

2) September 25, 2002 The 4th international symposium on insulin action at Ehime
Toshimasa Yamauchi, Junji Kamon, Naoto Kubota, Hironori Waki, Yasuo Terauchi, Kazuyuki Tobe & Takashi Kadowaki
(Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo)
The mechanisms by which PPAR γ , adiponectin and CBP regulate energy homeostasis and insulin sensitivity ----
Emerging molecular targets for anti-obesity and anti-diabetes drugs

3) October 16, 2002 The 5th Lillie International Symposium on "Child Obesity" at Kobe
Toshimasa Yamauchi & Takashi Kadowaki(Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo) Adiponectin and Obesity

4) January 19, 2003 Keystone Symposium-Obesity- at Keystone, Colorado
Toshimasa Yamauchi, Junji Kamon, Yuichi Oike, Hironori Waki, Masamitsu Nakazato, Kenichi Yamamura & Takashi Kadowaki
Department of Metabolic Diseases, University of Tokyo Adiponectin/leptin-dependent and -independent pathways regulating insulin sensitivity and body weight

国内学会

1) 平成14年4月17日 第1回日本再生医療学会総会 於京都,山内敏正、加門淳司、脇裕典、原一雄、窪田直人、寺内康夫、門脇孝
東京大学医学部糖尿病・代謝内科脂肪細胞分化・形質転換の制御によるインスリン感受性調節

2) 平成14年5月18日 第45回日本糖尿病学会年次学術集会, 山内敏正、加門淳司、原一雄、脇裕典、伊藤祐介、内田晶子、窪田直人、寺内康夫、門脇孝,東京大学大学院医学系研究科内科,アディポネクチンによる個体レベルでのインスリン感受性調節メカニズム

4) 平成14年5月19日 第45回日本糖尿病学会年次学術集会 (シンポジウム) 於東京
T Yamauchi, T Kadowaki, (Department of Metabolic Diseases, University of Tokyo)
The mechanisms by which PPAR γ regulates insulin sensitivity

5) 平成14年6月28日 第75回日本内分泌学会学術総会於大阪,山内敏正、尾池雄一、加門淳司、脇裕典、佐伯武頼、中里雅光、山村研一、門脇孝,東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科、熊本大学医学部発生医学研究センター、鹿児島大学 医学部 生化学、宮崎医科大学 第三内科, CBP ヘテロ欠損マウスは脂肪萎縮にも関わらず良好な耐糖能を呈する

6) 平成14年6月29日 第75回日本内分泌学会学術総会 (シンポジウム) 於大阪,山内敏正、加門淳司、原一雄、脇裕典、窪田直人、寺内康夫、門脇孝 (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科) アディポカインによる個体レベルでのインスリン感受性調節メカニズム

7) 平成14年8月17日 第11回アディポサイエンス研究会 於大阪山内敏正、窪田直人、加門淳司、脇裕典、内田晶子、伊藤祐介、原一雄、寺内康夫、戸辺一之、永井良三、木村哲、門脇孝 (東京大学糖尿病・代謝内科1) アディポネクチンと生活習慣病

8) 平成14年10月1日 第23回日本肥満学会 於京都 (シンポジウム) 山内敏正、加門淳司、窪田直人、脇裕典、寺内康夫、戸辺一之、門脇孝 (東京大学 糖尿病・代謝内科) 脂肪細胞による糖・脂質代謝の調節メカニズム

9) 平成14年10月2日 第23回日本肥満学会 於京都, 山内敏正、尾池雄一、加門淳司、脇裕典、永井良三、木村哲、佐伯武頼、中里雅光、山村研一、門脇孝, 東京大学大学院医学系研究科 内科、熊本大学医学部 発生医学研究センター、鹿児島大学医学部 生化学、宮崎医科大学 第三内科CBPヘテロ欠損マウスを用いたレプチン/アディポネクチン非依存性の体重・糖代謝調節経路同定

