

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390056

研究課題名(和文) 視床下部オレキシンを標的とした情動と糖代謝の連動的制御による糖尿病治療法の開発

研究課題名(英文) Development of therapeutics for diabetes with dysregulation of sleep/wake rhythm and depressive disorders by timed regulation of hypothalamic orexin system

研究代表者

笹岡 利安 (SASAKI, TOSHIYASU)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・教授

研究者番号：00272906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：情動と中枢性糖代謝調節に関与するオレキシンが、2型糖尿病db/dbマウスと社会性敗北ストレス負荷マウスの糖代謝に及ぼす影響を検討した。db/dbマウスの活動期にオレキシンを脳室内投与すると、小胞体ストレス応答を改善し肝糖産生を抑制することで耐糖能が改善した。また、慢性的なうつ状態における耐糖能異常の防御にオレキシンが関与することを示した。オレキシン系は肝臓の糖新生を中枢性に制御する役割を果たしており、肥満およびうつに伴う耐糖能異常に対する重要な防御因子であることを明らかにした。以上より、オレキシン系の制御は、抗うつや快眠効果を伴った糖尿病の新しい時間治療法の開発に繋がる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Orexin system is involved in the regulation of both emotion and central glucose metabolism. Intracerebroventricular injection of orexin at active wake phase improved glucose metabolism via amelioration of ER stress responses and hepatic glucose production in diabetic db/db mice. In addition, orexin prevented chronic stress-induced glucose intolerance and insulin resistance in mice. Moreover, chronic nicotine treatment at active wake phase that enhances orexin expression improved glucose intolerance via inhibition of hepatic glucose production in db/db mice. Thus, orexin system plays a crucial role to centrally prevent glucose intolerance and hepatic insulin resistance caused by obesity and depression. The timed activation of orexin system is a new therapeutic target for diabetes with dysregulation of sleep/wake rhythm and/or depressive disorders.

研究分野：糖尿病・内分泌

キーワード：オレキシン 不眠 うつ ストレス 日内リズム インスリン抵抗性 糖代謝

1. 研究開始当初の背景

生活習慣や社会構造の急激な変化により、糖尿病やうつ・不安などの精神疾患の罹患率が増大しており、しかもこれらの疾患には関連性が認められる(Discov Med 9:112, 2010)。そのため、両病態に共通する視床下部の異常が情動系と糖代謝の異常の連鎖に關与する可能性が高い。実際、糖代謝の調節は視床下部を中枢とする臓器連関によって調和を保っているが、ストレスにより自律神経のバランスが攪乱されると肥満やインスリン抵抗性が惹起される。また視床下部は情動の中枢でもあり、扁桃体や中脳との連係を介して怒りや不安などの情動反応に關与している。しかし視床下部に入力した末梢代謝シグナルや快・不快情動シグナルがどのように統合され、末梢組織の糖代謝を制御しているかは不明である。

視床下部のオレキシン神経は睡眠・覚醒の制御に加え、自律神経やエネルギーバランス調節に重要な役割を果たしている。また加齢や高血糖の影響でオレキシンの発現量は減少し、オレキシンを欠損したヒトでは肥満および2型糖尿病のリスクが増加する(Lancet 355:1274, 2000)。我々は、オレキシンが発見された直後に空腹時血糖の低下作用を突き止め(EJP 448:245, 2002)、オレキシン欠損(OX-KO)マウスではインスリン抵抗性が増大することを見出した(Diabetologia 51:657, 2008)。

一方、情動は扁桃体 - 視床下部 - 中脳により制御されているが、オレキシン神経はこれらの神経系と密接な神経回路を形成している。情動の形成過程においてオレキシン神経が扁桃体から興奮性の入力を受けると、中脳を含む脳幹モノアミン神経系を活性化させ、覚醒や情動の表出を誘発する。さらにうつ病患者ではオレキシン含量が低下しており、オレキシン欠損(OX-KO)マウスではうつ誘発性ストレスに対する適応機構が破綻する(Nat Neurosci 7:752, 2008)。以上より、オレキシン神経は不快情動による自律神経のバランス異常とそれに伴う体内時計の異常を防止し、精神疾患と糖尿病の連鎖的進展を阻止する役割を果たす可能性が考えられる。

