

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2009～2013

課題番号：21229013

研究課題名(和文) 間葉系細胞由来ホルモンの生理作用とその破綻

研究課題名(英文) Physiological Function of Hormones Derived from Mesenchymal Cells and Its Failure

研究代表者

中尾 一和 (Nakao, Kazuwa)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00172263

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 166,500,000円、(間接経費) 49,950,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ヒトでのホルモンの生理作用、破綻による疾患の病因病態の理解に貢献し、診断治療での実用化をめざすトランスレーショナルリサーチ(TR)である。本研究は、間葉系細胞由来の心血管系や脂肪細胞から分泌されるホルモンのナトリウム利尿ペプチドファミリー(ANP, BNP, CNP)とレプチンの基礎研究とその臨床応用を目指す。TRの最終目標として「脂肪萎縮症を対象としたレプチン補充療法」と「軟骨無形成症を対象としたCNP治療」はこれまで治療法の確立されていない難病疾患に対する治療の開発となる。更に、稀少難病の新規治療法の開発からcommon diseasesの新規治療戦略への展開をめざす。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that the BP of CNP ecKO mice is significantly elevated. Their vascular relaxation reaction of mesenteric artery was diminished significantly. We showed that circulating CNP rescues chondrodysplastic CNP ko mice from impaired skeletal growth. We revealed that GC-A protects podocytes from aldosterone-induced glomerular injury.

We demonstrated the insufficiency of postprandial suppression of food-related neural activity by fMRI and satiety feeling in lipodystrophic patients, which was restored by leptin, and that the beneficial effect of leptin /amylin coadministration on glucose and lipid metabolism in DIO mice. Owing to our investigator-initiated trial, marketing and manufacturing of recombinant human leptin for lipodystrophy were approved in 2013 in Japan. We demonstrated on adipogenic potential of human iPS/ES cells in vitro, and that these adipocytes can survive for at least 4 weeks after transplantation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：内分泌学 間葉系細胞由来ホルモン

1. 研究開始当初の背景

間葉系ホルモンの研究として、ナトリウム利尿ペプチド、レプチンと脂肪細胞、間葉系ホルモンの探索の3点からの研究である。

(1)ナトリウム利尿ペプチド

心血管系 ホルモンは発生学的に上皮系細胞である内分泌細胞から分泌される化学的細胞間情報伝達物質であるとされてきた。しかし、1980年代以降心筋細胞や血管内皮細胞からナトリウム利尿ペプチドファミリーなどの心血管ホルモンが発見され、発生学的に間葉系細胞に由来する細胞が上皮系細胞と同等の内分泌機能を有することが明らかになってきた。

血管細胞 ナトリウム利尿ペプチドは血管内皮・平滑筋においても重要な役割を果たしていることが知られ、我々はヒト ES/iPS 細胞から血管構成細胞を in vitro で選択的に分化誘導する系を有している。

骨軟骨系 CNP/GC-B 系が強力な内軟骨性骨化による骨伸長促進作用を有することを代表者らはその遺伝子改変マウスを用いた検討から明らかにし、骨伸長障害をきたす骨系統疾患への臨床応用の可能性を示してきた。

摂食・エネルギー消費系 CNP/GC-B 系は中枢神経系にも多く存在するが、CNP を脳室内投与することにより摂食抑制をきたすことを明らかにした。

腎臓系 ANP、BNP が GC-A を介して、糖尿病性腎症・抗糸球体基底膜腎症・腎硬化症モデル動物において、尿中アルブミン排泄減少ならびに抗線維化作用を発揮することを報告してきた。しかしながら、細胞内シグナルについては不明であった。

(2)レプチン系

レプチン 脂肪細胞由来ホルモンのレプチンは、強力な抗肥満作用を有する事から、生活習慣病の新規治療薬として臨床応用に大きな期待が寄せられている。我々はこれまでに様々なモデル動物を用いて、摂食抑制作用、エネルギー消費亢進作用、インスリン感受性亢進作用、抗糖尿病作用、脂質代謝改善作用などレプチンの多彩な機能を明らかにしてきた。また、以上の成果を踏まえて、脂肪萎縮症患者を対象にレプチンの臨床試験を実施し、長期間の有効性と安全性を証明してきた。