10) 平成14年10月20日 第17回日本糖尿病合併症学会 於東京,山内敏正、加門淳司、高桑啓輔、脇裕典、内田晶子、伊藤祐介、原一雄、窪田直人、寺内康夫、戸辺一之、永井良三、木村哲、門脇孝 (東京大学内科)
アディポネクチンは動脈硬化のリスクファクターの改善とは独立に生体内で動脈硬化巣に対する直接的な抗動脈硬化作用も有する

11) 平成15年1月17日 第17回日本糖尿病動物研究会年次学術集会 於八戸,山内敏正、加

門淳司、窪田直人、脇 裕典、寺内康夫、門脇
孝、東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝
内科モデル動物を用いたアディポネクチンの
糖・脂質代謝、動脈硬化制御メカニズムの解析

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 発明の名称：インスリン抵抗性改善剤、出願日：平成14年1月30日
- 2) 発明の名称：肥満及び／又は糖尿病を抑制する新規経路、出願日：平成14年4月5日
- 3) 発明の名称：アディポネクチンノックアウトマウスの作製、出願日：平成14年5月24日
- 4) 発明の名称：動脈硬化症予防治療剤、出願日：平成14年5月24日
- 5) AMP活性化プロテインキナーゼ活性化剤、出願日：平成14年6月12日

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

身体運動が骨格筋のPGC-1蛋白発現量を増加させる機序に関する研究

分担研究者 田畑 泉（独立行政法人国立健康・栄養研究所健康増進研究部室長）

研究要旨

一過性の低強度の6時間水泳運動をラットに課した場合、主働筋である epitrochlearis筋におけるPGC-1タンパク質の発現量が約75%増加することを明らかにした。また、筋活動により活性化されるAMPKの活性化剤（AICAR）による18時間インキュベーションによりPGC-1mRNAが増加することから、PGC-1のmRNAおよびタンパク質の増加は筋収縮由来の刺激であると、さらにそれがAMPK活性化による可能性を示唆した。

A. 研究目的

身体運動によるミトコンドリア新生の機序に関係があることが示唆されている PGC-1 (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1) が、身体トレーニングより増加するが、その機序は不明である。そこで、本研究は、身体運動・トレーニングにより増加する PGC1-の発現の機序の一部を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

実験1. 5~6週齢のSD系雄ラットに無負荷で3時間の水泳運動を45分の休憩を挟み2回、計6時間水泳運動を行わせた。運終了直後にこれらのラットから前肢筋のepitrochlearisと後肢筋のヒラメ筋を摘出し、核分画抽出後、ウエスタンブロット法によりPGC-1(peroxisomeproliferator-activated receptor γ coactivator-量を測定した。

実験2. 4-5週齢のSD系雄ラットからepitrochlearisを取り出し、AMPKの活性化剤である

AICAR (2 mM)) で、18時間インキュベーションし、その時のPGC-1のmRNA濃度をRT-PCR法で測定した。

C. 研究結果

実験1. 6時間の水泳運動後、主働筋 epitrochlearisのPGC-1濃度は75%増加したが、非活動筋ヒラメ筋のPGC-1濃度は変化しなかった。
実験2. AICARで18時間インキュベーションした epitrochlearisのPGC-1のmRNA濃度はAICAR非添加の場合に比べて7倍高かった。

D. 考察

身体運動後のPGC-1の発現が身体運動中に動員される筋にのみ観察されるという結果は、PGC-1の発現が、交感神経系の活動のように体全体に及ぼされるものではなく、活動する筋内で惹起される情報伝達系が関与していることを示唆していると考えられる。また、実験2の結果は活動筋に特異的PGC-1の発現の機序として、運動により変化するAMPKが関与していることを示唆していると考えられる。

E. 結論

身体運動による PGC-1 の発現量増加は、身体運動で動員される筋に特異的であり、その機序として運動により活性化される AMPK を介することが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Terada S et al. Effects of low-intensity prolonged exercise on PGC-1 mRNA expression in rat epitrochlearis muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 296: 350-354, 2002.