2. 研究の目的

情動の変化が糖代謝に影響を及ぼすことは良く知られているが、その機序は不明である。本研究では、情動系と中枢性糖代謝調節の両者に關与する視床下部オレキシン神経に注目し、心理的ストレスに対する生体防御機構としての役割を追究する。特に、不快情動に対処するために必須な中脳ドパミン神経系による報酬作用がオレキシンの作用を仲介し、抗うつ作用だけでなく自律神経を介する体内時計の調整および糖代謝の調節に關与することを実証する。さらに、ストレス

に伴うインスリン抵抗性に対するオレキシンの改善効果を生体リズムおよび時間薬理学的観点から検討し、精神疾患と代謝疾患の連鎖的な発症を防止するための体内時計システムを利用した新しい治療戦略の開発基盤を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

実験動物：

雄性の C57BL/6J マウス、C57BLKS/J lar-m+/m+ mice (m+/m+)マウス、2型糖尿病モデル C57BLKS/J lar-db/db mice (db/db) マウス、dopamine D1 受容体欠損マウス、および dopamine D2 受容体欠損マウスを用いた。オレキシン欠損マウス(OX-KO)は筑波大学の櫻井武博士より供与を受けた。マウスは富山大学生命科学先端研究センター・動物実験施設において飼育し、実験に使用した。実験動物の飼育環境は温度 24 ± 1 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、12 時間のサイクルの照明コントロール下(7:00 on/ 19:00 off)とし、飼料(ピコラポロデント, PMI Nutrition International, St. Louis, MO, USA)と水道水を自由に摂取させた。本実験は富山大学動物実験指針に従って実施した。

グルコース負荷試験およびインスリン負荷試験：

実験前日より 10 時間絶食させた後、グルコース (2 g/kg) を経口投与またはインスリン (1 U/kg) を腹腔内投与した。投与の 0, 15, 30, 60 および 120 min 後に尾静脈より採血して血糖値を測定した。

ピルビン酸負荷試験：

マウスを一晩絶食させ、ピルビン酸 (2 g/kg) を腹腔内投与し、0, 15, 30, 60, 90 および 120 min 後に尾静脈より採血し、血糖値を測定した。

脳室内投与：

オレキシン A の頻回投与実験においては、マウスに側脳室投与用のガイドカニューレを挿入し、7 日間の回復期間の後、オレキシン A をマウスの脳室内に 3 日間連続投与した。投与時刻は、正常マウスの脳脊髄液中でオレキシン濃度の増加開始時に相当する 21:00 (ZT 14) に設定した。

社会性敗北ストレス負荷試験：

マウスに慢性社会性敗北ストレスを負荷し、慢性うつモデルマウスを作製した。本実験ではストレス負荷マウス(ストレス群)をそれよりも体格が大きく攻撃性の高いマウス(ICR マウス)と同居させるストレスを 10 日間負荷(chronic social defeat stress: CSDS)を行った。Day 11 に社会性相互作用試験(social interaction test)によりマウスのうつ状態を評価した。マウスの血清イン

スリン値は ELISA 法により測定した。

ウエスタンブロット：

小胞体ストレス応答の解析実験では、まず安静時の状態を検討するため5時間の絶食後に肝臓を採取した。また、*in vivo*での過剰な小胞体ストレスに対する応答を検討するため、24時間の絶食後に1時間再摂食させることで小胞体ストレスを誘導し、肝臓を採取した。凍結組織よりサンプルを作製し、SDS-PAGEにより分離し、polyvinylidene difluoride (PVDF) membrane (Millipore, Billerica, MA, USA) に転写した。一次抗体と反応させた後、二次抗体(GE Healthcare Biosciences, Piscataway, NJ, USA) と反応させ、Chemi Lumi One L (nacalai tesque, Kyoto, Japan) を用いた化学発光法によりルミノイメージアナライザー LAS-4000 を用いて検出した。

遺伝子発現解析：

5, 6 および 16 時間絶食または摂食条件下において、マウスの肝臓を採取した。RNA を抽出して逆転写反応を行った後、Real-time PCR を行い、mRNA 量を定量した。

