

平成13年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第5分野

健康保持増進・予防医薬品の開発に関する研究

日本人糖尿病感受性遺伝子に基づく脂肪細胞を分子標的とした糖尿病・肥満の予防及び治療薬の開発

所 属 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科
研究者 門脇 孝

分担研究者

- | | |
|-------------------------------------|------|
| (1) ㈱医薬分子設計研究所医薬分子設計学 | 板井昭子 |
| (2) 厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所有機化学部有機化学・製薬科学 | 宮田直樹 |
| (3) 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 | 戸辺一之 |
| (4) 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 | 山内敏正 |
| (5) 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 | 原 一雄 |

要 旨

罹患同胞対法による全ゲノムスキャンと患者対照相関解析によりアディポネクチン遺伝子が日本人2型糖尿病感受性遺伝子であることを明らかにした。また、アディポネクチン補充療法・PPAR γ 拮抗薬が2型糖尿病の根本的治療となることを明らかにした。

1. 研究目的

日本人の糖尿病患者は推定700万人でその数はなお増加の一途をたどっている。糖尿病の大部分を占める一般の2型糖尿病は、複数の原因遺伝子が組合わさり、更に生活習慣などの環境因子が重なって発症する多因子病である。その最大の原因は食生活の欧米化や、特に高脂肪食と身体活動の減少など生活習慣に起因した肥満とそれに伴うインスリン抵抗性の増大であると考えられる。肥満の本態は脂肪細胞の肥大である。肥大した脂肪細胞は正常な小型脂肪細胞に比しインスリン抵抗性惹起物質の過剰分泌やインスリン感受性促進物質の分泌不足により、インスリン抵抗性と糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧などシンドロームXの病態を引き起こすと考えられる。従って、脂肪細胞の肥大に関与する遺伝子、脂肪細胞から分泌されインスリン感受性を調節する遺伝子の多型が現在激増している2型糖尿病や生活習慣病の主要な遺伝的素因を形成している可能性が高く、その解明は2型糖尿病やシンドロームXの激増を阻止する上で必須である。そこで我々は多因子病の疾患感受性遺伝子座同定に有効である罹患同胞対法を用いて全ゲノムスキャンを行い日本人2型糖尿病感受性遺伝子座を同定する。更に1塩基多型(SNP)を用いた患者対照相関解析によって感受性遺伝子そのものの同定を行う。その中で、脂肪細胞で発現する遺伝子の機能解析を行い、遺伝子・機能情報に基づいた脂肪細胞を分子標的とする革新的な糖尿病・肥満治療薬を開発する。本研究の最終目的は、日本人で急増している2型糖尿病患者を始めとする生活習慣病の根本的予防法や治療法を確立する基礎を作り、活力ある長寿社会の実現に寄与することである。

2. 研究方法

(1)ゲノム解析による2型糖尿病遺伝素因の解明：

229組の罹患同胞対を対象に、全ゲノム上に分布する約400のマイクロサテライトマーカーについて遺伝子型

を決定した。GenHunter, MapMakerSibなどの解析ソフトを使用して日本人2型糖尿病との連鎖の有無を検討した。更に臨床情報で層別化した解析を行い、領域の絞込みを行った。連鎖が示唆される領域に存在する遺伝子の中で脂肪細胞に発現する遺伝子のSNPsを系統的網羅的に探索し、2型糖尿病と糖代謝正常者のパネルを利用して2型糖尿病との相関を検索した。これと平行してこれまでの知見からインスリン分泌・作用に関わり2型糖尿病感受性遺伝子として有望である候補遺伝子 (PGC-1 遺伝子等) について SNP による患者対照相関解析を行い2型糖尿病原因遺伝子としての意義を検討した。

(2)脂肪細胞関連の新規2型糖尿病遺伝子の機能解析

日本人の2型糖尿病感受性遺伝子であることが確認された脂肪細胞関連遺伝子について recombinant protein を作製し、糖尿病のモデルマウスに投与した。インスリン抵抗性や血糖値に与える効果及びそのメカニズムを解析し、インスリン抵抗性惹起因子かインスリン感受性物質であるか検討を行った。また、肥満インスリン抵抗性のモデル動物への投与と実験により、より一般的な生活習慣病に対する効果も検討した。当該因子がインスリン抵抗性惹起因子であれば、アンタゴニストや阻害薬、中和抗体などの開発を、インスリン感受性因子であれば、それそのものの活性化フォームやアゴニスト、活性化薬を開発し、2型糖尿病のモデルマウスに投与してその効果を評価した。