脂肪細胞 脂肪萎縮症は脂肪組織の欠如により著明な高血糖、インスリン抵抗性、高中性脂肪血症、脂肪肝を呈する予後不良な難治性疾患である。レプチン補償療法以外の治療法の開発等をめざし iPS 細胞研究を行う。

(3)間葉系ホルモンの探索 心筋細胞や脂肪細胞などの間葉系細胞に由来する細胞がナトリウム利尿ペプチドやレプチンなどの生理活性ペプチドを分泌することが明らかとなり、現在様々な病態における診断薬や治療

薬として使用されている。

2. 研究の目的

(1)ナトリウム利尿ペプチド

心血管系 Cre-loxP system を用いた CNP-GC-B システムの組織特異的 KO マウスを開発して CNP-GC-B システムの意義を解析する。

血管細胞 ヒト ES/iPS 細胞を用いてヒト血管分化におけるナトリウム利尿ペプチドの役割を検討する。

骨軟骨系 骨伸長における CNP/GC-B 系の意義を検討し、骨系統疾患への展開研究をおこなう。

摂食・エネルギー消費系 摂食・エネルギー代謝に対する中枢神経系における CNP/GC-B 系の意義を検討する。

腎臓系 全身性 GC-A ならびにポドサイト特異的 GC-A ノックアウトマウスを用いて、腎保護のメカニズムを明らかにする。

(2)レプチン系

レプチン 本研究ではレプチンの展開医療において、その治療効果を高め、脂肪萎縮症のみならず、肥満症、糖尿病、メタボリック症候群など common disease への臨床応用の可能性を追求する事を目的としている。

脂肪細胞 脂肪萎縮症患者由来 iPS 細胞等を用いて脂肪萎縮症の病態解明と新規治療法の開発をめざす。

(3)間葉系ホルモンの探索 間葉系細胞から分泌される新規生理活性ペプチドを同定しその機能解明を行う。

3. 研究の方法

(1)ナトリウム利尿ペプチド

心血管系 本研究では CNP-GC-B システムの組織特異的 KO マウスを開発して CNP/GC-B 系の生理作用と臨床的意義について成長板軟骨に加えて心血管系組織などで解析した。具体的には心筋特異的、血管内皮特異的、血管平滑筋特異的、心線維芽細胞にそれぞれ特異的なノックアウトマウスを作製し解析を行った。

血管細胞 ヒト ES/iPS 細胞から血管前駆細胞を経て血管構成細胞(血管内皮細胞・平滑筋細胞)に至る分化各段階におけるナトリウム利尿ペプチドの役割を検討する。

骨軟骨系 軟骨あるいは骨特異的 CNP あるいは GC-B ノックアウトマウスを作成し、骨における形態学的解析、あるいは組織学的解析をおこなう。また、CNP ノックアウトラットを作成し、同様に解析する。

摂食・エネルギー消費系 中枢神経特異的 GC-B ノックアウトマウスを作製し、摂食・体重等エネルギー代謝における変化を解析する。

腎臓系 全身性 GC-A ノックアウトマウスに片腎摘出後、アルドステロン・高食塩負荷

を行い、腎障害モデルを作製した。さらに p38MAPK 阻害薬の投与ならびにポドサイト特異的 GC-A ノックアウトマウスを用いた解析を行った。

(2)レプチン系

レプチン 種々の動物モデルを用いて、糖尿治療薬としてのレプチン、脂肪毒性、脳高次機能調節におけるレプチンの意義を明らかにする。神経核特異的レプチン感受性検出系でレプチン抵抗性の発症および改善メカニズムを明らかにする。fMRI を用いて、ヒトにおけるレプチンの食欲調節機構を明らかにする。医師主導治験を行い、脂肪萎縮症に対するレプチン補充治療の長期安全性、有効性、合併症、予後に及ぼす効果を検討する。

