

厚生労働科学研究研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

糖尿病発症遺伝子WFS1の機能解明と新規治療法の開発

平成16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 岡 芳知

平成19（2007）年 4月

# 目 次

## I. 総合研究報告書

糖尿病発症遺伝子WFS1の機能解明と新規治療法の開発に関する研究 ----- 1

岡 芳知

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 13

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 19

糖尿病発症遺伝子WFS1の機能解明と新規治療法の開発に関する研究  
主任研究者 岡 芳知 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

現代の飽食・肥満・運動不足は膵β細胞にインスリン分泌の増加を強要する。このような膵β細胞に負荷(小胞体ストレス)が加わった状況下においては、膵β細胞の維持・生存機構が遺伝的に脆弱な者が糖尿病を発症すると考えられる。糖尿病発症遺伝子WFS1は小胞体ストレス状況下での膵β細胞の維持機構に関わることから、最近の糖尿病増加を解く鍵と考え、その機能解明を進めた。

我々が作製に成功したWFS1ノックアウトマウスは膵β細胞の進行性減少により糖尿病を発症し、ウオルフラム症候群のよいモデルであった。その膵島では、PERKリン酸化の亢進、XBP1mRNAのスプライシング増強によるXBP1蛋白発現の亢進、ATF6の誘導によるシャペロン蛋白の発現増加が認められ、小胞体ストレス反応(UPR)の3つの経路が活性化していた。さらに、WFS1欠損によりβ細胞の増殖障害が生じ、これには細胞周期に関わる遺伝子の発現変化が関与していること、WFS1は小胞体カルシウムの恒常性維持に重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、WFS1欠損マウスの膵β細胞では、翻訳抑制因子としてよく知られている4E-BPs: eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E)-binding protein のアイソフォームである4E-BP1の発現が著増しており、これが小胞体ストレスへの反応であることを見出した。この翻訳抑制因子が酵母やショウジョウバエにおいてはストレス状況下で重要な役割を果たしていることはよく知られていたが、哺乳類でのストレス下での反応を見出したのは我々が初めてである。さらに、この発現増加は小胞体ストレスで増加する転写因子ATF4の下にあることを見出した。また、WFS1-associated proteinを探索し、転写因子TFII-IがWFS1に結合しており、小胞体ストレス下でWFS1から乖離することも見出した。WFS1に加え、これら、4EBP1, TFII-IIは新たな糖尿病発症関連遺伝子候補である。

治療の面では、wfs1欠損マウスに肥満遺伝子を加えると早期に糖尿病が重症化するが、インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾン(離乳後より投与すると、膵β細胞が保持され糖尿病の発症が予防された。現在根本的治療法のないウオルフラム症候群の治療法を開発するうえで貴重な知見である。また、個体は臓器間代謝情報ネットワークを通じ、各臓器が他臓器に影響を与えながら全身の代謝調節を行っていることを明らかにした。この臓器間代謝情報ネットワーク自体が、膵β細胞の小胞体ストレスを軽減させるものであり、さらに臓器間ネットワークとして肝臓から直接膵β細胞を増加させるシグナルが発せられていることを見出した。このシグナルを利用することで、WFS1欠損マウスの膵β細胞減少を改善する結果を得ており、膵β細胞の減少に基づく糖尿病に対し全く新しい視点からの治療開発につながる成果である。

分担研究者

片桐 秀樹

東北大学・大学院医学系研究科・教授

谷澤 幸生

山口大学・大学院医学研究科・教授

浅野 知一郎

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

膵β細胞の維持機構に関わることから、最近の糖尿病増加を解く鍵と考え、その機能解明を進めると共に、治療法を目指す。キーワードは、ウオルフラム症候群原因遺伝子WFS1の機能、小胞体ストレス、肥満などの「負担」を契機に徐々に進む膵β細胞脱落である。

本研究の目的はまず、糖尿病におけるWFS1とその関連遺伝子の関与を解明することである。特に、飽食の時代の膵β細胞維持・再生の観点から解析を進める。具体的には、WFS1機能に関連する遺伝子の同定とその機能の解明から新たな治療法開発を目指すことである。同時に、膵β細胞の負担を軽減する視点からの肥満糖尿病治療を開発する。

本研究により、肥満し運動が不足すると糖尿病を発症する可能性が高い予備軍を拾い上げられ、効率よい予防施策に反映できる。さらには、膵β細胞保護(維持・再生)という、新しいコンセプトの糖尿病治療法の開発につながる。

A. 研究目的

なぜ糖尿病は増加しているのか。現代の飽食・肥満・運動不足は膵β細胞にインスリン分泌の増加を強要する。このような膵β細胞に負荷(小胞体ストレス)が加わった状況下においては、膵β細胞の維持・生存機構に潜在的な遺伝的脆弱性(小胞体ストレスに対し)を有する者が糖尿病を発症するようになると考えられる。糖尿病発症遺伝子WFS1は小胞体ストレス状況下での

## B. 研究方法

### 1) WFS1ノックアウトマウスを用いたWFS1蛋白機能解析

WFS1ノックアウトマウスとWFS1欠損膵ラ島を用いてWFS1機能を解析する。膵ラ島や培養細胞に小胞体ストレスを負荷し、WFS1を含めた小胞体ストレス反応を解析する。また、肥満や過食などの膵β細胞負荷下におき小胞体ストレス反応を検討すると共に、薬剤投与による糖尿病発症抑制を目指す。

2) 膵ラ島におけるDNA microarrayを用いたの検討  
ノックアウトマウスと野生型マウスの膵ラ島でDNA microarrayを用いて発現に違いがある遺伝子を網羅的に見出す。また、単離膵ラ島にERストレスを負荷し、KOマウスと野生型マウス膵ラ島の間で発現変化に違いがみられる遺伝子をDNA microarrayで検出する。

### 3) WFS1-associated protein の同定

我々が作成した抗WFS1抗体を用いてWFS1と共沈する蛋白を質量分析にて解析し、WFS1に結合している分子を同定し、WFS1機能を明らかにする。

4) 膵β細胞への負荷の減少、また膵β細胞数の増加を目指した臓器間代謝情報ネットワークの利用  
腹腔内脂肪組織や肝臓から代謝情報が臓器間情報ネットワークを利用して、個体の糖・脂質代謝にどのような影響を及ぼすか、また膵β細胞を増殖させるかを、高脂肪食負荷により肥満・糖尿病を発症させたマウスで検討し、新規の治療法開発を目指す。

### 5) 易糖尿病発症者スクリーニングのための候補遺伝子とそのSNP同定

小胞体ストレスに対し遺伝的脆弱性を有するものは若年で糖尿病を発症する可能性が高い。そこで、一般の糖尿病よりも遺伝因子が濃厚な35歳以下発症2型糖尿病患者を臨床データも含めて収集し、膵β細胞の維持・再生という切り口で患者遺伝子解析を進める。

## 倫理面への配慮

本研究の中のヒト遺伝子解析研究は、3省庁合同指針「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して計画、実施され、東北大学医学部倫理委員会で承認されている(承認番号2003-265 審査結果通知書添付)。すなわち、人権擁護に十分な配慮がなされており、DNA検体はインフォームド Consentのもとに取得され、非連結匿名化されている。WFS1ノックアウトマウス作製ならびにWFS1機能解析のための組替えDNA実験は東北大学倫理委員会にて承認されている。また、マウス動物実験については、麻酔薬を用いるなど疼痛除去に充分配慮している。