3. 研究成果

(1) 2型糖尿病遺伝素因の全体像の解明：

(a)全ゲノムスキャンによる2型糖尿病遺伝素因の解明

日本人2型糖尿病罹患同胞対について全染色体上約400のマイクロサテライトマーカーの遺伝子型を決定し、2型糖尿病原因遺伝子座として有望である領域を1p36-p32, 2q34, 3q26-q28, 6p23, 7p22-p21, 9p, 11p13-p12, 15q13-q21と20q12-q13と9箇所にて同定した(Diabetes 51:536-540, 2002)(表1)。

表1. 罹患同胞対法による全ゲノムスキャンにより2型糖尿病との連鎖が示唆される領域

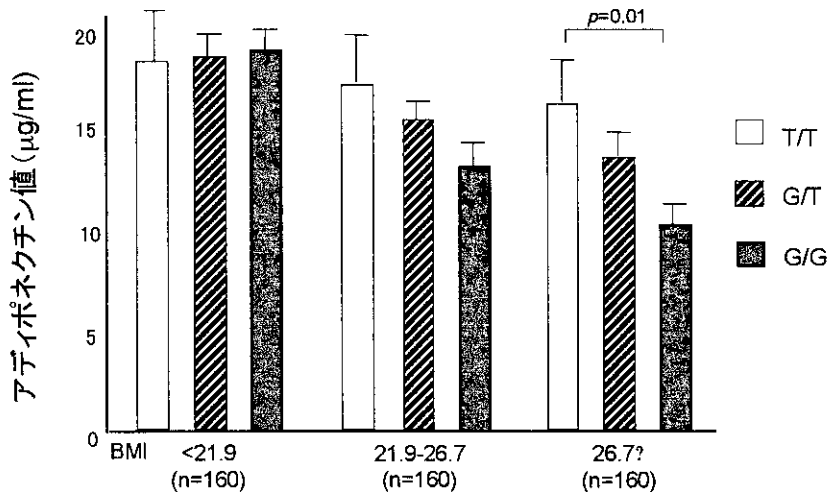
領域	表現型	MLS (P)	他民族でのピーク	候補遺伝子
1p36-p32	全体	1.53 (.00699)		CIQA, CIQB
2q34	全体	1.68 (.00470)		
3q26-q28	全体	1.38 (.01002)	◎	アディポネクチン, GLUT2, PI3キナーゼ
6p23	全体	1.52 (.00718)		
7p22-p21	全体	1.80 (.00354)		
9p	BMI低値	2.40		
11p13-p12	全体	3.08 (.00017)		Pax6
15q13-q21	全体	2.19 (.00136)	◎	カルパイン3
20q12-q13	全体	1.67 (.00489)	◎	HNF4α

*全体：全罹患同胞対を対象とした検討、BMI低値：BMIによるordered subset analysis

特に染色体3番の3q26-28の領域には、肥満・糖尿病などのインスリン抵抗性が共通して認められる疾患で低下していること、逆にインスリン感受性であるPPARγヘテロ欠損マウスにおいてDNAチップによる解析で発現が亢進していることからインスリン感受性物質であることが示唆されたアディポネクチン遺伝子が存在する。このことからアディポネクチン遺伝子の機能がSNPなどによって低下しインスリン抵抗性・糖尿病の発症に寄与している可能