4. 研究成果

(1) 2 型糖尿病 db/db マウスにおけるオレキシン投与による血糖改善効果の検討

db/db マウスは肥満、インスリン抵抗性および高血糖を呈する 2 型糖尿病モデルマウスである。db/db マウスおよび対照 m+/m+ マウスの血糖値の日内変化を検討したところ、1 日のいずれの時間帯においても db/db マウスは m+/m+ と比較して著明な高血糖を示した。また、視床下部におけるオレキシン A の mRNA 発現量を測定したところ、m+/m+ マウスの視床下部では ZT11 (18 時) においてオレキシン A の mRNA が増加するが、db/db マウスではその増加が認められず、低値を示した。正常なげっ歯類の脳脊髄液中では覚醒期初期にオレキシン濃度が増加し始めるので、db/db マウスの脳室内にオレキシン A (0.3 nmol) を ZT 14 (21 時) に投与し(1 回/日、3 日間)、血糖値の変化を検討した。その結果、オレキシン A を投与した db/db マウスは著明な血糖値の低下を示した。その際、体重に変化は認められなかった。

そこで、オレキシンにより血糖値が低下するメカニズムを検討するため、db/db マウスの脳室内にオレキシン A を 3 日間投与した後、6 時間絶食させ、空腹時血糖が有意に低下した状態における糖新生律速酵素の発現変化を検討した。その結果、オレキシン投与群で血糖値が有意に低下した状態において、糖新生律速酵素である phosphoenolpyruvate carboxykinase (Pepck) および glucose-6-phosphatase (G6Pase) の mRNA 発現量の有意

な低下が認められた。

さらに、6 時間絶食させたオレキシン欠損 (OX-KO) マウスの肝臓における小胞体ストレス応答の変化を検討した。その結果、小胞体ストレスマーカーの Chop mRNA、IRE1 タンパクのリン酸化、および JNK タンパクのリン酸化がオレキシン欠損マウスの肝臓で増大することを認めた。

以上より、オレキシンは小胞体の機能を維持することで肥満によるインスリン抵抗性を防御し、正常な血糖値の維持に寄与すると考えられた。

(2) ストレスによるインスリン抵抗性と耐糖能異常におけるオレキシンの役割の検討

野生型 (WT) および OX-KO マウスに慢性的社会性敗北ストレス (CSDS) を 10 日間負荷した後、社会性相互作用試験によりうつ状態を評価した。WT マウス、OX-KO マウスともに、ストレス負荷しないコントロール群では 100% 以上の相互作用率を示し、うつの形成は認められなかった。一方、社会性敗北ストレスを負荷すると、WT マウスの 65%、OX-KO マウスの 67% が CSDS に感受性を示し、社会的回避行動を示した。CSDS 感受性 WT マウス (defeated WT) と CSDS 感受性 OX-KO マウス (defeated OX-KO) は同程度の相互作用率を示した。以上より、オレキシンの有無に関わらず CSDS 負荷によりマウスでは同程度にうつが形成されることが示された。

うつとオレキシンの欠損が糖代謝に与える影響を検討するため、通常摂食状態の WT マウスおよび OX-KO マウスを day 29 において 5 時間絶食させた後、血清パラメーターの変化を解析した。その結果、ストレス負荷した (CSDS 感受性の) OX-KO マウスでは WT と比較して血糖値が軽度上昇した。また、WT マウスでは、ストレス負荷に関わらず血清インスリン値の変化は認められなかったが、OX-KO マウスではストレス負荷により著明なインスリン値の増加が認められた。さらに、肝臓のインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR は、ストレス負荷による defeated OX-KO マウスにおいてのみ著明に増加した。

肝臓のインスリン抵抗性は肝糖新生の異常亢進を誘発するため、CSDS 感受性の OX-KO マウスの肝臓では糖新生活性が亢進している可能性が考えられた。そこで、ピルビン酸負荷試験により、うつおよびオレキシンの欠損が肝臓の糖新生活性に与える影響を検討した。その結果、ストレス負荷した OX-KO マウスにおいて、ピルビン酸投与後 30 min における血糖値が他群と比較して有意に高く、糖新生活性の異常な亢進が認められた。

以上より、オレキシンはストレス誘発による肝臓インスリン抵抗性と耐糖能異常に対し防衛的に働くことが示唆された。

(3) ニコチンの長期投与が肝糖産生と耐糖能

異常を改善する機序の検討

ニコチン含有飲料水を 20 µg/mL の濃度で 3-8 週間投与するとマウス肝臓の糖新生が抑制され耐糖能が改善することから、その機序を検討した。2 型糖尿病 db/db マウス (12 週齢) にニコチン含有飲料水 (20 µg/mL) を 8 週間投与したニコチン投与群では、オレキシンの前駆体であるプレプロオレキシンの発現量が活動期早期 (ZT 14) において低下し、活動期晩期 (ZT 23) において増加した。脳内のオレキシン含量は活動期晩期にピークに達することが知られており、ニコチンは日周性のオレキシン発現を増幅した。

