

19980191

厚生省研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

肥満における生活習慣病合併の成因、予防および治療に関する研究
－高齢者の QOL 向上と医療費削減を目指して－

主任研究者 井上修二
国立健康・栄養研究所

厚生省研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

肥満における生活習慣病合併の成因、予防および治療に関する研究
－高齢者の QOL 向上と医療費削減を目指して－

主任研究者 井上修二 国立健康・栄養研究所

過去2年間で、肥満と4つの生活習慣病の因果関係につき、肥満からの糖尿病発症メカニズムにはインスリンレジスタンスとインスリン分泌不全の二つの発症型式があることを *in vivo* と *in vitro* の成績で確立し、高中性脂肪血症発症メカニズムには高インスリン血症によって肝中性脂肪分泌、末梢中性脂肪取り込み能力とも亢進しているのに脂肪組織の中性脂肪取り込み能力の限界によるというメカニズムに加えて、体脂肪量増大による遊離脂肪酸の肝での再エステル化亢進、インスリンレジスタンスによる末梢組織での中性脂肪取り込み能力の低下、microsomal triglyceride transfer protein(MTP)活性上昇などの発症型式があること、脂肪肝発症メカニズムには肝脂肪合成酵素活性による肝内脂肪合成亢進、肝内での血中遊離脂肪酸再エステル化亢進及び両者による発症型式があること、高血圧には循環血流量の増大、交感神経緊張亢進による発症型式があることなど、更に、追加実験を必要とするが、夫々の発症型式に heterogeneity の存在を実証することができた。肥満の高脂血症の治療にも発症と同じく、治療メカニズムに heterogeneity があることを認めた。治療メカニズムの予備実験として、消費エネルギー増加作用のあるカプサイシンにみられる熱産生と熱放散が末梢及び中枢で独立のメカニズムで惹起されていることを認めた。最終年は成因、病態の追加実験と治療メカニズムの検討を主として進める予定である。

井上修二（国立健康・栄養研究所老人健康・栄養部長）

A. 研究目的

高齢者の寿命を縮め、QOL（Quality of Life）を低下させる主な原因は生活習慣病（成人病）の合併である。代表的な生活習慣病である糖尿病、高血圧、高脂血症などによる心筋梗塞、脳動脈硬化症、糖尿病性腎症による腎不全などは寿命を縮める上に、QOLの低下を招く。糖尿病網膜症による視力障害も高齢者のQOLの低下を招く病態である。生活習慣病の増加とともに、進行したこのような病態の増加は、医療費増

大のおおきな原因になっている。このような代表的な生活習慣病3～6割は肥満が誘因となっていることが疫学的にも認められているので、肥満からのこれらの疾患の成因（発症メカニズム）を明らかにすることは学問的な課題であるだけでなく、生活習慣病の予防対策上も重要な課題である。また肥満に伴う脂肪肝も過度のアルコール飲酒や肝炎ウイルス感染によって肝硬変に進行しやすい病態としてその対策が必要な疾患である。肥満から発症した生活習慣病については、肥満が併存する初期の段階では減量によって肥満を是正するか、減量できない場合でも、肥満に伴うインスリン抵抗性を改善すると病態は正常化したり軽症化

することが分かっている。肥満に対する治療法の差異により病態の改善に血中の代謝変動のみでなく、肝、脂肪、筋肉組織など組織レベルの変動を含めてどのような差異が生じるのかという問題も、学問的課題だけではなく、治療対策上も重要な課題と考えられる。

本研究は、肥満の基本的なモデル、①視床下部性肥満、②遺伝性肥満 (Fatty rat) と③食餌性肥満 (高脂肪食、高蔗糖食、両者混合食) を使用し、遺伝的背景の有無と環境 (食餌、運動) の相互間系にもとづいた肥満における糖尿病、高脂血症、高血圧、脂肪肝などの生活習慣病合併の発症メカニズムとその予防および治療による病態の変動を検討することが目的である。

本年度は、視床下部性肥満ラットおよび遺伝性肥満 Zucker fatty ラットを使用して、肥満からの糖尿病、高脂血症、高血圧、脂肪肝の病態の把握と発症メカニズムの検証を行った。また、これら疾患に対する治療メカニズムの検討も開始した。