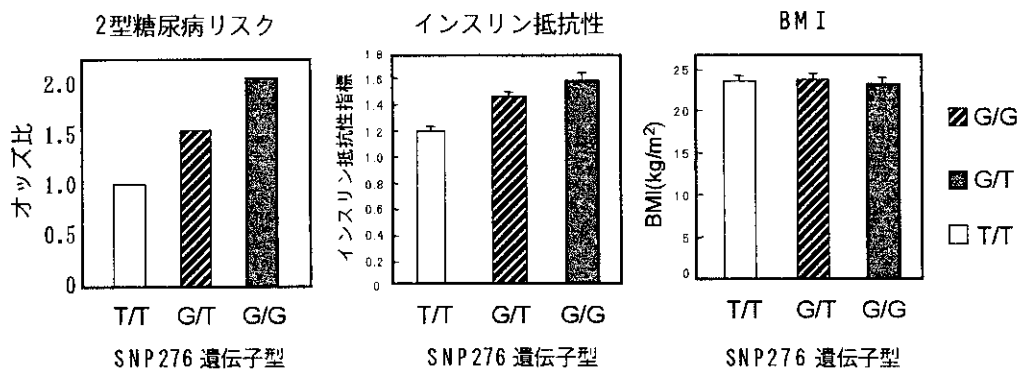
性が示唆されたため、アディポネクチン遺伝子のSNPを検索し、患者対照相関解析によって2型糖尿病原因遺伝子としての意義を検討した。アディポネクチン遺伝子のイントロン2に存在するSNP276のGG遺伝子型保持者はTT遺伝子型に比して血中アディポネクチンが低値(図2a)でインスリン抵抗性指標が高値(図2b)で、更に2型糖尿病発症リスクが有意に上昇した(図2b)。従ってアディポネクチン遺伝子SNP276は、血中アディポネクチン低値を介してインスリン抵抗性を惹起し、2型糖尿病発症リスクを高めることを明らかにした(Diabetes 15:536-540, 2002)。従ってアディポネクチン遺伝子は2型糖尿病・インスリン抵抗性の重要な感受性遺伝子であることが明らかとなった。

図2A



2型糖尿病発症リスクの高いSNP276 G/G 遺伝子型保持者は、2型糖尿病発症リスクの低いT/T 遺伝子型に比して血中アディポネクチン値が低値であった

B



SNP276 G/G遺伝子型保持者は、T/T 遺伝子型保持者に比してBMIに差を認めないもののインスリン抵抗性指標が有意に高値で2型糖尿病発症リスクが高い

(b)候補遺伝子的アプローチによる日本人2型糖尿病感受性遺伝子の同定

PGC-1(peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1)は褐色脂肪細胞や骨格筋、肝臓などで発現し、褐色脂肪細胞ではエネルギー消費による熱産生に、肝臓では糖新生に重要な役割を担っている。また、ピマインディアンを対象としたQTL(quantitative trait locus)解析によってインスリン抵抗性と連鎖することが

示唆された染色体4番錠の領域に位置している。従ってPGC-1遺伝子は位置的にも機能的にもインスリン抵抗性・2型糖尿病の有望な候補遺伝子であると考えられたためPGC-1(peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1)のSNPを検索し患者対照相関解析を行った。比較的頻度の高いSNPを3個同定し、そのうちGly482Ser多型がインスリン抵抗性と相関すること、2つのSNPによるハプロタイプ解析では2型糖尿病と相関しており、PGC-1遺伝子がインスリン抵抗性・2型糖尿病の感受性遺伝子であることが示唆された(Diabetologia, in press, 2002)。

(2) 脂肪細胞関連の新規2型糖尿病遺伝子の機能解析

高脂肪食下でもインスリン感受性が良好なPPAR γ ヘテロ欠損マウスの小型脂肪細胞では、レプチンに加えて、アディポネクチンが野生型と比較して、多く発現しているのが認められ、アディポネクチンがレプチンと共に、脂肪組織由来のインスリン感受性因子であることが示唆された。脂肪細胞が肥大化しインスリン抵抗性を惹起するメカニズムは、インスリン感受性ホルモンの減少とインスリン抵抗性惹起分子の増加であると考えられるが、脂肪細胞が高脂肪食負荷などにより肥大化すると、アディポネクチンなどのインスリン感受性ホルモンが協調的に減少し、TNF α やレジスチンなどのインスリン抵抗性惹起分子も協調的に増加することを明らかにした(J.Biol.Chem. 276: 41245-41254, 2001)。また、種々の転写因子の共通の転写共役因子であるCBP(cAMP response element binding protein(CREB) binding protein)のヘテロ欠損マウスにおいて高脂肪食下での脂肪細胞の肥大化やインスリン抵抗性の惹起の抑制が、PPAR γ ヘテロ欠損マウスに比しても顕著であった。このことより、脂肪細胞の肥大化にはPPAR γ に依存した経路とPPAR γ に依存しない経路の2つの経路があることを明らかにした(Nature Genetics 30:221-226, 2002)。