脂肪細胞 ヒト iPS 細胞からの脂肪細胞分化系を確立し、細胞治療の可能性について検討する。脂肪萎縮症患者から iPS 細胞を樹立しバンクへ寄託する。脂肪萎縮症 iPS 細胞を用いて主要な病因遺伝子 seipin の機能解明を行う。

(3)間葉系ホルモンの探索 種々のバイオアッセイ、細胞内シグナル、オーファン受容体発現細胞などを用いて、間葉系細胞由来の組織から新規生理活性ペプチドの探索を行い、同定した生理活性ペプチドの機能解明を行う。

4. 研究成果

(1)ナトリウム利尿ペプチド

心血管系 組織特異的遺伝子改変を可能とする CNP および GC-B の flox マウスの作成にまず成功した。次に血管組織における CNP の意義を探るために、Tie2-cre マウスと交配し、血管内皮特異的 CNP KO を作製した(CNP eckO)。CNP eckO は血管内皮における CNP 遺伝子発現が野生型マウスの約 20%程度まで低下していた。CNP eckO は体長に差はなく、外観の亜明らかな異常を示さなかったが、血圧が、対照マウスに比し、約 5 mmHg 程度有意に高いことを見出した。CNP eckO の腸間膜動脈の血管弛緩反応は有意に減弱しており、血管内皮由来 CNP が血圧制御に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。また血管内皮由来 CNP が血圧制御にかかわる分子機構を明らかにするため、SM22-cre マウスと GC-B flox マウスを交配し、血管平滑筋細胞特異的に GC-B を KO したマウス(GC-B smckO)、および血管内皮特異的 GC-B KO(GC-B eckO)を作製し、現在その分子機構の解明を行っている。本研究により、血管壁における CNP-GC-B システムを中心とする血管ナトリウム利尿ペプチドシステムの意義が明らかになると考えている。

また、CNP-GC-B システムは心臓にも発現し、心筋リモデリングに関与するとの報告がある。そこで、alphaMHC-cre マウスを用いて心筋特異的 GC-B KO マウス(GC-B cckO)の作成

に成功した。GC-B cckO は通常の飼育条件下では明らかな心形態、心機能の異常は認めなかった。現在、圧負荷などの心負荷条件下における GC-B cckO の表現型についての解析を進めている。また心筋特異的 CNP KO および心繊維芽細胞特異的 CNP KO の作成にも取り掛かっており、これら研究により心筋リモデリングにおける CNP-GC-B システムの意義が明らかとなることが期待できる。

BNP 遺伝子発現調節に関与する転写因子として Myocardin-related transcriptional factor (MRTF)-A を同定し、さらに血管リモデリングにおける MRTF-A の病態的意義を解明した。

血管細胞 ヒト ES/iPS 細胞を用いた検討において、特に血管前駆細胞の段階においてナトリウム利尿ペプチドおよびその受容体が重要な働きをしていることが示唆される結果を得た。

骨軟骨系 CNP 及び GC-B KO マウスより明らかとなった CNP/GC-B 系の内軟骨性骨化促進作用をより詳細に検討するため、軟骨特異的 CNP 及び GC-B KO マウスを作製した。軟骨特異的 CNP KO マウス、GC-B KO マウスでは全身 CNP あるいは GC-B KO マウスとはほぼ同程度の骨伸長障害が認められ、内軟骨性骨化における局所の CNP/GC-B 系の意義が証明された。軟骨特異的 CNP KO マウス、GC-B KO マウス組織学的解析により、CNP/GC-B 系は成長板軟骨細胞の分化を強力に促進し、また増殖についても軽度の促進をおこなうことにより、成長板幅を増大させ、骨伸長を促進することが明らかとなった。さらに、I 型コラーゲンプロモーターの Cre マウスを用いることにより、骨特異的 CNP あるいは GC-B ノックアウトマウスの作製にも成功した。骨特異的 CNP あるいは GC-B ノックアウトマウスは骨伸長を認めないものの、骨密度に変化をきたす可能性があり、現在詳細な検討をおこなっている。また、Zn-finger nuclease を用いて、CNP ノックアウトラットの作製にも成功し、作出されたノックアウトラットはノックアウトマウスと同様の骨伸長障害を認めることが証明された。一方、ヒト軟骨無形成症に対する有効性を検証し機序を解析する目的でヒト iPS 細胞から軟骨細胞への分化誘導法を確立し軟骨無形成症患者由来 iPS 細胞の樹立に成功した。