B. 研究方法

(1) 肥満と糖尿病：1) 約 10 週令の SD 雌ラットを使用し、VHM破壊高脂肪食飼育視床下部性肥満ラット (インスリンレジスタンス糖尿病発症)、少量ストレプトゾトシン投与VHM破壊高脂肪食飼育視床下部性肥満ラット (インスリン分泌不全糖尿病発症) を作成し、VHM破壊 12 週後、a) 静脈カニユレを設置し、ブドウ糖負荷時の遊離脂肪酸 (FFA) の変動によるインスリン感受性測定、b) 肝、筋と脂肪組織を使用して、筋組織の glycogen synthetase (GS)、肝の phosphoenolpyruvate

carboxylase (PEPCK) の発現測定、及び c) 尿中微量アルブミン測定を行った。2) 40% 腓部分適除ラットにVMH破壊を施行し、2 週間後、頸静脈カニユレを設置、静注ブドウ糖負荷による血糖、血中インスリンの測定、腓組織のPCNA染色による増殖像の検討を行った。3) VMH破壊ラットを作成し、高果糖食、高ブドウ糖食で飼育し、1 週後と 12 週後に、静注ブドウ糖負荷試験による血糖、血中インスリンの測定、血中脂質、血中レプチン、膀子宮脂肪量の測定、肝、筋肉、脂肪組織を使って、肝の PEPCK、筋肉、脂肪組織の GLUT 4、GS の発現を検討した。4) レプチンを Alzet のポンプで 1 週間連続投与し、腓組織増殖作用を PCNA 染色で検討した。5) 既知の growth factor、growth factor 作用を有する peptide の 37 種類のプライマーを作成し、VMH破壊ラットの胃、腓、肝、小腸における発現を PCR 法で検討した。6) 遺伝性肥満糖尿病モデル OLETF ラットと LETO (対照) ラットに、a) 頸静脈カニユレを設置、無麻酔、無拘束下で経口ブドウ糖負荷試験を行い、血糖、血中インスリンの測定、b) 肝、筋組織の GLUT 4 の発現と含量、GS の発現、肝の PEPCK の発現の測定、c) 血中脂質の測定を行った。

(2) 肥満と高脂血症：1) VMH破壊 10 週後の視床下部性肥満ラットの血中脂質、血中レプチン、血中インスリン、中性脂肪分泌速度 (TGSR)、膀子宮脂肪量、肝内 acyl Co.A transferase、microsomal triglyceride transfer protein (MTP) 活性を測定した。2) VMH破壊ラットの破壊後、1 週 (dynamic phase) と 10 週 (static

phase) の血中脂質測定と超遠心法によるリポ蛋白の分析を行った。3) VMH破壊ラットを、高脂肪食と高蔗糖食で飼育し、破壊 10 週間後、血中脂質、血中インスリン、TGSR、ヘパリン静注後のリポ蛋白リパーゼ (LPL) を測定し、食餌因子の高脂血症への影響を検討した。4) VMH破壊視床下部性肥満と遺伝性肥満 Fatty 肥満ラットにインスリン抵抗解除 isoxazolidinedione を投与して、血中脂質、血中インスリン、TGSR、ヘパリン静注後のLPLを測定し、治療メカニズムを比較検討した。

(3) 肥満と高血圧：14 週令の Fatty 肥満ラットを使って動脈カニューレによる血圧測定、血中レニン、アルドステロン、血中電解質、循環血液量の測定を行った。

(4) 肥満と脂肪肝：1) VMH破壊 1 週間後の dynamic phase と 10 週後の肥満の確立した static phase 及び 14 週令の Fatty 肥満ラットを使って、a) 肝組織像、b) 血清肝機能、c) 血中脂質測定、d) 肝内脂肪合成酵素活性、f) MTP 活性の測定を行った。

(5) 治療メカニズムの予備実験：唐辛子成分、カプサイシンを末梢投与して 1) 無処置下、副腎髓質摘除下、皮膚温上昇下で熱産生と熱放散を同時測定した、2) 脊髄レベル、延髄と視床下部間で除脳して、熱産生と熱放散を同時測定した。