## C. 研究結果

### WFS1欠損により膵β細胞では小胞体ストレス反応(UPR)の3つの経路が活性化

ウオルフラム症候群における糖尿病の成因を明らかにするためにWFS1欠損マウスを作製し、3系統の遺伝的背景で検討した。129/B6混合系統、B6系統、129系統、糖代謝異常の程度は系統により異なったが、膵島所見としては、いずれのマウスの系統においても、膵β細胞数の進行性の減少が認められ、これが耐糖能異常とインスリン分泌低下の原因と考えられた。

ついで、B6系統のWFS1欠損単離膵島を用い小胞体ストレスによるアポトーシスの誘導を解析したところ、小胞体ストレス惹起物質であるタブシガルギンおよびツニカマイシンに対し、WFS1欠損マウスの膵島ではアポトーシスによるDNA断片化が亢進しており、WFS1欠損膵島では小胞体ストレスに対する応答が脆弱になっていると考えられた。

さらに検討すると、WFS1欠損膵島では、PERKリン酸化の亢進、XBP1 mRNAのスプライシング増強によるXBP1蛋白発現の亢進、ATF6の誘導によるシャペロン蛋白の発現増加が認められ、小胞体ストレス応答の3経路が活性化されていることが観察された。また、小胞体ストレス応答の亢進に伴ってCHOPの発現およびcaspase-3の切断の亢進も認められ、アポトーシスシグナルが活性化されていることも明らかにした。

### WFS1は小胞体カルシウムの恒常性維持に重要な役割を果たし、WFS1欠損によりβ細胞の増殖障害が生じる

小胞体からのカルシウム放出を介してインスリン分泌を惹起するカルバコールおよびグルコースでWFS1欠損膵島を刺激すると、インスリン分泌は約30%低下していた。また細胞質のカルシウム濃度変化も30-40%の低下を認めた。一方、WFS1蛋白を過剰発現させた膵島では、インスリン分泌が両刺激に対し35-50%増加した。WFS1蛋白を過剰発現すると小胞体カルシウム濃度が増加し、対照的に、WFS1蛋白をノックダウンすると小胞体カルシウム濃度および容量性カルシウム流入の減少が認められた。これらより、WFS1は小胞体カルシウムの恒常性の維持に重要な役割を果たしていると考えられた。

また、WFS1欠損膵島ではBrdUの取り込みが減少しており、β細胞の増殖障害が認められた。その分子機構に関与するものとして、DNA microarrayを用いた検討から、細胞周期に関わる遺伝子p21cip1の発現亢進を見出した。さらに、単離膵島を小胞体ストレス下におくとp21cip1の発現が転写レベルで増強することを明らかにした。

### 新規の小胞体ストレス応答シグナル発見:4E-BP1の発現増加

WFS1欠損マウスの膵β細胞では、翻訳抑制因子としてよく知られているeukaryotic initiation factor 4E (eIF4E)-binding protein (4E-BPs)のアイソフォームである4E-BP1の発現が著増しており、これが小胞体ストレスへの反応であることを見出した。この翻訳抑制因子が酵

母やショウジョウバエにおいてはストレス状況下で重要な役割を果たしていることはよく知られていたが、哺乳類でのストレス下での反応を見出したのは我々が初めてである。さらに、この発現増加は小胞体ストレスで増加する転写因子 ATF4 の下にあることを見出した。

WFS1-associated proteinとしてTFII-Iを発見

膵β細胞を破碎し、WFS1抗体による免疫沈降物を質量分析にかけることで、膵β細胞内で転写因子TFII-IがWFS1に結合していることを見出した。結合部位はWFS1のN端側にあり、興味あることに、小胞体ストレス下でこの結合は低下し、TFII-IがWFS1から乖離することも見出した。

WFS1欠損agoutiマウスでは糖尿病が早期に重症化するが、インスリン抵抗性改善薬pioglitazoneにより発症予防が可能

*wfs1*欠損agoutiマウス(C57BL/6J-*wfs1*<sup>-/-</sup>・A<sup>y</sup>)はagoutiマウス(C57BL/6J-A<sup>y</sup>)同様、軽度に肥満するが、6週齢ですでに約半数の個体で明らかな高血糖を示した。生後16週頃からは全個体でインスリン分泌不全による著明な高血糖を来した。同時に体重は減少に転じ、20週以降にはケトosisを来した。膵ラ氏島ではβ細胞の著しい選択的脱落を認め、小胞体ストレスによるアポトーシスのためであった。

この*wfs1*欠損agoutiマウスにWeaning後から、インスリン抵抗性改善薬pioglitazoneを経口投与したところ、非投与群に比べて、血糖値の上昇は抑制され、24週後においても随時血糖は大部分の個体で対照(agouti)マウスと同等であった。それに呼応して、膵ではβ細胞が残存していた。このように、インスリン抵抗性改善薬であるpioglitazoneの投与により、*wfs1*欠損agoutiマウスでのβ細胞のアポトーシス、顕性糖尿病の発症はほぼ完全に抑制された。現在、根本的治療のないWolfram症候群患者の治療を考える上で貴重な知見である。

臓器間代謝情報ネットワークを利用した膵β細胞負荷の減少ならびに膵β細胞数の増加

内臓脂肪からの食欲調節神経シグナル(Cell Metabolism 2006)及び肝臓からの代謝を亢進し肥満を改善する神経シグナル(Science 2006)の存在を世界で初めて明らかにした。これらは臓器間代謝情報ネットワークを通じ、各臓器が他臓器に影響を与えながら全身の代謝調節を行っていることを示したものであり、これら自体が、膵β細胞の小胞体ストレスを軽減させるものである。さらに臓器間ネットワークの研究を進めるなかで、我々は肝臓から直接膵β細胞を増加させるシグナルが発せられていることを見出している。このシグナルを利用することで、WFS1欠損マウスの膵β細胞減少を改善する結果を得ており、膵β細胞の減少に基づく糖尿病に対し全く新しい視点からの治療開発に応用できるものと考えている。

易糖尿病発症者スクリーニングのための候補遺伝子

糖尿病発症と関わる小胞体ストレス応答遺伝子ならびに関連遺伝子として、WFS1, 4EBP1, GRP78, GRP94, ORP150, IRE1 $\alpha$ ,  $\beta$ , XBP1, TRAF2, PERK, eIF2 $\alpha$ , CHOP, EDEM, HRD1, p21cip1, TFII-Iなどが候補としてあげられる。

#### D. 考察

我々が作製に成功したWFS1ノックアウトマウスは膵β細胞の進行性減少により糖尿病を発症し、ウオルフラム症候群のよいモデルであり、治療法開発にきわめて有用である。

本研究で見出した新規の小胞体ストレス応答シグナルである4E-BP1は、膵β細胞を小胞体ストレスから防御する役割を果たしており、有力な糖尿病治療薬の創薬ターゲットである。

また、*wfs1*欠損agoutiマウスの糖尿病発症が、インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンにより予防されたことは、現在根本的治療のないウオルフラム症候群の治療法を開発するうえで貴重な知見である。さらに、肝臓から直接膵β細胞を増加させるシグナルが発せられていることを見出した。この臓器間情報ネットワークを利用することで、WFS1欠損マウスの膵β細胞減少を改善する結果を得ており、膵β細胞の減少に基づく糖尿病に対し全く新しい視点からの治療法開発につながる成果である。

#### E. 結論

WFS1蛋白は、小胞体カルシウムの恒常性の維持に重要な役割を果たしており、ウオルフラム症候群では、WFS1蛋白の欠損が小胞体の機能異常を来し、小胞体ストレスによるβ細胞のアポトーシスの亢進によってβ細胞量の低下に至る結果、糖尿病を発症する。