(3) 遺伝子・機能情報に基づいた、脂肪細胞を分子標的とする革新的な糖尿病・肥満治療薬の開発

(a) PPAR γ 拮抗薬

PPAR γ 遺伝子の量的低下あるいは質的低下がインスリン感受性・2型糖尿病発症抑制の方向に働くことを先に明らかにし、PPAR γ 遺伝子を標的としてその活性を低下させる薬剤がインスリン抵抗性・2型糖尿病の治療につながると推測された。そこでPPAR γ とヘテロダイマーを形成しているRXRに結合しPPAR γ ・RXRヘテロダイマーの阻害剤として働く新規化合物HX531を肥満・2型糖尿病モデル動物のKKAYマウスに投与しその生物学的活性を検討したところKKAYマウスは高脂肪食負荷によって著明な体重増加を呈したが、HX531投与を行うと高脂肪食下でも体重の増加、脂肪細胞の肥大化、インスリン抵抗性の惹起が抑制されていた。以上よりPPAR γ 遺伝子の機能を中等度に低下させる薬剤は新たな糖尿病治療薬として有望であると考えられた(J. Clin. Invest. 108, 1001-13, 2001)。

(b) アディポネクチン補充

上述の結果からアディポネクチンがインスリン感受性ホルモンであることが示唆された。実際、アディポネクチンを糖尿病のモデル動物に投与したところインスリン抵抗性、高FFA血症高中性脂肪血症が著明に改善した(図3)。アディポネクチンの投与により、骨格筋組織内中性脂肪含量が低下するのに伴い、インスリン刺激によるインスリン受容体、IRS-1のチロシンリン酸化、PKBの活性化が増加し、骨格筋でインスリン抵抗性が改善していることが示唆された。また、脂肪酸の燃焼に関わるACO (acyl CoA oxidase), UCP (uncoupling protein)2の発現の上昇が認められ、アディポネクチンは主に骨格筋において脂肪酸燃焼、及びUCP2などエネルギー消費に関わる遺伝子の発現を上昇させることによりインスリン抵抗性を改善することを明らかにした(Nature Medicine 7: 941-946, 2001) これらの結果からアディポネクチンの補充はインスリン抵抗性・糖尿病の根本的治療薬となり得ると考えられた。

