウム. 2008 年 5 月 23 日 東京

4. Funahashi T. Adiponectin and Metabolic Syndrome. Symposium; Metabolic Syndrome: What is the Initial Lesion. 2008 Pediatric Academic Societies for Pediatric Research Meeting. 2008 May 4; Honolulu, USA

5. Funahashi T. Aquaporin and Obesity. Symposium; Water (and Fat)-Logged: Aquaporin Physiology and Disease. 2008 Pediatric Academic Societies for Pediatric Research Meeting. 2008 May 4; Honolulu, USA

6. Funahashi T. Metabolic Syndrome, Clinical Concept & Molecular Basis. Symposium; 3rd International Conference on Food Factors for Health Promotion. 2007 Nov 30; Kyoto

7. 船橋 徹. 教育講演 メタボリックシンドロームと脂肪細胞内分泌 第 44 回日本臨床生理学会総会. 2007 年 11 月 21 日 大阪

8. 船橋 徹. メタボリックシンドロームとアディポネクチンの心血管作用. 第 28 回日本肥満学会シンポジウム. 2007 年 10 月 19 日 東京

9. Funahashi T. Visceral Fat Accumulation and Adipocytokines. Symposium; US-Japan Nutrition & Metabolism Panel. 2007 Sept 24; Minneapolis, USA

10. Funahashi T. Adipocytokines and Obesity. Symposium; 10th Asian Congress of Nutrition. 2007 Sept 10; Taipei, China

11. Funahashi T. Role of Aquaporin Molecule in Adipose Tissue. Symposium; Aquaporin and Diseases. 5th International Conference of Aquaporin. 2007 Jul 15; Nara

12. 船橋 徹. 内臓脂肪症候群と低アディポネクチン血症. 第 50 回日本糖尿病学会学術総会シンポジウム. 2007 年 5 月 25 日 仙台

6. 研究組織

(1) 研究代表者

船橋 徹 (FUNAHASHI TOHRU)
大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号: 60243234

(2) 研究分担者

木原 進士 (KIHARA SHINJI)
大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号: 20332736

中村 正 (NAKAMURA TADASHI)
大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号: 90252668