摂食・エネルギー消費系 神経系における CNP/GC-B 系の摂食やエネルギー代謝に対する生理的意義を解明するために、神経での特異的発現を可能とする Nestin プロモーター-Cre トランスジェニックマウスを用いて、神経特異的 GC-B ノックアウトマウスを作製した。神経特異的 GC-B ノックアウトマウスは骨伸長等外見にまったく異常を認めず、また、摂食・エネルギー代謝に関しても、通常食餌下では摂食量、体重ともに変化を認めなかった。しかし、高脂肪食下で体重増加が抑制され、有意な肝重量の低下を認めることが明

かとなった。現在その原因について詳細に解析をおこなっており、メカニズムについても今後検討予定である。

腎臓系 ANP・BNP/GC-A系の腎保護機序の解明に関して、片腎摘後にアルドステロン・高食塩負荷を行い、高血圧・高度アルブミン尿（約260倍）・分節性糸球体硬化を発症することを明らかとし、その機序として、ポドサイトのアポトーシスの増加、p38MAPKの活性化、酸化ストレスの増加を見出した（J Am Soc Nephrol 2012）。またこの腎障害はARBで一部キャンセルされることから、アルドステロンの下流でangiotensin IIの活性化メカニズムが腎局所で存在していることを明らかとした。

さらには、p38MAPK阻害薬の投与により、尿中アルブミン排泄は約90%減少し、アポトーシスの減少、腎病理組織像の改善が認められた。また培養ヒトポドサイトを用いた検討では、アルドステロン添加によるp38MAPKの活性化が、ANP添加により抑制されており、ポドサイトにおいてはp38MAPKがアルドステロン系ならびにANP・BNP/GC-A系の刺激をmergeさせる重要な分子であることを提唱した。また、GC-A floxedマウスを用いて、ポドサイト特異的GC-Aノックアウトマウスを作製し、片腎摘・アルドステロン・高食塩負荷を行うと、血圧が上昇せずに尿中アルブミン排泄が約13倍増加することから、ポドサイトにおけるGC-Aの役割を明らかとした。

(2)レプチン系

レプチン

（糖尿病治療薬としてのレプチン）独自開発したレプチンTgマウス（LepTg）とインスリン分泌低下型糖尿病マウス（Akita）を交配して、LepTg/Akitaマウスを作製し、インスリン分泌低下型糖尿病におけるレプチン治療の長期（年間）的な有用性を明らかにした。これまで報告してきた成果と合わせ、糖尿病治療薬としてのレプチンの有用性を示した。

（脂肪毒性とレプチン）レプチンは肝臓への直接作用ではなく、中枢神経および交感神経系作用を介して肝AMPKを活性化することを明らかにした。さらに、非アルコール性脂肪肝モデルマウスであるFatty Liver Shionogiマウス、肝臓特異的PTEN KOマウスを用いて、レプチンの脂肪肝治療薬としての有用性を明らかにした。また、著明な脂肪肝を呈するレプチン欠損ラットで肝臓レプチン反応遺伝子を明らかにした。ヒトの脂肪萎縮症モデルであるセイピン欠損ラットで脂肪萎縮発症メカニズムの一端を明らかにした。さらに、STZと高脂肪食負荷による軽症肥満2型糖尿病マウスにおいて、レプチンは膵臓内の脂肪含量を減少させ、GLP-1によるインスリン初期分泌促進作用を増強することを明らかにした。

（レプチンによる脳高次機能調節）肥満に

「うつ」や認知障害の合併が知られているので、レプチン欠損マウスやLepTgマウスを用いて検討し、うつ発症における内因性レプチンの抗うつ作用を証明した。またD10マウスを検討し、海馬におけるレプチン抵抗性を証明した。D10マウスでは認知機能も障害されており、その一部はBDNF系が関与していることを明らかにした。