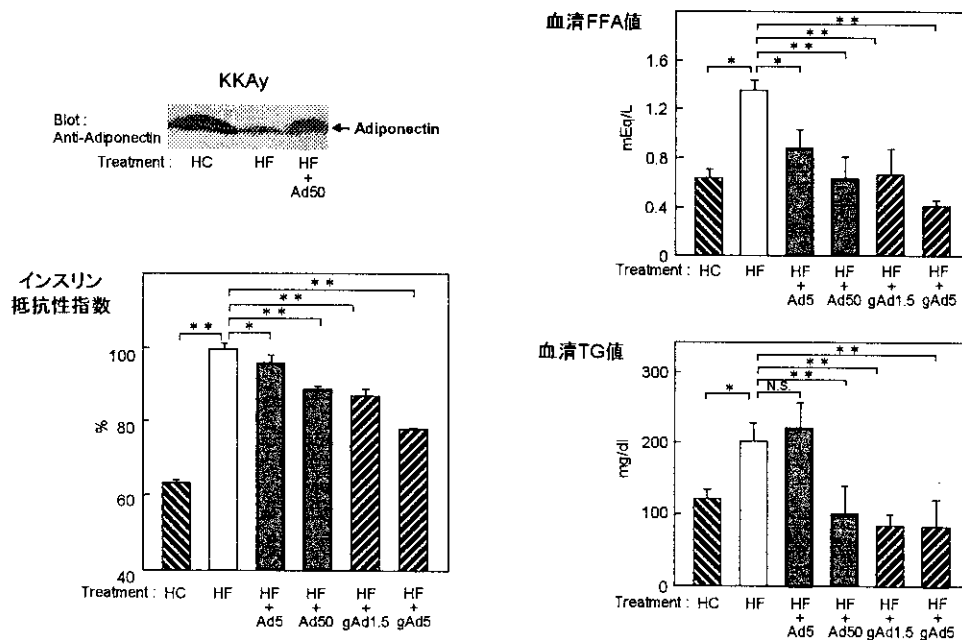


図3. アディポネクチンの補充は2型糖尿病モデルマウスの高FFA血症、高TG血症、インスリン抵抗性を改善させた

4. 考察

平成13年度の研究において日本人の2型糖尿病感受性遺伝子座を計9箇所の染色体領域に同定した。このうち染色体3番、15番、20番の3箇所の領域はそれぞれフランス白人やメキシコ系アメリカ人など他の民族を対象とした全ゲノムスキャンによっても同様に2型糖尿病感受性領域として報告されており、これらの領域には民族を超えた普遍的な2型糖尿病感受性遺伝子の存在が示唆される。その他の領域には日本人に固有の2型糖尿病感受性遺伝子座が存在している可能性が示唆される。これらの領域にはインスリン分泌・作用に関連することがマウスにおけるこれまでの検討によって明らかになっている遺伝子が存在し、機能的にも候補遺伝子として有望である。具体的には、染色体11番の領域に存在するPAX6遺伝子は膵β細胞の分化や増殖に重要な役割を担っていると考えられており、日本人2型糖尿病の中でインスリン分泌不全に関係する感受性遺伝子である可能性が示唆される。また、染色体3番の領域に存在するカルパイン3遺伝子は、メキシコ系アメリカ人における検討でNIDDM1の本体であることが報告された同じファミリーのカルパイン10と相互作用することが分かっており極めて興味深いと考えられる。また、染色体20番の領域に存在するHNF4α (hepatocyte nuclear factor 4α) 遺伝子は膵β細胞の発生や分化に重要な役割を担っており、若年発症で常染色体優性遺伝の様式をとる糖尿病の1亜型であるMODY (Maturity onset diabetes of the young) の原因遺伝子であり、同じ遺伝子でもその機能に与える影響の大小によって表現形や重症度が異なる可能性が示唆される。また、これらの遺伝子以外にもPDE3B (phosphodiesterase 3B), Perilipin, leptin receptor, ADRP (Adipose differentiation-related protein), Cathepsin Zなど脂肪細胞で特異的に発現している遺伝子が今回同定した日本人の2型糖尿病感受性遺伝子座に存在しており、SNPによる患者対照相関解析によって肥満や2型糖尿病の感受性遺伝子としての意義を早急に検討したい。

上述の様に、アディポネクチン遺伝子が日本人2型糖尿病感受性遺伝子であることを明らかにできたことは、全ゲノムスキャンによる感受性遺伝子のゲノム上の位置情報とDNAチップによる糖尿病モデル動物の発現プロファイルから得られる情報を有機的に結びつけるわれわれのアプローチが多因子病としての生活習慣病感受性遺伝

子の同定に有効であることを意味している。今後は同様のアプローチによって染色体3番以外の8箇所の領域について、感受性遺伝子の同定を目指したい。本研究によって日本人2型糖尿病感受性遺伝子の大部分が同定されれば、それを標的とした糖尿病・インスリン抵抗性の根本的治療法の開発が可能となる。実際に、PPAR γ 遺伝子を標的とした薬剤や、アディポネクチン補充療法がインスリン抵抗性を著明に改善することを実験動物のレベルでは確認しており、ヒトへの応用が考えられる。また、SNPによる糖尿病の遺伝素因の全体像が解明されれば、糖尿病を発症する前の段階で発症を予知すること（易罹患者診断）が可能となり、高リスク群に対して重点的に生活習慣への介入を行うことによって効率的な一次予防が可能となる。また、SNPによる病態の分子的診断法により、個々人にあった最適な薬物療法などの治療法の選択、すなわちテーラーメイド医療の実現に道が開かれるものと考えられる。

5. まとめ

- (1) 罹患者同胞対法を利用した全ゲノムスキャンによって日本人2型糖尿病感受性遺伝子座を複数の染色体領域に同定した。
- (2) 染色体3q27領域に存在する脂肪細胞特異的アディポネクチン遺伝子は日本人において主要な2型糖尿病感受性遺伝子であることを明らかにした。
- (3) アディポネクチン補充療法は骨格筋における脂肪酸燃焼を亢進させることによりインスリン抵抗性を改善し、日本人における2型糖尿病の根本的治療法となり得ることを明らかにした。
- (4) PPAR γ 拮抗薬は高脂肪食によって誘導されるインスリン抵抗性を改善し生活習慣が欧米化した日本人の2型糖尿病の有効な治療法となり得ることを明らかにした。
- (5) CBP欠損マウスの表現型の会席により脂肪細胞の肥大化にはPPAR γ に依存した経路とPPAR γ に依存しない経路の2つの経路があることを明らかにした。