2. 学会発表

Terada S et al. Effects of high- and low-intensity exercise on PGC-1 mRNA expression in rat skeletal muscle. 50th Annual Meeting of the Amer. Coll. Sports Med. 31 May 2002, St Louis, USA.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山内敏正、窪田直人、寺内康夫、門脇 孝	遺伝子改変動物を用いたアプローチ	野田直紀	臨床雑誌『内科』	南江堂		2003	
山内敏正、門脇 孝	インスリン抵抗性とCBPとPPAR γ	名和田 新	BIO Clinica 5月号	北隆館/ニユー・サイエンス社		2002	
山内敏正、門脇 孝	PPAR γ と疾患		Medical Science Digest Cutting Edge			2002	
山内敏正、門脇 孝	脂肪細胞とインスリン抵抗性、糖尿病	門脇 孝	『実験医学』誌 2002年8月号	(株)羊土社		2002	
山内敏正、門脇 孝	アディポネクチンとAMP キナーゼ	草道真理子	内分泌・糖尿病科	科学評論社		2002	
山内敏正、門脇 孝	エネルギー代謝における CBP/p300 の役割	上水 ゆみ	分子心血管病 3? 6号	先端医学社		2002	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kamei Y, Mizukami J, Miura S, Suzuki M, Takahashi N, Kawada T, Taniguchi T, <u>Ezaki O.</u>	A forkhead transcription factor FKHR up-regulates lipoprotein lipase expression in skeletal muscle.	<i>FEBS. Letters.</i>	11;536(1-3)	232-236.	2003
Nakatani T, Kim H-J, Kaburagi Y, Yasuda K, <u>Ezaki O.</u>	A low fish oil inhibits SREBP-1 proteolytic cascade, while a high-fish-oil feeding decreases SREBP-1 mRNA in mice liver: relationship to anti-obesity.	<i>J. Lipid. Res.</i>	44(2)	369-379.	2003
Ikeda S, Miyazaki H, Nakatani T, Kai Y, Kamei Y, Miura S, Tsuboyama-Kasaoka N, <u>Ezaki O.</u>	Up-regulation of SREBP-1c and lipogenic genes in skeletal muscles after exercise training.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	296(2)	395-400.	2002

Takahashi M, Tsuboyama-Kasaoka N, Nakatani T, Ishii M, Tsutsumi S, Aburatani H, and Ezaki O.	Fish oil feeding alters liver gene expressions to defend against PPAR α activation and ROS production.	<i>Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.</i>	282	G338-G348	2002
Nakatani T, Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Miura S, Ezaki O.	Mechanism for PPAR α activators-induced up-regulation of UCP2 mRNA in rodent hepatocytes.	<i>J Biol Chem</i>	277	9562-9569.	2002
Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Imai, Y., Shimozawa, N., Hioki, K., Uchida, S., Ito, Y., Takakuwa, K., Matsui, J., Takata, M., Eto, K., Terauchi, Y., Komeda, K., Tsunoda, M., Murakami, K., Ohnishi, Y., Naitoh, T., Yamamura, K., Ueyama, Y., Froguel, P., Kimura, S., Nagai, R., and Kadowaki T. :	Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis.	<i>J. Biol. Chem.</i>	278	2461-2468	2003
Yamauchi, T., Oike, Y., Kamon, J., Waki, H., Komeda, K., Tsuchida, A., Date, Y., Li, M., Miki, H., Akanuma, Y., Nagai, R., Kimura, S., Saheki, T., Nakazato, M., Yamamura, K., and Kadowaki, T.	Increased insulin sensitivity despite lipodystrophy in Crebbp heterozygous mice.	<i>Nature Genetics</i>	30	221-226	2002
Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., Yamashita, S., Noda, M., Kita, S., Ueki, K., Eto, K., Akanuma, Y., Froguel, P., Foufelle, F., Ferre, P., Carling, D., Kimura, S., Nagai, R., Kahn, B.B., and Kadowaki, T.	Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase.	<i>Nature Medicine.</i>	8	1288-1295	2002
Kubota, N., Terauchi, Y., Yamauchi, T., Kubota, T., Moroi, M., Matsui, J., Eto, K., Yamashita, T., Kamon, J., Satoh, H., Yano, W., Nagai, R., Kimura, S., Kadowaki, T. , and Noda, T.	Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation.	<i>J. Biol. Chem.</i>	277	25863-25866	2002
Colombo, C., Cutson, J.J., Yamauchi, T., Vinson, C., Kadowaki, T. , Gavrilova, O., and Reitman, ML.	Transplantation of adipose tissue lacking leptin is unable to reverse the metabolic abnormalities associated with lipotrophy.	<i>Diabetes</i>	51	2727-2733	2002
Mori Y, Otabe S, Dina C, Yasuda K, Populaire C, Lecoeur C, Vatin V, Durand E, Hara K, Okada T, Tobe K, Boutin P, Kadowaki T. , Froguel P.	Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate Loci on 7p and 11p.	<i>Diabetes.</i>	Apr;51(4)	1247-1255.	2002