（レプチン抵抗性）LepTgマウスに高脂肪食を負荷することで、肥満を伴わずにレプチン抵抗性を示す動物モデルを確立した。マウスの脳神経核特異的レプチン感受性検出系を確立した。また高脂肪食誘導肥満マウス（D10）を用いて、膵臓由来ホルモンであるアミリンが体重や摂食量のみならず糖脂質代謝改善作用においてもレプチン抵抗性を改善することを明らかにした。

（レプチンによる食欲調節）健常者と脂肪萎縮症患者を対象にfunctional MRI（fMRI）を用いて食欲刺激に対する脳神経活動を解析し、低レプチン血症である脂肪萎縮症では健常者と比較し、空腹時に有意差を認めなかったが、食後には多くの食欲関連領域で脳神経活動の残存が認められた。レプチン補充治療により、脂肪萎縮症患者における食後の脳神経活動の残存は抑制され、レプチンは食後の満腹（満足）感の形成に関与していることが示唆された。

（レプチンのトランスレーショナルリサーチ）脂肪萎縮症を対象としたレプチン補充療法の薬事承認を目指し、医師主導治験および長期有効性と安全性を評価する高度医療（第3項先進医療）を行った。2013年3月25日、脂肪萎縮症レプチン補充治療の薬事承認を得て、製造承認、薬価収載に至り、世界で初めての臨床応用を日本で実現した。さらに、その長期安全性、有効性、合併症、予後に及ぼす効果を検討した。

脂肪細胞 代表者らはこれまで胚様体（EB）形成を介する分化誘導法にてヒトiPS細胞がヒトES細胞に相当する脂肪細胞への分化能をもつことを報告した（FEBS Letters 2009）。またヒトiPS・ES細胞由来脂肪細胞はインスリン応答性や脂肪分解能を有し、皮下移植にて少なくとも4週間は生着・維持することを示した（Stem Cells Dev 2013）。京都大学医学研究科・医学部医の倫理委員会からの承認を得て、脂肪萎縮症患者から皮膚組織を採取しOct3/4, Sox2, Klf4, c-Mycのレトロウイルスを用いてiPS細胞を作製した。先天性脂肪萎縮症患者5例と後天性脂肪萎縮症患者2例と部分性脂肪萎縮症患者1例から疾患特異的iPS細胞の樹立を行った。一部のクローンをRIKEN BRCへ寄託した。さらに現在、疾患特異的iPS細胞を脂肪細胞分化誘導し脂肪蓄積等に関して検討している。

(3)間葉系ホルモンの探索 ラット脂肪組織、マウス株化脂肪細胞から組織抽出画分の調整を行い、抽出の過程で生じる脂肪細胞由

来の油層を物理的に除去することで、これまで報告のなかった脂肪組織・脂肪細胞からの組織抽出画分作成法を確立した。この画分を用いて、新規ペプチドの探索を行い、アドレノメデュリンやPACAPなど既知のペプチドを単離同定した。また高脂肪食負荷ラットの脂肪組織からは通常食ラットと異なる生理活性を確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 19 件)