6. 研究発表

1. Hara, K., Kubota, N., Tobe, K., Terauchi, Y., Okada, T., Miki, H., Komeda, K., Tamemoto, H., Yamachi, T., Hagura, R., Ito, C., Akanuma, Y., and Kadowaki, T. : The role of PPAR γ as a thrifty gene in both in mice and humans.
Brit. J. Nutr. 84: 235-239, 2001
2. Kato, H., Ooue, M., Kato, K., Nomura, A., Furutani, Y., Kimura, S., and Kadowaki, T. : Mechanism of amelioration of insulin resistance by β -3-adrenoceptor agonist AJ-9677 in KK-Ay/Ta diabetic obese mouse model.
Diabetes 50: 113-122, 2001
3. Tsubamoto, Y., Eto, K., Noda, M., Daniel S., Suga, S., Yamasita, S., Kasai, H., Wakui, M., Sharp, G.W.G., Kimura, S., and Kadowaki, T. : Hexaminecobalt (III) chloride inhibits glucose-induced insulin secretion at the Exocytotic process.
J.Biol.Chem. 276: 2979-2985, 2001
4. Oakada, T., Tobe, K., Hara, K., Yasuda, K., Kawaguchi, Y., Ikegami, H., Ito, C., and Kadowaki, T. : Variants of neurogenin 3 gene are not associated with type 2 diabetes in Japanese subjects.
Diabetologia 44: 241-244, 2001
5. Yasuda K, Koda N, Kadowaki H, Ogawa, Y., Kimura, S., Kadowaki, T., and Akanuma Y : A Japanese case of congenital hyperinsulinism with hyperammonemia due to a mutation in glutamate dehydrogenase (GLUD1) gene.

Intern.Med. 40: 32-37, 2001

6. Nakajima, A., Wada, K., Miki, H., Kubota, N., Nakajima, N., Terauchi, Y., Ohnishi, S., Sauberman, L.J., **Kadowaki, T.**, Blumberg, R.S., Nagai, R., and Matsubashi, N. : Endogenous PPAR γ mediates anti-inflammatory activity in murine ischemia-reperfusion injury.
Gastroenterology 120: 460-469, 2001
7. Miki, H., Yamauchi, T., Suzuki, R., Kubota, N., Terauchi, Y., Kamon, J., Kaburagi, Y., Matsui, J., Akanuma, Y., Kimura, S., Tobe, K., and **Kadowaki, T.** : Essential role of IRS-1 and IRS-2 in adipocyte differentiation.
Mol.Cell.Biol. 21: 2521-2531, 2001
8. Mori, H., Ikegami, H., Kawaguchi, Y., Seino, S., Yokoi, N., Takeda, J., Inoue, I., Seino, Y., Yasuda, K., Hanafusa, T., Yamagata, K., Awata, T., **Kadowaki, T.**, Hara, K., Yamada, N., Gotoda, T., Iwasaki, N., Iwamoto, Y., Sanke, T., Nanjo, K., Oka, Y., Matsutani, A., Maeda, E., and Kasuga, M. : Association of the Pro12 Δ Ala substitution in peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 both with resistance to development of diabetes and with impairment of insulin secretion and disease severity in individuals with NIDDM.
Diabetes 50: 891-894, 2001
9. Terauchi, Y., and **Kadowaki, T.** : Transgenic approach to insulin signaling.
Frontier of Animal Diabetes Research : pp253-269, 2001
10. Takahashi, Y., Noda, M., Tsugane, S., Kimura, S., Akanuma, Y., Kuzuya, T., Ohashi, Y., and **Kadowaki, T.** : Importance of standardization of hemoglobin A1C in the analysis of factors that predict hemoglobin A1C levels in non-diabetic residents of three distinct areas of Japan.
Diab.Res.Clin.Pract. 53: 91-97, 2001
11. Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Mori, Y., Ide, T., Murakami, K., Tsuboyama-Kasaoka, N., Ezaki, O., Akanuma, Y., Gavrilova, O., Vinson, C., Reitman, M.L., Kagechika, H., Shudo, K., Yoda, M., Nakano, Y., Tobe, K., Nagai, R., Kimura, S., Tomita, M., Froguel, P., and **Kadowaki, T.** : The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity.
Nature Medicine 7:941-946, 2001
12. Kanamori, M., Wang, Y.J., Inoue, I., Sanke, T., Nanjo, K., Mori, H., Kasuga, M., Hara, K., **Kadowaki, T.**, Tanizawa, Y., Oka, Y., Iwami, Y., Ohgawara, H., Yasuda, K., Yamada, Y., Seino, Y., and Seino, S., on behalf of The Study Group of Comprehensive Analysis of Genetic Factors in Diabetes Mellitus : S20G mutation of the amylin gene is associated with type 2 diabetes in Japanese.
Diabetologia 44: 906-909, 2001
13. Chen, W.S., Xu, P.Z., Gottlob, K., Chen, M.L., Sokol, K., Shiyanova, T., Roninson, I., Weng, W., Suzuki, R., Tobe, K., **Kadowaki, T.**, and Hay, N. : Growth retardation and increased apoptosis in mice with homozygous disruption of the akt1 gene.
Genes Dev. 15: 2203-8, 2001
14. Tsuji, Y., Kaburagi, Y., Terauchi, Y., Miki, H., Satoh, S., Kubota, N., Fredric, B., Kraemer, Se kihara, H., Tamemoto, H., Aizawa, S., Akanuma, Y., Gustav E. Leinhard., Tobe, K., Yazaki, Y., and **Kadowaki, T.** : Distinct subcellular localization and IRS family proteins associating PI3-kinase activity following insulin stimulation and its functional implications in primary mice adipocytes.