C. 研究結果

(1) 肥満と糖尿病：1) FFAの変動がVMH破壊高脂肪食飼育群では著明な高値で推移し、ストレプトゾトシン処置VMH破壊高脂肪食飼育群も高値の変動を示した。VMH破壊高脂肪食飼育群とストレプトゾトシン処置VMH破壊高脂肪食飼育群では

筋組織のGSの発現は低値傾向を示し、肝のPEPCK発現は両モデルとも高値であったが、ストレプトゾトシン処置VMH破壊高脂肪食飼育群で著明な高値を示した。

2) 40%腭摘VMH破壊ラットは、破壊 2 週間後、対照ラットと比較して有意なインスリン分泌上昇を示し、PCNA法では腭の外分泌細胞、内分泌細胞 (ラ氏島細胞) とも増殖像を示した。3) VMH破壊普通食飼育ラットと比較して、破壊後 2 週間後では高果糖食ではインスリン分泌は同等で、耐糖能曲線の悪化を示したのに、高ブドウ糖食飼育ではインスリン分泌の上昇傾向を示す耐糖能曲線の改善を示した。破壊 10 週間後には、高果糖食飼育ではインスリン分泌の上昇傾向を示す耐糖能曲線の悪化を示し、高ブドウ糖飼育ではインスリン分泌に差のない普通食飼育と同等の耐糖能曲線を示した。高果糖食飼育では、レプチン分泌は促進されなかったが、高ブドウ糖飼育ではレプチン分泌は促進された。4) レプチン投与によりVMH破壊ラットでは腭組織細胞増殖が抑制され、正常ラットでは影響を受けなかった。5) PCR法による growth factor の検出では、胃における trefoil peptide の約 20 倍の発現をみた以外、他の臓器では発現の変化は認められなかった。6) OLETFの実験は、現在分析中である。

(2) 肥満と高脂血症：1) VMH破壊後 10 週間後には、血中FFA、インスリン、レプチン、TGSR、膀子宮脂肪量、acyl Co.A transferase 活性とも高値で、TGSRは血中インスリンの他に、膀子宮脂肪量、体脂肪量を反映する血中レプチンと正の相関を示したことから、増大した体脂肪量から放

出された FFA が肝の acyl Co.A transferase で再エステル化されて TGSR を上昇させ、その結果、血中中性脂肪が上昇するメカニズムが示唆された。MTP 高値は TGSR の上昇を助長し、高中性脂肪血症に関与していることも示唆された。2) VMH 破壊ラットでは、dynamic phase では正中性脂肪血症、static phase では高中性脂肪血症を示した。リポ蛋白の分析では、VLDL 中の TG の著明な増加、Free-cholesterol、PL の減少、LDL 中の TG、esterified-cholesterol の減少、HDL 中の分画は殆ど変化のないことが dynamic 及び static phase で見られることが明らかになった。3) VMH 破壊ラットでは高脂肪食飼育、高蔗糖食飼育とも、血中インスリン、TGSR、postheparin LPL は上昇するが、高脂肪食飼育の方がより著明であることが明らかになった。4) インスリン抵抗解除剤は VMH 破壊視床下部性肥満、Fatty 肥満ラットの高脂血症を正常値近くまでに低下させたが、前者では中性脂肪の半減期の短縮、後者では主因はインスリン抵抗解除による LPL 上昇で中性脂肪半減期の短縮も関与していることが明らかになった。

(3) 肥満と高血圧：Fatty 肥満ラットでは、血圧の軽度の上昇を示したが、血中レニン、アルドステロン、Na、K、Cl は正常で、循環血流量の増加、軽度交感神経活動上昇が認められた。したがって、循環血流量の増加あるいは交感神経活動上昇による血圧上昇機序が示唆された。