【論文】

1. Nishikimi, T., Kuwahara, K., Nakagawa, Y., Kangawa, K., Minamino, N., Nakao, K. Complexity of molecular forms of B-type natriuretic peptide in heart failure. *Heart*. 99(10), 677-679, 2013 査読有
2. N. Yamada-Goto, K. Ebihara(12人中3番目), A. Yasoda(12人中8番目), K. Hosoda(12人中11番目), K. Nakao(12人中12番目). Intracerebroventricular administration of C-type natriuretic peptide suppresses food intake via activation of the melanocortin system in mice. *Diabetes*, 62(5):1500-4, 2013 査読有
3. Minami T, Kuwahara K(22人中2番目), Nakao K(22人中22番目): Reciprocal expression of MRTF-A and myocardin is crucial for pathological vascular remodeling in mice. *EMBO J* 31: 4428-4440, 2012 査読有
4. Aotani D, Ebihara K(13人中2番目), Hosoda K(13人中11番目), Nakao K(13番目): Functional Magnetic Resonance Imaging Analysis of Food-Related Brain Activity in Patients with Lipodystrophy Undergoing Leptin Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 97: 3663-3671, 2012 査読有
5. Sonoyama T, Sone M(9人中2番目), Tamura N(9人中8番目), Nakao K(9人中9番目): Differentiation of Human Embryonic Stem Cells and Human Induced Pluripotent Stem Cells into Steroid-Producing Cells. *Endocrinology*. 153: 4336-45, 2012 査読有
6. Yokoi H, Mori K(18人中3番目), Mukoyama M(17番目), Nakao K(18番目): Pleiotrophin triggers inflammation and increased peritoneal permeability leading to peritoneal fibrosis. *Kidney Int.* 81: 160-169, 2012 査読有
7. Miyamoto L, Ebihara K(12人中2番目), Hosoda K(12人中11番目), Nakao K(12人中12番目): Leptin activates hepatic 5' AMP-Activated Protein Kinase through sympathetic nervous system and $\alpha 1$ adrenergic receptor: A potential mechanism for improvement of fatt Li Yver in lipodystrophy by leptin. *J. Biol. Chem.* 287: 40441-40447, 2012 査読有
8. Y. Ogawa, M. Mukoyama (15人中2番目), K. Mori (15人中5番目), K. Nakao (15人中15番目). Natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A protects podocytes from aldosterone-induced glomerular injury. *J Am Soc Nephrol*, 23: 1198-1209, 2012 査読有
9. T. Kuwabara, K. Mori (15人中2番目), M. Mukoyama (15人中3番目), K. Nakao (15人中15番目). Exacerbation of diabetic nephropathy by hyperlipidaemia is mediated by toll-like receptor 4 in mice. *Diabetologia*, 55: 2256-2266, 2012 査読有
10. J. Fujikura, M. Sone(13人中3番目), K. Hosoda(13人中12番目), K. Nakao(13人中13番目). Induced pluripotent stem cells generated from diabetic patients with mitochondrial DNA A3243G mutation. *Diabetologia*, 55: 2689-1698, 2012 査読有
11. M. Naito, K. Ebihara(11人中3番目), M. Mukoyama(11人中9番目), K. Hosoda(11人中10番目), K. Nakao(11人中11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
12. N. Yamada, K. Ebihara(7人中4番目), K. Hosoda(7人中6番目), K. Nakao(7人中7番目). Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology*. 152(7): 2634-2643, 2011 査読有
13. Kuwahara K(9人中1番目), Nakao K(9人中9番目). MRTF-A is a common mediator of mechanical stress- and neurohumoral stimulation-induced cardiac hypertrophic signaling leading to activation of BNP gene expression. *Mol Cell Biol*. 30(17):4134-4148.2010 査読有
14. Kinoshita H, Kuwahara K(18人中2番目), Nakao K(18人中18番目). Inhibition of TRPC6 Channel Activity Contributes to the Anti-hypertrophic Effects of Natriuretic Peptides-Guanylyl Cyclase-A Signaling in the Heart. *Circ Res*. 106(12): 1849-1860, 2010 査読有
15. Inuzuka M, Tamura N(11人中2番目), Sone M(11人中10番目), Nakao K(11人中11番目). C-Type Natriuretic Peptide as a New Regulator of Food Intake and Energy Expenditure. *Endocrinology*, 2010, 151: 3633-3642 査読有
16. Kinoshita H, Kuwahara K(13人中2番目), Nakao K(13人中13番目). T-type Ca²⁺ channel blockade prevents sudden death in mice with heart failure. *Circulation*. 120(9):743-752. 2009 査読有
17. Taura D, Sone M(8人中2番目), Tamura N(8人中6番目), Nakao K(8人中8番目).