WFS1の機能解明は膵β細胞維持という新たなコンセプトの創薬につながる点できわめて重要であり、また、WFS1関わる遺伝子(群)は膵β細胞を守るという観点からの有力な治療ターゲットになりうる。すでに有力な候補を見出しており、また、臓器間代謝情報ネットワークを利用した膵β細胞数の増加にも成功し、全く新しい視点からの治療開発に応用できるものと考えている。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Ishihara H, Takeda S, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, Takei D, Yamada T, Inoue H, Soga H, Katagiri H, Tanizawa Y, Oka Y. Disruption of the WFS1 gene in mice causes progressive beta-cell loss and impaired stimulus-secretion coupling in insulin secretion. Hum Mol Genet. 13: 1159-1170, 2004
- Suzuki S, Zong Wenyi, Hirai M, Hinokio Y, Suzuki C, Yamada T, Yoshizumi S, Suzuki M, Tanizawa Y,

- Matsunami A, Oka Y. Genetic variations at urotensin II and urotensin II receptor genes and risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese. *Peptides* 25: 1803–1808, 2004
- Takahashi K, Satoh J, Kojima Y, Negoro K, Hirai M, Hinokio Y, Kinouchi Y, Suzuki S, Matsuura N, Shimosegawa T, Oka Y. Promoter polymorphism of SLC11A1 (formerly NRAMP1) confers susceptibility to autoimmune type 1 diabetes mellitus in Japanese. *Tissue Antigens* 63: 231–236, 2004
  - Anno T, Uehara S, Katagiri H, Ohta Y, Ueda K, Mizuguchi H, Moriyama Y, Oka Y, Tanizawa Y. Overexpression of constitutively activated glutamate dehydrogenase induces insulin secretion through enhanced glutamate oxidation. *Am J Physiol.* 286: E280–E285, 2004
  - Inukai K, Shewan AM, Pascoe WS, Katayama S, James DE, Oka Y. Carboxy terminus of glucose transporter GLUT3 contains an apical membrane targeting domain. *Mol Endocrinol* 18:339–349, 2004
  - Yamaguchi S, Ishihara H, Tamura A, Yamada T, Takahashi R, Takei D, Katagiri H, and Oka Y. Endoplasmic reticulum stress and N-glycosylation modulate expression of WFS1 protein. *Biochem Biophys Res Commun* 325: 250–256, 2004
  - Ogihara T, Asano T, Katagiri H, Sakoda H, Anai M, Shojima N, Ono H, Fujishiro M, Kushiyaama A, Fukushima Y, Kikuchi M, Noguchi N, Aburatani H, Gotoh Y, Komuro I, Fujita T. Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor- $\kappa$ B pathway and disrupting normal subcellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase. *Diabetologia.* 47: 794–805, 2004
  - Katsuki K, Fujimoto M, Zhang XY, Izu H, Takaki E, Tanizawa Y, Inouye S, Nakai A. Feeding induces expression of heat shock proteins that reduce oxidative stress. *FEBS Lett.* 571, 187–91, 2004
  - Obara S, Nakata M, Takeshima H, Katagiri H, Asano T, Oka Y, Maruyama I, Kuratsu J. Integrin-linked kinase (ILK) regulation of the cell viability in PTEN mutant glioblastoma and in vitro inhibition by the specific COX-2 inhibitor NS-398. *Cancer Lett.* 208: 115–22, 2004
  - Fukushima Y, Matsui T, Saitoh T, Ichinose M, Tateishi K, Shindo T, Fujishiro M, Sakoda H, Shojima N, Kushiyaama A, Fukuda S, Anai M, Ono H, Oka M, Shimizu Y, Kurihara H, Nagai R, Ishikawa T, Asano T, Omata M. Unique roles of G protein-coupled histamine H2 and gastrin receptors in growth and differentiation of gastric mucosa. *Eur J Pharmacol.* 502: 243–52, 2004
  - Okamoto T, Namikawa K, Asano T, Takaoka K, Kiyama H. Differential regulation of the regulatory subunits for phosphatidylinositol 3-kinase in response to motor nerve injury. *Brain Res Mol Brain Res.* 131 : 119–25, 2004
  - Nawata H, Shirasawa S, Asano T, et al. Genome-wide linkage analysis of type 2 diabetes mellitus reconfirms the susceptibility locus on 11p13–p12 in Japanese. *J Hum Genet.* 49: 629–34, 2004
  - Iwasaki N, Tanizawa Y, Oka Y, et al. Genetic variants in the calpain-10 gene and the development of type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet.* 50(2): 92–98, 2005
  - Ishigaki Y, Katagiri H, Yamada T, Ogihara T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Gao Junhong, Ishihara H, Shimosegawa T, Sakoda H, Asano T, and Oka Y. Dissipating excess energy stored in the liver is a potential treatment strategy for diabetes associated with obesity. *Diabetes* 54: 322–332, 2005
  - Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Uno K, Hasegawa Y, Ishihara H, Sasano H, Mizuguchi H, Asano T and Oka Y. Constitutively active PDX1 induced efficient insulin production in adult murine liver. *Biochem Biophys Res Commun* 326: 402–9, 2005
  - Sasaoka T, Fukui K, Wada T, Murakami S, Kawahara J, Ishihara H, Funaki M, Asano T, Kobayashi M. Inhibition of endogenous SHIP2 ameliorates insulin resistance caused by chronic insulin treatment in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia.* 48: 336–44, 2005
  - Ishigaki, Y., Katagiri, H., Yamada, T., Ogihara, T., Imai, J., Uno, K., Hasegawa, Y., Gao, J., Ishihara, H., Shimosegawa, T., Sakoda, H., Asano, T., Oka, Y. Dissipating excess energy stored in the liver is a potential treatment strategy for diabetes associated with obesity. *Diabetes.* 54: 322–332, 2005
  - Imai, J., Katagiri, H., Yamada, T., Ishigaki, Y., Ogihara, T., Uno, K., Hasegawa, Y., Ishihara, H., Sasano, H., Mizuguchi, H., Asano, T., Oka, Y. Constitutively active PDX1 induced efficient insulin production in adult murine liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 326: 402–9, 2005
  - Pan J, Singh US, Takahashi T, Oka Y, Palm-Leis A, Herbelin BS, Baker KM. PKC mediates cyclic stretch-induced cardiac hypertrophy through Rho family GTPases and mitogen-activated protein kinases in cardiomyocytes. *J Cell Physiol.* 202: 536–53, 2005
  - Marthinet E, Bloc A, Oka Y, Tanizawa Y. Wehrle-Haller B, Bancila V, Dubuis JM, Philippe J, Schwitzgebel VM. Severe Congenital hyperinsulinism due to a mutation in the Kir6.2 Subunit of the KATP channel impairing trafficking and function. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 90: 5401–5406, 2005
- Ueda K, Kawano J, Takeda K, Yujiri T, Tanabe K, Anno T, Akiyama M, Nozaki J, Yoshinaga T, Koizumi A, Shinoda K, Oka Y, Tanizawa Y. Endoplasmic reticulum stress induces Wfs1 gene expression in pancreatic beta-cells via transcriptional activation. Eur J Endocrinol. 153: 167–176, 2005
  - Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, Ishihara H, Hirai M, Katagiri H, Hinokio Y, Suzuki S, Tsuji I, Oka Y. Secondary sulfonylurea failure: Comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Res Clin Pract. 70; 291–7, 2005
  - Anai, M., Shojima, N., Katagiri, H., Ogihara, T., Sakoda, H., Onishi, Y., Ono, H., Fujishiro, M., Fukushima, Y., Horike, N., Viana, A., Kikuchi, M., Noguchi, N., Takahashi, S., Tanaka, K., Oka, Y., Uchijima, Y., Kurihara, H., Asano, T. A novel protein kinase B (PKB)/AKT-binding protein enhances PKB kinase activity and regulates DNA synthesis. J Biol Chem. 280: 18525–35, 2005
  - Hirai M, Suzuki S, Hinokio Y, Yamada T, Yoshizumi S, Suzuki C, Satoh J, Oka Y. WRN gene 1367 Arg allele protects against development of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 69: 287–92, 2005
  - Kushiyama, A., Shojima, N., Ogihara, T., Inukai, K., Sakoda, H., Fujishiro, M., Fukushima, Y., Anai, M., Ono, H., Horike, N., Vianna, AY., Uchijima, Y., Nishiyama, K., Shimosawa, T., Fujita, T., Katagiri, H., Oka, Y., Kurihara, H., Asano, T. Resistin like molecule beta activates MAPKs, suppresses insulin signaling in hepatocytes and induces diabetes, hyperlipidemia and fatty liver in transgenic mice on a high-fat diet. J. Biol. Chem. 280: 42016–25, 2005
  - Fonseca SG, Fukuma M, Lipson KL, Nguyen LX, Allen JR, Oka Y, Urano F. WFS1 is a novel component of the unfolded protein response and maintains homeostasis of the endoplasmic reticulum in pancreatic beta-cells. J Biol Chem.. 280: 39609–15, 2005
  - Shojima, N., Ogihara, T., Inukai, K., Fujishiro, M., Sakoda, H., Kushiyama, A., Katagiri, H., Anai, M., Ono, H., Fukushima, Y., Horike, N., Viana, AY., Uchijima, Y., Kurihara, H., Asano T. Serum concentrations of resistin-like molecules beta and gamma are elevated in high-fat-fed and obese db/db mice with increased production in the intestinal tract and bone marrow. Diabetologia. 48: 984–92, 2005
  - Nelson-Degrave, VL., Wickenheisser, JK., Hendricks, KL., Asano, T., Fujishiro, M., Legro, RS., Kimball, SR., Strauss, JF. 3rd, and McAllister, JM. Alterations in MEK and ERK Signaling in Theca Cells Contribute to Excessive Androgen Production in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Mol Endocrinol. 19(2): 379–90, 2005
  - Sasaoka, T., Fukui, K., Wada, T., Murakami, S., Kawahara, J., Ishihara, H., Funaki, M., Asano, T., and Kobayashi, M.. Inhibition of endogenous SHIP2 ameliorates insulin resistance caused by chronic insulin treatment in 3T3-L1 adipocytes. Diabetologia. 48(2): 336–44, 2005
  - Abell, K., Bilancio, A., Clarkson, R.W.E., Tiffen, P.G., Altaparmakov, A., Burdon, T.G., Asano, T., Vanhaesebroek, B., and Watson, C.J. Stat3 induced apoptosis requires a molecular switch in PI(3)K subunit composition. Nat Cell Biol. 7(4): 392–8, 2005.
  - Sakoda, H., Fujishiro, M., Shojima, N., Ogihara, T., Kushiyama, A., Fukushima, Y., Anai, M., Ono, H., Kikuchi, M., Horike, N., Viana, A., Uchijima, Y., Kurihara, H. and Asano, T. Glycogen debranching enzyme association with  $\beta$ -subunit enhances AMP-activated protein kinase activity. Am J Physiol Endocrinol Metab 289: E474–81, 2005
  - Igata, M., Motoshima, H., Tsuruzoe, K., Kojima, K., Matsumura, T., Kondo, T., Taguchi, T., Nakamura, K., Yano, M., Kukidome, D., Matsumoto, K., Toyonaga, T., Asano, T., Nishikaa, T., and Araki, E. Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase Suppresses Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation Through the Inhibition of Cell Cycle Progression. Circulation Res. 97: 837–44, 2005
  - Nonogaki K, Ohashi-Nozue K, Oka Y. A negative feedback system between brain serotonin systems and plasma active ghrelin levels in mice. Biochem Biophys Res Commun. 341: 703–707, 2006
  - Takahashi, R., Ishihara, H., Tamura, A., Yamaguchi, S, Yamada, T., Takei, D., Katagiri, H., Endou, H., Oka Y. Cell-type specific activation of metabolism reveals that beta-cell secretion suppresses glucagons release from alpha-cells in rat pancreatic islets. Am J Physiol Endocrinol Metab. 290: E308–16, 2006
  - Yamada, T., Katagiri, H., Ishigaki, Y., Ogihara, T., Imai, J., Uno, K., Hasegawa, Y., Gao, J., Ishihara, H., Nijima A., Mano, H., Aburatani, H., Asano, T., Oka Y. Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms: Neuronal involvement in food intake regulation. Cell Metab. 3: 223–9, 2006
  - Murakami, M., Tominaga, J., Makita, R., Kurihara, Y., Nakagawa, O., Asano, T. and Kurihara, H. Transcriptional activity of Pax3 is co-activated by TAZ. Biochem Biophys Res Commun. 339: 533–539, 2006