(4) 肥満と脂肪肝：VMH 破壊ラットにおいては破壊 1 週間後では軽度の脂肪肝の組織像、血清 GOT、GPT はほぼ正常、10 週間

は著明な脂肪肝の組織像、血清 GOT、GPT の著明な上昇を認めた。肝内脂質含量では 1 週間後の VMH 破壊ラットでは TG、リン脂質は軽度の増加を来したがコレステロールは増加しなかった。一方、10 週後の VMH 破壊ラットでは TG は著明に上昇、リン脂質、コレステロールは上昇しなかった。肝組織の脂肪合成酵素活性は、phosphatidic acid phosphohydrolase (PAP), malic enzyme, glucose-6-phosphate (G6PPH), diacyl glycerol acyltransferase (DGAT) は VMH 破壊 1 週間後には著明に上昇していたが VMH 破壊 10 週間後には軽度の上昇を示した。MTP は両期とも上昇を示した。14 週令の Zucker fatty rat においては著明な脂肪肝の組織像と血清 GOT、GPT の著明な上昇を示した。肝内脂質含量は TG が増加を来したがリン脂質、コレステロールは増加しなかった。肝組織の脂質合成酵素では PAP、malic acid は有意に上昇し、G6PPH は差がなかった。

(5) 治療メカニズムの予備実験：1) カプサイシンにより無処置下では熱産生と熱放散は同時に起こり、副腎髓質摘除ラットで熱放散のみ、皮膚温上昇処置下では熱産生のみが惹起された。2) 脊髄レベルの除脳では熱放散、熱産生とも消失し、延髄と視床下部間の除脳では熱産生のみが惹起された。

D. 考察

(1) 肥満と糖尿病：肥満からの糖尿病発症には臨床的観察と遺伝性糖尿病動物の所見から 1) インスリンレジスタンス 2) インスリン分泌不全の発症形成が仮定されていたが、昨年度の in vivo の成績、糖負荷試験における血中インスリン分泌動態、SSPG 法によるインスリン感受性所見、in

vitro の筋、脂肪組織の GLUT4 の所見及び本年度の in vivo の遊離脂肪酸放出所見、in vitro の肝の PEPCG の所見から VMH 破壊高脂肪食飼育視床下部肥満ラットはインスリンレジスタンス、少量ストレプトゾトシン処置 VMH 破壊高脂肪食飼育ラットはインスリン分泌不全発症と二つの発症形式があることを明らかにすることができ、両者を肥満糖尿病モデル動物として確立することが出来た。本モデルのインスリン抵抗性の主要な部位は脂肪組織であることが示唆された。腎症については微量アルブミン排出量と組織所見から軽度のものと考えられたが、今後腎機能の面から検討して行く予定である。更にこのモデルの神経症、網膜症などの合併症の病態の検討を進める予定である。

(2) 肥満と高脂血症：本年までの研究で高中性脂肪血症の成因として、VMH 破壊肥満ラットでは血中への中性脂肪分泌も血中からの中性脂肪異化も亢進しているが、脂肪組織の中性脂肪取り込み能力限界によることが主因であること、中性脂肪の分泌亢進には dynamic phase では高インスリン血症による肝での中性脂肪合成促進と MTP 活性の上昇が、static phase では脂肪量増大とインスリン抵抗による血中遊離脂肪酸放出促進とそれの肝での再エステル化促進と MTP 活性の上昇が関与していること、Zucker fatty ラットでは中性脂肪分泌は亢進しているが、インスリンレジスタンスのために LPL 活性が低下する中性脂肪異化低下が主因であることを明らかにすることができた。今後、両モデルの高コレステロール血症のメカニズムの解明を予定している。

(3) 肥満と高血圧：昨年度は VMH 破壊肥満ラットでは正常血圧、高脂肪食性肥満ラットでは高血圧を認めたが、血中の昇圧パラメーターの所見では、血圧上昇の因子を見出すことはできなかった。VMH 破壊肥満ラットでは循環血流量は増えず、高脂肪食性肥満ラットでは循環血流量が増えていることが主因と考えられたが、本年は Fatty 肥満ラットでも循環血液量増加及び軽度交感神経活動上昇による軽度血圧上昇を認めた。肥満における血圧上昇のメカニズムに対しては、更に検討を進める予定である。興味あることには、VMH 破壊肥満ラットは耐糖能低下、高脂血症を呈したが高血圧は示さず、所謂インスリン抵抗性症候群あるいは Syndrome X 症候群を呈さなかった。一方、Fatty 肥満ではラットは著明な高脂血症、耐糖能低下、軽度血圧上昇とインスリン抵抗性の所見を示した。従って、Fatty 肥満ラットを高脂肪食飼育あるいは高蔗糖食飼育すると典型的なインスリン抵抗性症候群を作成しうる可能性が示唆された。さらに、この現象に交感神経活動が関与しているのか検討を進める予定である。