- Induction and isolation of vascular cells from human induced pluripotent stem cells--brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*29:1100-3, 2009 査読有
18. Taura D, Sone M(19人中3番目), Hosoda K(19人中4番目), Ebihara K(19人中12番目), Tamura N(19人中13番目), Nakao K(19人中19番目). Adipogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells: comparison with that of human embryonic stem cells. *FEBS Lett.* 583:1029-33, 2009. 査読有
19. Yasoda A(10人中1番目), Nakao K(10人中10番目). Systemic administration of C-type natriuretic peptide as a novel therapeutic strategy for skeletal dysplasias. *Endocrinology*150(7):3138-44,2009 査読有
〔学会発表〕(計4件)
1. 中尾一和, 内科学の使命と挑戦, 第109回日本内科学会総会・講演会 会頭講演, 2012年4月14日, 京都市
2. Kazuwa Nakao
Translational Science of the CNP/GC-B/cGMP System
5th International Conference on cGMP. June 24, 2011. Halle, Germany
3. Kazuwa Nakao
Translational Science of the CNP/GC-B/cGMP System for Achondroplasia Meeting on Translational Opportunities for the Heritable Disorders of Connective Tissue. Jul. 12, 2011. Portland, USA
4. Kazuwa Nakao
Adipotoxicity and Metabolic Syndrome
14th International Congress of Endocrinology – Symposium. Mar. 30, 2010. Kyoto, Japan
〔図書〕(計3件)
1. 中尾一和 他, 診断と治療社, 最新内分泌代謝学, 2013
2. 中尾一和 他, 診断と治療社, レプチンのトランスレーショナルサイエンス, 2012
3. 中尾一和 他, 診断と治療社, 病態から学ぶ新腎臓内科学, 2011
〔産業財産権〕
出願状況(計2件)
1. 名称: Method of examining polycystic kidney disease and method of screening for therapeutic agent of the disease
発明者: 長船健二、塩田文彦、豊田太郎、中尾一和、曽根正勝、田浦大輔
権利者: 長船健二、塩田文彦、豊田太郎、中尾一和、曽根正勝、田浦大輔
種類: PCT
番号: PCT/JP2011/006203
出願年月日: 2011/11/7
国内外の別: 国際
2. 名称: Mitochondrial Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells, Method of Producing Same and Use Thereof
発明者: 中尾一和、藤倉純二、細田公則、曽根正勝、中尾一和
権利者: 国立大学法人京都大学、第一三

- 共株式会社
種類: PCT
番号: PCT/JP2012/067256
出願年月日: 2012/6/29
国内外の別: 国際
取得状況(計1件)
1. 名称: 腹膜癒着防止用医薬組成物
発明者: 中尾一和、横井秀基、向山政志、笠原正登、森潔、古谷真優美
権利者: 国立大学法人京都大学、第一三共株式会社
種類: 特許権
番号: 特許公開 2011-207867
取得年月日: 平成 23 年 10 月 20 日
国内外の別: 国内
〔その他〕
ホームページ等
<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~med2/jpn/department/greeting.html>
<http://www.tk.med.kyoto-u.ac.jp/>
6. 研究組織
(1)研究代表者
中尾 一和 (NAKAO, Kazuwa)
京都大学・医学研究科・特任教授
研究者番号: 00172263
- (2)研究分担者
海老原 健 (EBIHARA, Ken)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 70362514
八十田明宏 (YASODA, Akihiro)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号: 50378642
- (3)連携研究者
細田 公則 (HOSODA, Kiminori)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号: 40271598
向山 政志 (MUKOYAMA, Masashi)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 40270558
田村 尚久 (TAMURA, Naohisa)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号: 40214207
(H21~22年度)
森 潔 (MORI, Kiyoshi)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 60343232
桑原 宏一郎 (KUWAHARA, Koichiro)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号: 30402887
曽根 正勝 (SONE, Masakatsu)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号: 40437207
宮澤 崇 (MIYAZAWA, Takashi)
京都大学・医学研究科・特定准教授
研究者番号: 30443500
澤井 一智 (SAWAI, Kazutomo)
国立循環器病研究センター研究所・生化学部・特任研究員
研究者番号: 80393213
(H21~23年度)