肝臓の糖新生律速酵素遺伝子の発現を解析した結果、PEPCK の mRNA 発現量は変化しなかったが、G6Pase の mRNA 発現量がニコチン処置により有意に低下し、肝糖新生が抑制されることが示された。さらに、肝糖産生の抑制に関わる転写因子 STAT3 のリン酸化がニコチン処置により増加した。

ニコチンによる中枢性の糖代謝調節に情動を司るドーパミン神経系が関与する可能性を検証した。ドーパミン 1 型受容体および 2 型受容体欠損マウスにニコチン含有飲料水 (20 µg/mL) または vehicle を 3 週間自由摂取させ、グルコース負荷試験およびインスリン負荷試験を行った結果、ニコチンの影響は認められなかった。一方、ピルビン酸負荷試験では、ニコチンによる肝糖新生活性の抑制を認めた。したがって、長期ニコチン含有飲料水投与による肝糖産生抑制作用に内因性のドーパミンは関与しないことが示唆された。

以上より、ニコチンを長期間覚醒期に投与すると視床下部オレキシン神経系を基盤とした生体リズムの調節が強化され、主に肝臓の糖代謝が改善することが示された。

本研究により、情動と糖代謝を連係する視床下部オレキシン系が肝臓の糖新生を中枢性に制御する役割を果たしており、肥満およびうつに伴う肝インスリン抵抗性や耐糖能異常に対する重要な防御因子であることを明らかにした。したがって、今後、時間治療の概念を取り入れて、抗うつや快眠効果を伴った糖尿病の新しい治療法を開発する上で、オレキシン神経系は重要な標的であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. Tsuneki H, Nagata T, Fujita M, Kon K, Wu N, Takatsuki M, Yamaguchi K, Wada T, Nishijo H, Yanagisawa M, Sakurai T, Sasaoka T. Nighttime administration of nicotine improves hepatic glucose metabolism via the hypothalamic orexin system in mice. *Endocrinology*. 157: 195-206, 2016. 査読有。

2. Tsuneki H, Tokai E, Nakamura Y, Takahashi K, Fujita M, Asaoka T, Kon K, Anzawa Y, Wada T, Takasaki I, Kimura K, Inoue H, Yanagisawa M, Sakurai T, Sasaoka T. Hypothalamic orexin prevents hepatic insulin resistance via daily bidirectional regulation of autonomic nervous system in mice. *Diabetes*. 64: 459-470, 2015. 査読有。

3. Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T. Orexin regulates glucose homeodynamics with daily rhythm. *Orexin and Sleep*. Springer International Publishing Switzerland. 2015: 381-394, 2015. 査読有。

4. Tsuneki H, Tokai E, Sugawara C, Wada T, Sakurai T, Sasaoka T. Hypothalamic orexin prevents hepatic insulin resistance induced by social defeat stress in mice. *Neuropeptides*. 47: 213-219, 2013. 査読有。

〔学会発表〕(計 32 件)

1. 恒枝宏史, 東海絵美, 高月真由美, 大西兼悟, 今 寛太, 和田 努, 笹岡利安. 中枢性糖代謝調節機構におけるドーパミン D2 受容体系の機能的意義の解析. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016 年 5 月 19-21 日, 京都.

2. 今 寛太, 恒枝宏史, 和田 努, 笹岡利安. 不眠症治療薬スボレキサントによる視床下部オレキシン系を介した糖代謝改善効果. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016 年 5 月 19-21 日, 京都.

3. 笹岡利安. 糖尿病と睡眠. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016 年 5 月 19-21 日, 京都.

4. 恒枝宏史, 和田 努, 笹岡利安. 視床下部オレキシンによる睡眠と糖代謝の連係調節の意義. 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 26-29 日, 横浜.

5. 恒枝宏史, 和田 努, 笹岡利安. 視床下部オレキシンの「動的」血糖制御を標的とした糖尿病治療の新戦略. 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年 3 月 9-11 日, 横浜.