- Yamada T, Ishihara H, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, Takei D, Tokita A, Satake C, Tashiro F, Katagiri H, Aburatani H, Miyazaki J-I, Oka Y. WFS1-deficiency enhances endoplasmic reticulum stress, triggers apoptotic pathway and impairs cell cycle progression specifically in pancreatic  $\beta$ -cells. *Hum Mol Genet.* 15: 1600-9, 2006
- Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Ishihara H, Sasano H and Oka Y. Cold exposure suppresses serum adiponectin levels via sympathetic nerve activation in mice. *Obesity* 14: 1132-41, 2006
- Uno K, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Imai J, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Iwasaki H, Ishihara H, Sasano H, Inukai K, Mizuguchi H, Asano T, Shiota M, Nakazato M, Oka Y. Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science* 312: 1656-9, 2006
- Takei D, Ishihara H, Yamaguchi S, Yamada T, Tamura A, Katagiri H, Maruyama Y, Oka Y. WFS1 protein modulates the free Ca<sup>2+</sup> concentration in the endoplasmic reticulum. *FEBS Lett.* 580: 5635-5640, 2006
- Emoto M, Fukuda N, Nakamori Y, Taguchi A, Okuya S, Oka Y, Tanizawa Y. Plasma concentrations of vascular endothelial growth factor are associated with peripheral oedema in patients treated with thiazolidinedione. *Diabetologia.* 49: 2217-8, 2006
- Nonogaki K, Nozue K, Oka Y. Hyperphagia alters expression of hypothalamic 5-HT<sub>2C</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptor genes and plasma des-acyl ghrelin levels in Ay mice. *Endocrinology.* 147: 5893-5900, 2006
- Nonogaki K, Nozue K, Oka Y. Increased hypothalamic 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene expression and effects of pharmacologic 5-HT<sub>2A</sub> receptor inactivation in obese A(y) mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 351: 1078-1082, 2006
- Nakamori Y, Emoto M, Fukuda N, Taguchi A, Okuya S, Tajiri M, Miyagishi M, Taira K, Wada Y, Tanizawa Y. Myosin motor Myo1c and its receptor NEMO/IKK- $\gamma$  promote TNF- $\alpha$ -induced serine<sup>307</sup> phosphorylation of IRS-1. *J Cell Biol.* 173: 665-671, 2006
- Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Taniguchi S, Umetsu M, Atsumi T, Wada N, Yoshioka N, Ono Y, Tanizawa Y, Koike T. A novel mutation of WFS1 gene in a Japanese man of Wolfram syndrome with positive diabetes-related antibodies. *Diabetes Res Clin Pract.* 73: 215-217, 2006
- Yokoi N, Kanamori M, Horikawa Y, Takeda J, Sanke T, Furuta H, Nanjo K, Mori H, Kasuga M, Hara K, Kadowaki T, Tanizawa Y, Oka Y, Iwami Y, Ohgawara H, Yamada Y, Seino Y, Yano H, Cox NJ, Seino S. Association studies of variants in the genes involved in pancreatic beta-cell function in type 2 diabetes in Japanese subjects. *Diabetes.* 55: 2379-86, 2006
- Muraki K, Okuya S, Tanizawa Y. Estrogen Receptor alpha Regulates Insulin Sensitivity through IRS-1 Tyrosine Phosphorylation in Mature 3T3-L1 Adipocytes. *Endocrine J.* 53: 841-51, 2006
- Asano T, Sakoda, H., Fujishiro, M., Anai, M., Kushiyaama, A., Horike, N., Kamata, H., Kurihara, H., and Uchijima, Y. Physiological significance of resistin and resistin-like molecules in the inflammatory process and insulin resistance. *Current Diabetes Reviews.* 2: 449-454, 2006
- Spender, LC., Lucchesi, W., Bodelon, G., Bilancio, A., Karsteql, CE., Asano T, Dittrich-Breiholz, O., Kracht, M., Vanhaesebroeck, B and Farrell, PJ. Cell target genes of Epstein-Barr virus transcription factor EBNA-2: induction of the p53{alpha} regulatory subunit of PI3-kinase and its role in survival of EREB2.5 cells. *J. Gen. Virol.* 87: 2859-67, 2006
- Taniguchi, CM., Kondo, T., Sajan, M., Luo, J., Bronson, R., Asano T, Farese, R., Cantley, LC., and Kahn, CR. Divergent regulation of hepatic glucose and lipid metabolism by phosphoinositide 3-kinase via Akt and PKClambda/zeta. *Cell Metab.* 3: 343-53, 2006
- Viana, A., Sakoda, H., Anai, M., Fujishiro, M., Ono, H., Kushiyaama, A., Fukushima, Y., Sato, Y., Oshida, Y., Uchijima, Y., Kurihara, H., and Asano T. Role of hepatic AMPK activation in glucose metabolism and dexamethasone-induced regulation of AMPK expression. *Diabetes Res Clin Pract.* 73: 135-42, 2006
- Gao J, Katagiri H, Ishigaki Y, Yamada T, Ogihara T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Kanzaki M, Yamamoto T, Ishibashi S, Oka Y. Involvement of apolipoprotein e in excess fat accumulation and insulin resistance. *Diabetes.* 56: 24-33, 2007.
- Takahashi R, Ishihara H, Takahashi K, Tamura A, Yamaguchi S, Yamada T, Katagiri H, Oka Y. Efficient and controlled gene expression in mouse pancreatic islets by arterial delivery of tetracycline-inducible adenoviral vectors. *J Mol Endocrinol.* 38: 127-36, 2007
- Hasegawa Y, Ogihara T, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Uno K, Gao J, Kaneko K, Ishihara H, Sasano H, Nakauchi H, Oka Y, Katagiri H. Bone Marrow (BM) Transplantation Promotes Beta Cell Regeneration after Acute Injury through BM Cell Mobilization. *Endocrinology.* in press
- Okimoto H, Ishigaki Y, Koiwa Y, Hinikio Y, Ogihara T, Suzuki S, Katagiri H., Ohkubo T, Hasegawa H,