(4) 肥満と脂肪肝：VMH 破壊ラットの脂肪肝の成因は dynamic phase では肝脂肪合成酵素活性上昇による肝内の脂肪合成亢進が主因で、static phase ではこれら脂肪合成酵素活性上昇は軽度になり、肝での血中遊離脂肪酸の再エステル化が主因と推測された。Zucker fatty 肥満ラットの脂肪肝はこれら両因子が寄与していると推測された。この現象に少なくとも MTP は関与していないが Apo 蛋白合成が関与していないか更に検討していく予定である。

(5) 治療メカニズムの予備実験：カプサイシンによる熱放散と熱産生はそれぞれ独立したメカニズムでかつ同時に惹起されること、両者とも中枢を介して惹起され、熱産生は延髄レベルで、熱放散は視床下部レベルでコントロールされているという、非常に興味ある所見を見出した。カプサイシンそのものは十分な消費エネルギー増大効果を示す以前に神経障害作用を発揮するので、カプサイシン誘導体を作成して、肥満治療の目的にかなう物資の探索を予定している。又、カプサイシン誘導体のような消費エネルギー増大作用をもつ物質が運動療法の代替になりうるかも検討する予定である。

E. 結論

肥満と4つの生活習慣病の因果関係につき、肥満からの糖尿病発症メカニズムにはインスリンレジスタンスとインスリン分泌不全の二つの発症型式があること、高中性脂肪血症発症メカニズムには高インスリン血症によって肝中性脂肪分泌、末梢中枢脂肪取り込み能力とも亢進しているのに脂肪組織の中性脂肪取り込み能力の限界によるメカニズムに加えて、体脂肪量増大による遊離脂肪酸の肝での再エステル化亢進、インスリンレジスタンスによる末梢組織での中性脂肪取り込み能力の低下などの発症型式があること、脂肪肝発症メカニズムには肝脂肪合成酵素活性による肝内脂肪合成亢進、血中遊離脂肪酸再エステル化亢進及び両者による発症型式があることなど、夫々の発症型式に heterogeneity の存在を実証した。治療メカニズムにも heterogeneity があることが推測される結果を一部に得た。

F. 研究発表

論文発表

著書

- 1) Inoue, S.: Animal models of obesity: hypothalamic lesions, Progress in Obesity Research 8, Guy-Grand, B., Ailhaud, G., Ricquier, D. (eds), John Libbey London (in press)

原著論文

- 1) Kuboi, M., Egawa, M., Udaka, N., Ito, T., Inoue, S., Sekihara, H.: Effects of a 7-day infusion of glucose on insulin secretion in vivo and in vitro in ventromedial hypothalamic lesioned obese rats., Acta Diabetologica., 1998: 35: 26-33
- 2) Kobayashi, A., Osaka, T., Namba, Y., Inoue, S., Lee, T. H., Kimura, S.: Capsaicin activates heat loss and heat production simultaneously and independently in rats., Am. J. Physiol., 1998: 275: R 92-R98
- 3) Osaka, T., Kobayashi, A., Namba, Y., Ezaki, O., Inoue, S., Lee, T. H., Kimura, S.: Temperature and capsaicin-sensitive nerve fibers in brown adipose tissue attenuate thermogenesis in the rats., Pflugers. Arch., 1998: 437: 36-42
- 4) Kageyama, H., Suga, A., Kashiba, M., Oka, J., Osaka, T., Kashiwa T., Hirano, T., Nemoto, K., Namba, Y., Ricquier, D., Giacobino, J. P., Inoue, S.: Increased uncoupling protein-2