6. 笹岡利安, 和田 努, 恒枝宏史. 視床下部オレキシンによる自律神経系と小胞体ストレス応答を介したマウス肝糖産生の調節機構. 第 38 回日本分子生物学会年会, 第 88 回日本生化学会大会, 合同大会, 2015 年 12 月 1-4 日, 神戸.

7. 今 寛太, 恒枝宏史, 東海絵美, 永田貴嗣, 和田 努, 笹岡利安. オレキシン系を標的とした生体リズム制御による 2 型糖尿病マウスの糖代謝改善効果. 日本薬学会北陸支部第 127 回例会, 2015 年 11 月 15 日, 富山.

8. Tsuneki H, Nagata T, Kon K, Wada T, Sasaoka T. Hypothalamic orexin as a chronotherapeutic target for type 2 Diabetes. American Diabetes Association (ADA) 75th Scientific Sessions, 2015 年 6 月 5-9 日, ボストン, アメリカ合衆国.

9. 恒枝宏史, 永田貴嗣, 藤田樹生, 和田 努, 笹岡利安. ニコチン作用から見た視床下部オレキシン系の日内リズム調節が高血糖に及ぼすインパクト. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2015 年 5 月 21-24 日, 下関.
10. 今 寛太, 恒枝宏史, 和田 努, 笹岡利安. 新規不眠症治療薬スボレキサントの時間治療による 2 型糖尿病マウスの糖代謝改善効果. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2015 年 5 月 21-24 日, 下関.
11. 東海絵美, 恒枝宏史, 浅岡健広, 今 寛太, 高橋佳佑, 越田千晶, 布目幸久, 和田 努, 笹岡利安. 視床下部オレキシンによる加齢および肥満病態での脂肪組織機能の防御効果の解析. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2015 年 5 月 21-24 日, 下関.
12. 恒枝宏史, 和田 努, 笹岡利安. 視床下部オレキシン系の動的血糖制御による抗糖尿病作用. 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 25-28 日, 神戸.
13. 笹岡利安. ストレス不眠によるインスリン抵抗性の治療戦略. 第 49 回糖尿病学の進歩, 2015 年 2 月 20-21 日, 岡山.
14. 恒枝宏史, 永田貴嗣, 藤田樹生, 和田 努, 笹岡利安. ニコチン作用から見た視床下部オレキシン神経系を介する糖代謝リズム制御の意義. 第 26 回分子糖尿病学シンポジウム, 2014 年 12 月 6 日, 高知.
15. Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T. Nicotinic regulation of glucose metabolism via hypothalamic orexin system. International Society of Addiction Medicine (ISAM) World Congress in 2014, 2014 年 10 月 2-6 日, 横浜.
16. Tsuneki H. Hypothalamic orexin as a potential chronotherapeutic target for diabetes. The 13th Japan-Korea Diabetic Nephropathy Seminar, 2014 年 9 月 25-28 日, 金沢.
17. Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T. Orexin regulates glucose metabolism under the control of circadian system. Tokyo Translational Therapeutics Meeting; Homeodynamics in Clocks, Sleep and Metabolism, 2014 年 9 月 24 日, 東京.
18. 恒枝宏史, 和田 努, 笹岡利安. 視床下部オレキシンによる糖代謝リズム調節を介したインスリン抵抗性の治療戦略. 生体機能と創薬シンポジウム 2014, 2014 年 8 月 28-29 日, 大阪.
19. Sasaoka T, Tokai E, Takahashi K, Asaoka T, Wada T, Tsuneki H. Hypothalamic orexin prevents hepatic insulin resistance via bidirectional regulation of autonomic nervous system in mice. American Diabetes Association (ADA) 74th Scientific Sessions, 2014 年 6 月 13-17 日, サンフランシスコ, アメリカ合衆国.
20. 浅岡健広, 恒枝宏史, 東海絵美, 高橋佳佑, 中村優也, 和田 努, 笹岡利安. 視床下部オレキシンによるマウス肝糖新生の概日リズムの調節機構の解析. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2014 年 5 月 22-24 日, 大阪.
21. 永田貴嗣, 恒枝宏史, 東海絵美, 藤田樹生, 山口 薫, 和田 努, 笹岡利安. ニコチンは視床下部オレキシン神経系を介してマウス肝糖新生を抑制する. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2014 年 5 月 22-24 日, 大阪.
22. 笹岡利安, 東海絵美, 高橋佳佑, 浅岡健広, 和田 努, 恒枝宏史. 2 型糖尿病マウスでの視床下部オレキシンによる糖代謝改善効果. 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014 年 4 月 24-26 日, 福岡.
23. Tsuneki H, Tokai E, Takahashi K, Asaoka T, Wada T, Sasaoka T. Wake-active orexin system prevents hepatic insulin resistance via bidirectional regulation of hepatic glucose production in mice. Keystone Symposia: Challenges and Opportunities in Diabetes Research and Treatment, 2014 年 1 月 12-17 日, バンクーバー, カナダ.
24. 恒枝宏史, 東海絵美, 菅原千恵子, 和田 努, 笹岡利安. 視床下部オレキシンによるうつに伴う糖代謝異常の防御機構の解明. 第 25 回分子糖尿病学シンポジウム, 2013 年 12 月 7 日, 大阪.
25. 高橋佳佑, 恒枝宏史, 東海絵美, 藤田樹生, 浅岡健広, 和田 努, 笹岡利安. オレキシン欠損マウスにおいて血糖値の日内リズムの調節が破綻する機序の解析. 日本薬学会北陸支部第 125 回例会, 2013 年 11 月 17 日, 金沢.
26. Sasaoka T. Role of orexin in the hypothalamic regulation of energy homeostasis. 2013 International Conference on Diabetes and Metabolism and 5th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, 2013 年 11 月 6-9 日, ソウル, 韓国.
27. Sasaoka T, Tokai E, Sugawara C, Wada T, Tsuneki H. Hypothalamic orexin system protects against hepatic insulin resistance induced by chronic social defeat stress in mice. The 36th Naito Conference on Molecular Aspects of Energy Balance and Feeding Behavior, 2013 年 9 月 10-13 日, 札幌.
28. Tsuneki H, Tokai E, Wada T, Sasaoka T. Hypothalamic orexin generates the circadian metabolic rhythm for maintaining glucose homeostasis in mice. The 36th Naito Conference on Molecular Aspects of Energy Balance and Feeding Behavior, 2013 年 9 月 10-13 日, 札幌.
29. 笹岡利安, 菅原千恵子, 東海絵美, 和田 努, 恒枝宏史. 慢性的なうつに伴う糖代謝異常に対する視床下部オレキシン系の役割の