Kanai H, Oka Y. A novel method for evaluating human carotid artery elasticity: possible detection of early stage atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes. Atherosclerosis. in press

## 2. 学会発表

第47回日本糖尿病学会年次学術集会, 2004年5月13-15日、東京

- 糖尿病をきたすウォルフラム症候群原因遺伝子産物 WFS1蛋白の機能  
石原寿光、田村明、高橋累、山田高弘、山口賢、武井大祐、岡芳知
- 骨髄細胞による部分膵切除後のβ細胞再生の可能性  
長谷川豊、片桐秀樹、荻原健英、石垣泰、山田哲也、今井淳太、宇野健司、高俊弘、檜尾好徳、鈴木進、佐藤譲、岡芳知
- 肝へのUCP1遺伝子導入による肥満・糖尿病治療の試み  
石垣泰、片桐秀樹、山田哲也、高俊弘、長谷川豊、宇野健司、今井淳太、檜尾好徳、荻原健英、鈴木進、佐藤譲、岡芳知
- 内臓脂肪をターゲットにしたUCP1遺伝子導入による肥満2型糖尿病治療の試み  
山田哲也、片桐秀樹、石垣泰、荻原健英、今井淳太、宇野健司、長谷川豊、高俊弘、檜尾好徳、鈴木進、佐藤譲、岡芳知
- 肝へのPPARγ遺伝子導入による耐糖能改善とその機構  
宇野健司、片桐秀樹、山田哲也、荻原健英、石垣泰、今井淳太、長谷川豊、高俊弘、檜尾好徳、鈴木進、佐藤譲、岡芳知
- NODマウス骨髄由来樹状細胞のinterleukin 6 低産生性とその意義  
高橋和眞、佐藤譲、吉田あゆ美、平井完史、石原寿光、檜尾好徳、鈴木進、片桐秀樹、岡芳知
- WFS1欠損マウスの解析: 系統差とアポトーシスの亢進  
田村明、石原寿光、高橋累、山口賢、山田高弘、武井大祐、檜尾好徳、鈴木進、荻原健英、片桐秀樹、佐藤譲、岡芳知
- ガングリオシド糖鎖異常とインスリン抵抗性  
檜尾好徳、鈴木進、平井完史、鈴木千登世、善積信介、山田高弘、石原寿光、高橋和眞、佐藤譲、荻原健英、片桐秀樹、佐々木明德、秦敬子、宮城妙子、岡芳知
- 2型糖尿病における甘み受容体遺伝子TAS1R2遺伝子多型の関連  
平井完史、鈴木進、檜尾好徳、山田高弘、善積信介、石原寿光、高橋和眞、鈴木千登世、荻原健英、片桐秀樹、佐藤譲、岡芳知
- 糖尿病における再生医療の基礎と臨床 インスリン欠乏モデルマウスを用いた再生治療の試み

片桐秀樹、荻原健英、今井淳太、長谷川豊、山田哲也、岡芳知

- WFS1は小胞体ストレスにより転写レベルで調節される  
植田浩平、秋山優、田部勝也、阿武孝敏、小泉昭夫、谷澤幸生

The 64th scientific sessions of American Diabetes Associations. 6.4-8, 2004, Orlando, USA

- Analyses of WFS1-deficient and WFS1-overexpressing Islets Reveal Essential Roles of WFS1 Protein in Pancreatic β Cell Signaling and Survival.  
Ishihara H, Tamura A, Takahashi R, Yamada T, Yamaguchi S, Takei D, Oka Y
- Dissipating Excess Energy Stored in the Liver Is a Potential Treatment Strategy for Diabetes Associated with Obesity.  
Ishigaki Y., Katagiri H., Yamada T., Oka Y.
- Ectopic UCP1 Expression in Epididymal Fat Tissue Improves Insulin and Leptin Resistance in Obese Diabetic Mice.  
Katagiri H., Yamada T., Ishigaki Y., Oka Y.