Diabetes 50: 1455-1463, 2001

15. Kaburagi, Y., Yamamoto-Honda, R., Satoh, S., Ueki, K., Sekihara, H., Akanuma, Y., Tobe, K., Kimura, S., and Kadowaki, T. : Difference between insulin receptor substrate (IRS)-1 and IRS-3 in the regulation of insulin-induced signal transduction.
Diabetologia 44: 992-1004, 2001
16. Yamauchi, T., Waki, H., Kamon, J., Murakami, K., Motojima, K., Komeda, K., Miki, H., Kubota, N., Terauchi, Y., Tsuchida, A., Tsuboyama-Kasaoka, N., Yamauchi, N., Ide, T., Hori, W., Kato, S., Fukuyama, M., Akanuma, Y., Ezaki, O., Itai, A., Nagai, R., Kimura, S., Tobe, K., Kagechika, H., Shudo, K., and Kadowaki, T. : Inhibition of RXR and PPAR γ ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes.
J.Clin.Invest. 108: 1001-1013, 2001
17. Gu, Y., Zou, Y., Aikawa, R., Hayashi, D., Kudoh, S., Yamauchi, T., Uozumi, H., Zhu, W., Kadowaki, T., Yazaki, Y., and Komuro, I. : Growth hormone signalling and apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes.
Mol.Cell.Biochem. 223: 34-46, 2001
18. Tobe, K., Suzuki, R., Aoyama, M., Yamauchi, T., Kamon, J., Kubota, N., Terauchi, Y., Matsui, J., Akanuma, Y., Kimura, S., Tanaka, J., Abe, M., Ohsumi, J., Nagai, R., and Kadowaki, T. : Increased expression of the sterol regulatory element-binding protein-1 gene in insulin receptor substrate-2(-/-) mouse liver.
J.Biol.Chem. 276: 38337-38340, 2001
19. Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Murakami, K., Motojima, K., Komeda, K., Ide, T., Kubota, N., Terauchi, Y., Tobe, K., Miki, H., Tsuchida, A., Akanuma, Y., Nagai, R., Kimura, S., and Kadowaki, T. : The mechanisms by which both heterozygous PPAR γ deficiency and PPAR γ agonist improve insulin resistance.
J.Biol.Chem. 276: 41245-41254, 2001
20. Setoguchi, K., Misaki, Y., Terauchi, Y., Yamauchi, T., Kawahara, K., Kadowaki, T., and Yamamoto, K. : Peroxisome proliferator-activated receptor- γ haploinsufficiency enhances β cell proliferative responses and exacerbates experimentally induced arthritis.
J.Clin.Invest. 108: 1667-1675, 2001
21. Kishida, K., Shimomura, I., Nishizawa, H., Maeda, N., Kuriyama, H., Kondo, H., Matsuda, M., Nagaretani, N., Ouchi, N., Hotta, K., Kihara, S., Kadowaki, T., Funahashi, T., and Matsuzawa, Y. : Enhancement of the aquaporin adipose gene expression by a peroxisome proliferator-activated receptor.
J.Biol.Chem. 276: 48572-48579, 2001
22. Hara, K., Boutin, P., Mori, Y., Tobe, K., Dina, C., Yasuda, K., Yamauchi, T., Otabe, S., Okada, T., Kadowaki, H., Hagura, R., Akanuma, Y., Ito, C., Yazaki, Y., Kimura, S., Nagai, R., Taniyama, M., Matsubara, K., Yoda, M., Nakano, Y., Tomita, M., Froguel, P., and Kadowaki, T. : Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population.
Diabetes 51: 536-540, 2002
23. Yamauchi, T., Oike, Y., Kamon, J., Waki, H., Komeda, K., Tsuchida, A., Motojima, K., Miki, H., Akanuma, Y., Nagai, R., Kimura, S., Yamamura, K., and Kadowaki, T. : Increased insulin sensitivity