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 <u>Kadowaki, T.</u>	Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population.	<i>Diabetes</i>	51	536-540	2002
Terauchi Y, Matsui J, Suzuki R, Kubota N, Komeda K, Aizawa S, Eto K, Kimura S, Tobe K, Lienhard GE, <u>Kadowaki T.</u>	Impact of genetic background and ablation of IRS-3 on IRS-2 knockout mice.	<i>J Biol Chem.</i>		published on line on Dec 18	2002
Hara K, Tobe K, Okada T, Kadowaki H, Akanuma Y, Ito C, Kimura S, <u>Kadowaki T.</u>	A genetic variation in the PGC-1 gene could confer insulin resistance and susceptibility to Type II diabetes.	<i>Diabetologia.</i>	45(5)	740-743.	2002
Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, Boutin P, Vaxillaire M, Lepretre F, Dupont S, Hara K, Clement K, Bihain B, <u>Kadowaki T.</u> , Froguel P.	Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians.	<i>Hum Mol Genet.</i>	Oct 1;11(21)	2607-2614.	2002
Tobe K, Asai S, Matuoka K, Yamamoto T, Chida K, Kaburagi Y, Akanuma Y, Kuroki T, Takenawa T, Kimura S, Nagai R, <u>Kadowaki T.</u>	Cytoskeletal reorganization induced by insulin: involvement of Grb2/Ash, Ras and phosphatidylinositol 3-kinase signalling.	<i>Genes Cells.</i>	Jan;8(1)	29-40.	2002
Terauchi Y, <u>Kadowaki T.</u>	Insights into molecular pathogenesis of type 2 diabetes from knockout mouse models.	<i>Endocr J.</i>	49(3)	247-263.	2002
Shibuya A, Wada K, Nakajima A, Saeki M, Katayama K, Mayumi T, <u>Kadowaki T.</u> , Niwa H, Kamisaki Y.	Nitration of PPARgamma inhibits ligand-dependent translocation into the nucleus in a macrophage-like cell line, RAW 264.	<i>FEBSLett.</i>	Aug14;525(1-3)	43-47.	2002
Hara, K., Noda, M., Waki, H., Tobe, K., Yamauchi, T., <u>Kadowaki, H.</u> , Satou, H., Tsukamoto, K., Nagamatsu, S., Yamagata, K., Matsuzawa, Y., Akanuma, Y., Kimura, S., and Kadowaki, T.	Maturity-onset diabetes of the young resulting from a novel mutation in the HNF-4alpha gene.	<i>Intern. Med.</i>	41	848-852	2002

Terada S, I Tabata , et al.	Effects of low-intensity prolonged exercise on PGC-1 mRNA expression in rat epitrochlearis muscle.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	296	350-354	2002