第77回日本内分泌学会学術総会 2004年6月24日 京都

- 脂肪細胞、脂肪蓄積と糖代謝異常 UCP1遺伝子導入による肥満・糖尿病に対する治療の試み  
片桐秀樹
- インスリン抵抗性と膵β細胞における小胞体ストレス – agouti mouseを用いた解析 –  
秋山優、植田浩平、谷澤幸生

日本糖尿病学会中国四国地方会第42回総会 (2004年1月22日、広島市)

- *wfs1*欠損マウスではインスリン需要増大時に膵β細胞が選択的に脱落する  
秋山 優、植田浩平、宮崎睦子、田部勝也、谷澤幸生

Keystone Symposia, Diabetes Mellitus: Molecular Mechanisms, Genetics and New Therapies. Jan 27-Feb 2, 2005 Keystone, Colorado, USA

- Regeneration of Pancreatic β Cells after Bone Marrow Transplantation in Streptozotocin-treated Mice.  
Ogihara T., Katagiri H., Hasegawa Y., Oka Y.

第39回糖尿病学の進歩 2005年2月19日 仙台

- 糖尿病の成因と病態に関する研究の進歩 UCP1遺伝子導入による肥満・糖尿病に対する治療法開発の試み  
片桐秀樹

第48回日本糖尿病学会年次学術集会 2005年5月12日-14日、神戸市

- WFS1 欠損膵β細胞における小胞体ストレス下の代

## 謝分泌連関

石原寿光、田村明、高橋累、山田高弘、山口賢、鴫田藍、武井大祐、檜尾好徳、荻原健英、鈴木進、片桐秀樹、宮崎純一、岡芳知

- WFS1欠損豚島における小胞体ストレス応答の検討  
山田高弘、石原寿光、鴫田藍、山口賢、高橋累、田村明、武井大祐、檜尾好徳、荻原健英、鈴木進、片桐秀樹、岡芳知
- WFS1 欠損マウスにおける小胞体ストレス応答ならびにβ細胞脱落への遺伝的背景の関与  
高橋累、石原寿光、田村明、山田高弘、山口賢、鴫田藍、武井大祐、檜尾好徳、荻原健英、鈴木進、片桐秀樹、岡芳知
- WFS1 蛋白による細胞内カルシウム動態制御機構の解析  
武井大祐、石原寿光、田村明、高橋累、山田高弘、山口賢、鴫田藍、檜尾好徳、荻原健英、鈴木進、片桐秀樹、岡芳知
- 肝臓のエネルギー消費亢進が脂肪組織・筋肉・視床下部に及ぼす影響  
石垣泰、片桐秀樹、山田哲也、荻原健英、今井淳太、宇野健司、長谷川豊、高俊弘、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知
- 肝における PPAR $\gamma$  過剰発現は脂肪肝の増悪をきたすが耐糖能を改善する  
宇野健司、片桐秀樹、山田哲也、荻原健英、石垣泰、今井淳太、長谷川豊、高俊弘、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知
- 肝へのガングリオシド特異的シアリダーゼ NEU3 遺伝子導入によるインスリン感受性と耐糖能改善の分子機序  
善積信介、鈴木進、鈴木千登世、山田高弘、沖本久志、平井完史、檜尾好徳、荻原健英、片桐秀樹、山口壹範、宮城妙子、岡芳知
- 急性の高インスリン血症は血中アディポネクチン濃度を低下させる  
平井完史、石垣泰、野々垣勝則、檜尾好徳、山田高弘、善積信介、沖本久志、高橋和眞、石原寿光、荻原健英、片桐秀樹、鈴木進、岡芳知
- 血中グレリン濃度と脳内メラノコルチン系による食欲調節機構  
野々垣勝則、岡芳知
- 骨髄移植に伴う STZ 豚β細胞障害後の再生における eNOS の役割  
荻原健英、片桐秀樹、長谷川豊、石垣泰、山田哲也、今井淳太、宇野健司、高俊弘、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知
- 骨髄移植による WFS1 遺伝子欠損マウスにおける慢性β細胞障害の改善  
長谷川豊、片桐秀樹、荻原健英、石原寿光、石垣泰、山田哲也、今井淳太、宇野健司、高俊弘、檜尾好徳、

## 鈴木進、岡芳知

- heme oxygenase 遺伝子プロモーター多型と2型糖尿病の臨床像との関連  
檜尾好徳、鈴木進、鈴木千登世、沖本久志、善積信介、山田高弘、平井完史、石垣泰、石原寿光、高橋和眞、荻原健英、片桐秀樹、岡芳知
- 新規動脈硬化診断法(血管壁弾性特性測定)の糖尿病患者での有用性  
沖本久志、石垣泰、小岩喜郎、長谷川英之、金井浩、荻原尚、反中由直、檜尾好徳、平井完史、山田高弘、善積信介、田村明、山田哲也、石原寿光、高橋和眞、荻原健英、鈴木進、片桐秀樹、岡芳知
- 腹腔内脂肪組織による視床下部レプチン感受性調節  
山田哲也、片桐秀樹、石垣泰、荻原健英、今井淳太、宇野健司、長谷川豊、高俊弘、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知
- マウス肝への活性型 PDX1 遺伝子導入によるインスリン欠乏糖尿病の治療  
今井淳太、片桐秀樹、荻原健英、石垣泰、山田哲也、宇野健司、長谷川豊、高俊弘、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知
- マウス肝臓への活性型 PDX1 遺伝子導入の効果  
今井淳太、片桐秀樹、長谷川豊、宇野健司、山田哲也、石垣泰、鈴木進、荻原健英、岡芳知
- ミニマルモデル検査によるインスリン感受性 SI 腸腰筋 CT 値との関連の検討  
鈴木慎二、赤井裕輝、福澤正光、平井敏、早坂恭子、永富良一、岡芳知
- 余剰脂肪蓄積が糖代謝に及ぼす影響  
高俊弘、片桐秀樹、石垣泰、山田哲也、荻原健英、今井淳太、宇野健司、長谷川豊、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知

The 65th scientific sessions of American Diabetes Associations. 6.10-6.14, 2005, San Diego, USA

- Poster Presentation : A role of eNOS in pancreatic  $\beta$  Cell regeneration after bone marrow transplantation in streptozotocin-induced diabetic mice.  
Hasegawa Y, Katagiri H, Ogihara T, Ishigaki Y, Yamada T, Imai J, Uno K, Gao J, Oka Y
- Poster Presentation : Depression-associated factors in Japanese subjects with diabetes.  
Yoshida S, Hirai M, Suzuki S, Awata S, Yamashita M, Ohara A, Hinokio Y, Sora I, Matsuoka H, Oka Y
- Poster Presentation : Hepatic PPAR $\gamma$  expression induced redistribution of fat storage and improved insulin resistance in obese mice.  
Uno K, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Imai J, Hasegawa Y, Oka Y
- Poster Presentation: Dissociation of 5-HT2C

receptor signaling and central melanocortin pathways in the regulation of appetite.

Nonogaki K, Oka Y

- Poster Presentation: Modulation of hypothalamic leptin resistance by signals from intra-abdominal fat tissue.