- and α gene expressions in skeletal muscle of STZ-induced diabetic rats., *Febs Lett.*, 1998: 440: 450-453
- 5) Suga, A., Hirano, T., Inoue, S., Tsuji, M., Osaka, T., Namba, Y., Miura, M., Adachi, M. : Plasma leptin levels and triglyceride secretion rates in VMH-lesioned obese rats: a role of adiposity., *Am. J. Physiol.* 1999 (in press)
- 6) Kobayashi, A., Osaka, T., Namba, Y., Inoue, S., Kimura, S.: CGRP microinjection into the ventromedial or dorsomedial hypothalamic nucleus activates heat production. *Brain Res.*, 1999 (in press)
- 7) Sango, K., Horie, H., Inoue, S.: Administration of an aldose reductase inhibitor, ONO-2235, to streptozotocin-diabetic mice restores reductions of DRG neural attachment in extracellular matrix in vitro. *Neurosci. Lett.* 1999 (accepted)
- 8) Saito, H., Sango, K., Horie, H., Ikeda, H., Ishigatsubo, Y., Ishikawa, Y., Inoue, S.: Enhanced neural regeneration from transected vagus nerve terminals in diabetic mice in vitro. *Neuroreport* 1999 (accepted)
- 9) Nara, M., Kanda, T., Tsukui, S., Inukai, T., Shimomura, Y., Inoue, S. : Running exercise increases tumor necrosis factor- α secreting from mesenteric fat in insulin-resistant rats. *Life Sci.* 1999 (accepted)
- 国際学会発表
国際学会
特別講演等
- 1) Inoue, S.: Very low calorie therapy in obese patients-Japanese experience, Plenary lecture, Annual Meetings of Korean Society for the Study of Obesity 1998, Mar. 30, 1998, Seoul
- 2) Inoue, S.: Animal models of obesity : Hypothalamic lesions, Meet the Professor session, The 8th International Congress on Obesity, Sept. 1, 1998, Paris
- シンポジウム等
- 1) Inoue, S.: Endocrine aspect of obesity syndrome : Hypothalamic obesity syndrome, Symposium, The 11th Asia-Oceania Congress of Endocrinology, Apr. 15, 1998, Seoul
- 一般口演、ポスターセッション等
- 1) Inoue, S., Kobayashi, A., Osaka, T., Namba, S., Kimura, S., Lee, T. H.: Capsaicin activates heat loss and heat production simultaneously and independently. 3rd International Congress of Pathophysiology, Jul. 3, 1998, Lahti, Finland
- 2) Inoue, S., Kiba, T., Tanaka, K., Sango, K., Kageyama, H.: Increased hepatic DNA synthesis and

- increased hepatic regeneration in ventromedial(VMH) lesioned rats., 12th International Conference on the Physiology of Food and Fluid Intake and the Annual Meeting of the Society for the Study of Ingestive Behavior (ICPFFI XII-SSIB'98), Jul. 8, 1998, Pece-s
- 3) Osaka, T., Kobayashi, A., Lee, T. H., Inoue, S., Kimura, S.: Attenuation of thermogenesis by temperature- and capsaicin-sensitive nerve fibers in brown adipose tissue in the rat., 4th Congress of Asian and Oceanian Physiological Societies, July. 9, 1998, Brisbane, Australia
 - 4) Kobayashi, A., Osaka, T., Inoue, S., Kimura, S.: Simultaneous activation of heat loss and heat production by capsaicin in the rat., 4th Congress of Asian and Oceanian Physiological Societies, Jul. 30, 1998, Brisbane, Australia
 - 5) Kageyama, H., Osaka, T., Kobayashi, A., Namba, Y., Kimura, S., Requier, D., Giacobino, P-J., Inoue, S. :Effect of capsaicin-induced thermogenesis on uncoupling protein gene expression in rats., Satellite Symposium of the 8th International Congress on Obesity Genetic and Molecular Basis of Obesity, Aug. 27, 1998, Paris
 - 6) Inoue, S., Ito, R., Kanazawa, M., Notoya, Y., Sango, K., Osaka, T., Endo, Y., Hayashi, T.: Pancreatic hormone secretion, cell proliferation and regeneration in ventromedial hypothalamic(VMH) lesioned rats., 4th International Congress of Neuroendocrinology, Oct. 12, 1998, Kitakyushu, Japan
 - 7) Inoue, S., Kiba, T., Tanaka, K., Osaka, T., Sango, K., Kageyama, H., Endo, Y.: Gastrointestinal cell proliferation in ventromedial hypothalamic lesioned rats., International Symposium Growth Factors and Nutrients in Intestinal Health and Disease, Nov. 1, 1998, Osaka
 - 8) Sango, K., Kageyama, H., Horie, H., Saito, H., Takeshita, K., Kowada, Y., Inoue, S.: Diabetes-induced upregulation of neuropeptide Y and galanin in mouse dorsal root ganglia, 28th Annual Meeting, Society for Neuroscience, November 8, 1998, Los Angeles, U.S.A
 - 9) Inoue, S., Kiba, T., Tanaka, K., Osaka, T., Sango, K.: Hepatic DNA synthesis and hepatic regeneration in ventromedial(VMH) lesioned rats., 1998 Annual Conference of North American Association for the Study of Obesity, Nov. 14, 1998, Cancun, Mexico
 - 10) Inoue, S., Kobayashi, S. : Hepatic