ty despite lipodystrophy in heterozygous CBP deficient mice.
Nature Genetics 30: 221-226, 2002

24. Eto, K., Yamashita, T., Tsubamoto, Y., Terauchi, Y., Hirose, K., Kubota, N., Taka, J., Yamashita, S., Satoh, S., Sekihara, H., Tobe, K., Iino, M., Noda, M., Kimura, S., and Kadowaki, T. : Phosphatidylinositol 3-kinase suppresses glucose-stimulated insulin secretion by affecting post-cytosolic [Ca²⁺] elevation signals.
Diabetes 51: 87-97, 2002
25. Kuzuya, T., Nakagawa, S., Satoh, J., Kanazawa, Y., Iwamoto, Y., Kobayashi, M., Nanjo, K., Sasaki, A., Seino, Y., Ito, C., Shima, K., Nonaka, K., and Kadowaki, T. : Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. The committee of Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus.
Diab.Res.Clin.Pract. 55: 65-85, 2002
26. Kadowaki, T., Hara, K., Kubota, N., Tobe, K., Terauchi, Y., Yamauchi, T., Eto, K., Kadowaki, H., Noda, M., Hagura, R., and Akanuma, Y. : The role of PPAR γ in high-fat diet-induced obesity and insulin resistance.
Journal of Diabetes and Its Complications 16: 41-45, 2002
27. Mori, Y., Otabe, S., Dina, C., Yasuda, K., Francke, S., Vatin, V., Populaire, C., Lecoecur, C., Hara, K., Okada, T., Tobe, K., Boutin, P., Kadowaki, T., and Froguel, F. : Genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in Japanese affected sibpairs. Autosomal scan supplemented with markers for 12 transcription factor genes and adiponectin gene.
Diabetes 51: 1247-1255, 2002
28. Asakawa, M., Takano, H., Nagai, T., Uozumi, H., Hasegawa, H., Kunota, N., Saito, T., Masuda, Y., Kadowaki, T., and Komuro, I. : PPAR γ plays a critical role in inhibition of cardiac hypertrophy in vitro and in vivo.
Circulation 105: 1240-1246, 2002
29. Fukao, T., Yamada, T., Tanabe, M., Terauchi, Y., Ota, T., Takayama, T., Asano, T., Takeuchi, T., Kadowaki, T., Hata, J., and Koyasu, S. : Selective loss of gastrointestinal mast cells and impaired immunity in PI3K-deficient mice.
Nature Immunology 3: 295-304, 2002

7. 知的所有権の取得状況

- 1) 特許取得
- 2) 実用新案登録
- 3) その他

平成13年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

第5分野

健康保持増進・予防医薬品の開発に関する研究

平成14年9月10日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社