Yamada T, Katagiri H, Ishigaki Y, Oka Y

第78回日本内分泌学会学術総会 2005年7月2日東京

- 内分泌領域における再生医療学 インスリン欠乏モデルマウスへの糖尿病再生治療

片桐秀樹、荻原健英、今井淳太、長谷川豊、岡芳知

- *wfs1*欠損マウスではインスリン需要増大時に膵β細胞が選択的に脱落する

秋山優、谷澤幸生他

体温調節、温度受容研究会 2005年9月27-28日 自然科学研究機構岡崎研究所

- UCP1遺伝子導入による肥満・糖尿病に対する治療法開発

片桐秀樹

第20回日本糖尿病合併症学会 2005年10月7日-8日 東京

- ワークショップ脂肪肝 肝におけるPPAR $\gamma$ 発現は、脂肪肝・肝インスリン抵抗性を悪化させるが、肥満や耐糖能を改善させる

片桐秀樹、宇野健司、山田哲也、岡芳知

第43回日本糖尿病学会中国四国地方会(2005年11月11日 高松市)

- *wfs1*欠損 agouti マウスにおける膵β細胞脱落機序の検討

秋山優、谷澤幸生他

Tohoku University 21st century COE program The 2nd International Symposium -Signal Transduction and Metabolic Disorders- November17-18 2005, Sendai, Japan

- Cross-talk between organs/tissues in the regulation of glucose and energy metabolism.

Katagiri H.

第28回日本分子生物学会年会 2005年12月7日-10日 福岡

- ワークショップ肥満・糖尿病の発症機構 臓器・組織間エネルギー代謝情報ネットワーク機構とその治療応用

片桐秀樹、石垣泰、山田哲也、宇野健司、岡芳知

第24回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー 2006年1月17日 東京

- 個体における代謝調節とメタボリックシンドローム 片桐秀樹

Keystone Symposia, Diabetes Mellitus and the control of cellular energy metabolism. Jan 21-26, 2006

Vancouver, British Columbia, Canada

- Role of eNOS in beta cell regeneration after bone marrow transplantation in STZ-diabetic mouse models. Hot Topics I. Ogihara T., Katagiri H., Hasegawa Y., Oka Y.

第79回日本内分泌学会学術総会 2006年5月19日-21日 神戸市

- 食欲調節におけるセロトニンシグナルと節食関連ペプチドのネットワーク

野々垣 勝則、岡芳知

- 骨髄移植を利用した膵β細胞の再生治療

荻原健英、片桐秀樹、長谷川豊、岡芳知

- DOC(double C2 domain)b 蛋白はインスリン依存性に GLUT4 膜融合を促進する

福田尚文、江本政広、中森芳宜、田口昭彦、奥屋茂、谷澤幸生

第49回日本糖尿病学会年次学術集会 2006年5月25日-27日 東京

- WFS1 蛋白の結合蛋白の解析及び WFS1 蛋白と transcription factor TFII-I との結合の検討  
山口賢、石原寿光、渋川幸直、田村明、高橋累、山田高弘、佐竹千尋、檜尾好徳、荻原健英、鈴木進、片桐秀樹、和田芳直、岡芳知

- 膵β細胞ストレス応答における翻訳抑制因子 4E-BP1 の役割

石原寿光、山田高弘、山口賢、田村明、佐竹千尋、高橋累、檜尾好徳、荻原健英、鈴木進、片桐秀樹、岡芳知

- WFS1 欠損マウス膵島における増殖障害

山田高弘、石原寿光、田村明、高橋累、山口賢、鵜田藍、佐竹千尋、檜尾好徳、荻原健英、片桐秀樹、岡芳知

- 肝におけるインスリン産生細胞の創生と骨髄細胞動員による膵β細胞の再生

片桐秀樹、荻原健英、今井淳太、長谷川豊、岡芳知

- Heme Oxygenase 遺伝子プロモーター多型と2型糖尿病臨床像との関連

檜尾好徳、鈴木進、鈴木千登世、沖本久志、角田宇衣子、善積信介、山田高弘、平井完史、山田哲也、石垣泰、石原寿光、高橋和眞、荻原健英、片桐秀樹、岡芳知

- Bergman のミニマルモデル法によるインスリン感受性 SI とアディポサイトカイン、肥満関連指標との検討

鈴木慎二、赤井裕輝、鈴木千登世、福澤正光、平井

敏、早坂恭子、岡芳知

- 肝特異的なガングリオシド糖鎖改変によるインスリン感受性と耐糖能改善の分子機序  
善積信介、鈴木進、鈴木千登世、角田宇衣子、山田高弘、檜尾好徳、荻原健英、片桐秀樹、山口壹範、宮城妙子、岡芳知
- アデノウィルスベクターの選択的動脈注入によるマウス膵島への高効率遺伝子導入法の開発  
高橋累、石原寿光、高橋和眞、田村明、山田高弘、山口賢、佐竹千尋、檜尾好徳、荻原健英、鈴木進、片桐秀樹、岡芳知
- 肝脂肪蓄積が体内脂肪配分と耐糖能に与える影響  
宇野健司、片桐秀樹、山田哲也、荻原健英、石垣泰、今井淳太、長谷川豊、高俊弘、金子慶三、岩崎絃子、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知
- 肝細胞における eNOS 過剰発現はミトコンドリアを増加させ耐糖能を改善する  
金子慶三、片桐秀樹、山田哲也、荻原健英、石垣泰、今井淳太、宇野健司、長谷川豊、高俊弘、岩崎絃子、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知
- 腹腔内脂肪組織からの神経系を介する視床下部レプチン感受性調節  
山田哲也、片桐秀樹、石垣泰、荻原健英、今井淳太、宇野健司、長谷川豊、高俊弘、金子慶三、岩崎絃子、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知
- 日本人 1 型糖尿病における Type 2 Arginase 遺伝子プロモーター多型  
高橋和眞、丸山太郎、島田朗、山田哲也、石垣泰、石原寿光、平井完史、檜尾好徳、荻原健英、鈴木進、片桐秀樹、佐藤譲、岡芳知
- アポ E 欠損が肥満抵抗性を導く機序の検討  
高俊弘、片桐秀樹、石垣泰、荻原健英、山田哲也、今井淳太、宇野健司、長谷川豊、金子慶三、岩崎絃子、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知
- 急性寒冷刺激による交感神経活性化は血清アディポネクチン値を低下させる  
今井淳太、片桐秀樹、荻原健英、石垣泰、山田哲也、宇野健司、長谷川豊、高俊弘、金子慶三、岩崎絃子、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知
- 5-FU 投与後の骨髄抑制回復に伴う膵 β 細胞の再生  
荻原健英、片桐秀樹、長谷川豊、石垣泰、山田哲也、今井淳太、宇野健司、高俊弘、金子慶三、岩崎絃子、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知
- 薬剤性骨髄抑制後の膵 β 細胞再生における eNOS の役割  
長谷川豊、片桐秀樹、荻原健英、石垣泰、山田哲也、今井淳太、宇野健司、高俊弘、金子慶三、岩崎絃子、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知
- CLIP-170 は GLUT4 小胞の微小管からアクチンへの移動に関与する  
河村由美江、江本政広、福田尚文、田口昭彦、中森

芳宜、奥屋茂、谷澤幸生

- 3T3-L1 脂肪細胞でエストロゲンはエストロゲンレセプター α を介してインスリン感受性を調節する  
村木和彦、奥屋茂、谷澤幸生
- wfs1 欠損マウスではインスリン需要増大時に膵 β 細胞が選択的に脱落する  
秋山優、植田浩平、幡中雅行、鶴政俊、宮崎睦子、岡芳知、谷澤幸生
- NEMO/IKK γ はモーター分子 Myo1c の Receptor Molecule として TNF-α によるインスリン抵抗性発現に関与する  
中森芳宜、江本政広、福田尚文、田口昭彦、奥屋茂、谷澤幸生

The 66th scientific sessions of American Diabetes Association 2006年6月9日-13日 Washington, DC, USA

- Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity.  
Katagiri H, Uno K, Yamada T, Oka Y
- Signals from Intra-Abdominal Fat Modulate Insulin and Leptin Sensitivity through Different Mechanisms: Neuronal Involvement in Food Intake Regulation.  
Yamada T, Katagiri H, Ishigaki Y, Oka Y
- Apolipoprotein E Involvement in Excess Fat Accumulation and Insulin Resistance.  
Gao J, Katagiri H, Ishigaki Y, Oka Y
- The translational suppressor 4E-BP1 is a component of the unfolded protein response and may play a protective role during ER stress in β-cells.  
Yamaguchi S, Ishihara H, Yamada T, Tukiya-Kohara K, Sonenberg N, Oka Y
- Increased Insulin Demand Causes Pancreatic β-Cell Apoptosis in the Wfs1 Knock-Out Mice.  
Akiyama M, Ueda K, Hatanaka M, Tsuru M, Miyazaki M, Oka Y, Tanizawa Y.
- Myosin Motor Myo1c and Its Receptor NEMO/IKK-γ Promote TNF-α Induced Insulin Resistance Via Phosphorylation of IRS-1 at Serine<sup>307</sup>  
Nakamori Y, Emoto M, Fukuda N, Taguchi A, Okuya S, Tanizawa Y.