DNA synthesis and hepatic regeneration in ventromedial hypothalamic (VMH)lesioned rats. Japan-US Cooperative Medical Science, Dec. 12, 1998, Kisarazu, Japan

国内学会発表

シンポジウム、特別講演等

- 1) 井上修二：日本人肥満の疫学的特性, シンポジウム「肥満の病態生理」第8回日本病態生理学会総会, 平成10年1月25日, 東京
- 2) 井上修二, 大坂寿雅, 村上透：視床下部性肥満と syndromeX 関連疾患, 第52回日本栄養・食糧学会大会ミニシンポジウム4「粥状硬化症の多様性と脂質学説」, 平成10年4月18日, 宜野市, 沖縄
- 3) 井上修二：日本における肥満の現状と研究の展開, 日本栄養・食糧学会北海道支部シンポジウム「肥満研究の最前線—分子機構から治療まで」, 平成10年6月27日, 札幌市
- 4) 加柴美里, 岡純, 大坂寿雅, 影山晴秋, 須賀麻子, 井上正康, 井上修二：肥満病態における一酸化窒素(NO)および抗酸化分子群の挙動, 日本生化学会第71回大会ワークショップ, 1998年10月15日, 名古屋
- 5) 井上修二, 岡純, 大坂寿雅, 三五一憲：肥満と生活習慣, 日本栄養・食糧学会関東支部シンポジウム「オリーブオイルの今日的効用」平成10年10

月20日, 東京

- 6) 井上修二：肥満と生活習慣病, シンポジウム「女性の肥満」第20回日本臨床栄養学会, 平成10年11月5日, 東京
 - 7) 小林章子, 大坂寿雅, 井上修二, 木村修一：CGRP の VMH 内投与による交感神経系を介する熱産生, 第19回日本肥満学会ミニシンポジウム「視床下部と自律神経」, 1998年12月3日, 松山
- 一般口演、ポスターセッション等
- 1) 大坂寿雅, 小林章子, 井上修二, 木村修一：キャプサイシンによる熱産生への延髄の関与, 第75回日本生理学会大会, 1998年3月27日, 金沢
 - 2) 小林章子, 大坂寿雅, 井上修二, 木村修一：CGRP の視床下部内投与による熱産生, 第75回日本生理学会大会, 1998年3月27日, 金沢
 - 3) 坪山宜代, 高橋真由美, 角田伸代, 丸山佳代, 金賢珠, 池本真二, 大坂寿雅, 井上修二, 江崎治：肥満における骨格筋の役割：ソディウムコレートによる Uncoupling protein3 (UCP3) mRNA の Up-regulation, 第52回日本栄養・食糧学会大会, 平成10年4月17日, 宜野市, 沖縄
 - 4) S.M.Rahman, 豆田祐二, 鶴田裕美, 柳田晃良, 大坂寿雅, 井上修二：VMH 破壊ラットの肝臓および脂肪組織における脂質代謝, 第52回日本