解析．第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会，
2013 年 5 月 16-18 日，熊本．

30. 恒枝宏史，東海絵美，高橋佳佑，浅岡健
広，和田 努，笹岡利安．視床下部オレキシ
ンの日内リズム制御による 2 型糖尿病マウ
スの肝糖代謝の改善効果．第 56 回日本糖尿
病学会年次学術集会，2013 年 5 月 16-18 日，
熊本．

31. 笹岡利安．Hypothalamic orexin
prevents hepatic insulin resistance
induced by social defeat stress in mice．

脳・肝インターフェースメディスン研究セン
ターシンポジウム，2013 年 3 月 26 日，東京．

32. 恒枝宏史．Role of orexin in the
regulation of circadian rhythm of glucose
metabolism in the liver of mice. 脳・肝
インターフェースメディスン研究センター
シンポジウム，2013 年 3 月 26 日，東京．

〔図書〕(計 4 件)

1. 笹岡利安，恒枝宏史．自律神経系の概日
リズムとオレキシン．Annual Review 2016 糖
尿病・代謝・内分泌．中外医学社．2016:
87-93, 2016.

2. 笹岡利安，恒枝宏史．視床下部オレキシ
ンによる代謝調節．内分泌・糖尿病・代謝内
科．科学評論社．41: 240-246, 2015.

3. 笹岡利安，恒枝宏史．睡眠とインスリン
抵抗性 オレキシンによる糖代謝調節．プ
ラクティス．医歯薬出版．32: 433-438, 2015.

4. 恒枝宏史，笹岡利安．オレキシンによる
代謝調節機構．日本薬理学雑誌．142:
316-317, 2013.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ

[http://www.pha.u-toyama.ac.jp/
clinphar/index-j.html](http://www.pha.u-toyama.ac.jp/clinphar/index-j.html)

6．研究組織

(1)研究代表者

笹岡 利安 (SASAOKA TOSHIYASU)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)
教授

研究者番号：00272906

(2)研究分担者

恒枝 宏史 (TSUNEKI HIROSHI)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)
准教授

研究者番号：20332661

和田 努 (WADA TSUTOMU)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)

講師

研究者番号：00419334