- 栄養・食糧学会大会, 平成 10 年 4 月 17 日, 宜野市, 沖縄
- 5) 山崎百合子, 大坂寿雅, 三五一憲, 村上透, 井上修二: 肥満動物モデルにおけるインスリン抵抗性改善薬 JTT-501 の血清トリグリセリド低下作用に関する検討, 第 41 回日本糖尿病学会年次学術集会, 平成 10 年 5 月 21 日, 和歌山
- 6) 須賀麻子, 平野勉, 辻正富, 足立満, 大坂寿雅, 三五一憲, 三浦雅一, 井上修二: 肥満における高 TG 血症の発症機序: 実験的肥満ラットではインスリン抵抗性を介さず脂肪組織の増生が TG 分泌を促進させる, 第 41 回日本糖尿病学会年次学術集会, 平成 10 年 5 月 21 日, 和歌山
- 7) 伊藤祿郎, 金沢真雄, 能登谷洋子, 遠藤泰久, 三五一憲, 大坂寿雅, 井上修二, 林徹: VMH 破壊ラットにおける睥組織の再生能, 第 41 回日本糖尿病学会年次学術集会, 平成 10 年 5 月 22 日, 和歌山
- 8) 宮本和則, 武井泉, 島田朗, 小熊祐子, 井上修二, 猿田享男: アルギニン負荷試験の有用性の検討, 第 41 回日本糖尿病学会年次学術集会, 平成 10 年 5 月 22 日, 和歌山
- 9) 三五一憲, 川合寛道, Richard L. Proia, 井上修二: ガングリオシドと神経分化: GD3 合成酵素欠損 ES 細胞を用いた検討, 第 21 回日本神経科学・第 41 回日本神経化学合同大会, 1998 年 9 月 21 日, 東京
- 10) 大坂寿雅, Lee T. H., 小林章子, 井上修二, 木村修一: キャプサイシンによる熱産生における延髄腹外側部の関与, 第 21 回日本神経科学大会, 1998 年 9 月 22 日, 東京
- 11) 小林章子, 大坂寿雅, 井上修二, 木村修一: CGRP の VMH 内投与による褐色脂肪組織熱産生, 第 21 回日本神経科学大会, 1998 年 9 月 22 日, 東京
- 12) 三五一憲, 影山晴秋, 堀江秀典, 齊藤春洋, 井上修二: 糖尿病によるマウス感覚神経節での neuropeptide Y 発現の上昇, 第 71 回日本生化学会大会, 1998 年 10 月 16 日, 名古屋
- 13) 岡根菜生子, 小林章子, 大坂寿雅, 井上修二, 木村修一: Capsaisin analogue, resiniferatoxin の熱産生と熱放散に関する研究, 第 35 回日本臨床生理学会総会, 平成 10 年 10 月 22 日, 那須
- 14) 山田晃一, 竹澤純, 井上修二: 色素性乾皮症ヴァリアント群の細胞に於ける紫外線照射後の DNA 複製産物のアルカリ性蔗糖密度勾配遠心法による解析, 第 14 回 DNA 複製ワークショップ, 1998 年 10 月 27 日, 福岡
- 15) 大坂寿雅, Lee T. H., 小林章子, 井上修二, 木村修一: カプサイシンに

よる熱産生と熱放散の誘起に関わる
脳機構, 第 19 回 日本肥満学会, 1998
年 12 月 3 日, 松山

- 16) 山田晃一, 竹澤純, 井上修二: 色素性乾皮症ヴァリエント群の細胞に於ける紫外線照射後の DNA 複製産物のアルカリ性蔗糖密度勾配遠心法による解析, 第 21 回日本分子生物学会年会, 1998 年 12 月 17 日, 横浜

[協力研究員]

- 大坂 寿雅 (国立健康・栄養研究所
老人健康・栄養部 主任研究官)
- 岡 純 (国立健康・栄養研究所
老人健康・栄養部 室長)
- 仙波恵美子 (和歌山医科大学第 2 解剖学教授)
- 遠藤 泰久 (京都工芸繊維大学解剖学教授)
- 富田多嘉子 (静岡県立大学生活健康科学教授)
- 柳田 晃良 (佐賀大学農学部応用生物科学教授)
- 河田 昭雄 (京都大学農学部食品工学助教授)

G. 知的取得権の取得状況

特になし