20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology June 18-23, 2006 Kyoto, Japan

- Bone Marrow-derived Cell Recruitment Is Involved in Regeneration after Pancreatic Beta Cell Injury.  
Ogihara T., Katagiri H., Hasegawa Y. Oka Y.
- 第38回日本動脈硬化学会総会 2006年7月13日-14日 東京
- アポ E 欠損が脂肪蓄積に及ぼす影響に関する検討  
高俊弘、片桐秀樹、石垣泰、山田哲也、荻原健英、今井淳太、宇野健司、長谷川豊、鈴木進、岡芳知

第43回日本臨床分子医学会学術集会 2006年7月20-21日 札幌

- 肝臓からの神経を介した臓器間代謝情報ネットワークの解明  
宇野健司、片桐秀樹、山田哲也、荻原健英、石垣泰、今井淳太、長谷川豊、高俊弘、金子慶三、岩崎紘子、岡芳知

The 11<sup>th</sup> Adiposcience Symposium, Aug 19, 2006, Osaka, Japan

- Novel Inter-Organ Communication Involved in Glucose and Energy Homeostasis.  
Katagiri H.

第19回肥満と糖尿病談話会 2006年8月28日 福岡

- 神経系を介した臓器間の協調的代謝調節機構～メタボリックシンドロームの新規治療法の開発をめざして  
片桐秀樹

第9回Osaka Bay Diabetes Forum 2006年9月16日 大阪

- 個体におけるエネルギー代謝調節～臓器間代謝情報ネットワークとその治療応用の可能性～  
片桐秀樹

第19回東京肥満研究会 2006年9月20日 東京

- 個体におけるエネルギー代謝調節～臓器間代謝情報ネットワークとその治療応用の可能性～  
片桐秀樹

第27回日本肥満学会 2006年10月27日-28日 神戸

- 腹腔内脂肪組織からの新規神経シグナルによる摂食調節機構  
山田哲也、片桐秀樹、石垣泰、荻原健英、今井淳太、宇野健司、長谷川豊、高俊弘、金子慶三、岩崎紘子、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知
- 肝臓からの自律神経を介した代謝亢進シグナル  
宇野健司、片桐秀樹、山田哲也、荻原健英、石垣泰、今井淳太、長谷川豊、檜尾好徳、鈴木進、岡芳知
- 自律神経系を介した協調的エネルギー代謝調節機構  
片桐秀樹

Tohoku University 21st century COE program The 3rd International Symposium Nov. 9-11, 2006 Sendai

- Neuronal Pathway from the Liver Modulates Energy Expenditure and Systemic Insulin Sensitivity.  
Uno K., Katagiri H., Yamada T., Oka Y.
- Bone Marrow Transplantation Promotes  $\beta$  Cell Regeneration after Acute Injury through Bone

Marrow Cell Mobilization.

Hasegawa Y., Katagiri H., Ogihara T., Saito T., Oka Y.

第44回日本糖尿病学会中国四国地方会 (2006年11月17日、18日 岡山市)

- インスリン抵抗性がwfs1欠損マウスの膵 $\beta$ 細胞に与える影響—電顕像からの考察—  
幡中雅行、柳井章江、秋山優、鶴政俊、植田浩平、篠田晃、谷澤幸生

The 16th International Neuro-ophthalmology Society Meeting, (Nov 29-Dec 2) 2006, Tokyo, Japan.

- Distribution of wolframin, the Wfs1(Wolfram syndrome 1) gene product, in the normal mouse visual system.  
Kawano J, Tanizawa Y., Shinoda K.

第362回東北医学会例会シンポジウム 2006年12月8日 仙台

- 神経系を介した臓器間の協調的代謝調節機構～メタボリックシンドロームの新規治療法の開発をめざして  
片桐秀樹

第18回分子糖尿病学シンポジウム 2006年12月9日 松山

- 肝臓からの神経シグナルがエネルギー消費と個体のインスリン感受性を調節する  
山田哲也、片桐秀樹、宇野健司、石垣泰、鈴木進、岡芳知
- GPL-linked proteoglycan p69は細胞膜マイクロドメイン依存症にインスリン依存性糖輸送活性を調節する  
田口昭彦、江本政広、福田尚文、中森芳宜、宮本幸子、田部勝也、奥屋茂、岡芳知、谷澤幸生

第2回体温調節、温度受容研究会 2007年1月11-12日 岡崎

- 臓器間代謝情報ネットワークによる糖・エネルギー代謝の協調的調節  
片桐秀樹

第3回Diabetes Research Conference学術講演会 2007年1月26日 金沢

- 臓器間情報ネットワークによる糖・エネルギー代謝の協調的調節  
片桐秀樹

第21回日本糖尿病動物研究会年次学術集会 2007年2月9-10日 盛岡

- 臓器間情報ネットワークによる糖・エネルギー代謝の協調的調節

## 片桐秀樹

第3回宮崎サイエンスキャンプ 2007年2月16-18日 宮崎

- 臓器間情報ネットワークによる糖・エネルギー代謝の協調的調節

## 片桐秀樹

第3回META CARE カンファレンス2007年2月21日 東京

- Metabolic Information Highway

## 片桐秀樹

### G. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む。)

#### 1. 特許取得

- 米国出願中(出願番号未定)  
発明者:Katagiri H, Ogihara T, Hasegawa Y, Oka Y  
発明の名称: Pancreatic  $\beta$  cell Regeneration using Myelosuppressive Drugs  
出願人:Katagiri H, Ogihara T, Hasegawa Y, Oka Y  
出願日: 2006年4月18日
- 特願 2005-223696 膵 $\beta$ 細胞特異的に発現される人工タンパク質、該タンパク質をコードしたレポーター遺伝子および膵 $\beta$ 細胞量の計測方法
- 特願 2007-030130 顕微鏡装置に色光源や色フィルタを設けなくても、標本スライスの原画像の取得の際に色感度を最適に調整できる標本スライス画像の領域抽出システム

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他(研究に関する新聞記事等)

2006年3月8日朝刊 新聞報道

毎日新聞「内臓脂肪に食欲ブレーキ内蔵—東北大グループ」

朝日新聞「内臓脂肪、神経介し「食欲抑制」—東北大発見」

読売新聞「内臓脂肪からやせる信号—東北大グループ」

日経工業新聞「内臓脂肪、食欲に関与—東北大が解明」

日刊工業新聞「食欲調節に関与—東北大 肥満治療創薬に道」など

2006年3月8日テレビ報道

NHKニュース「内臓脂肪の神経信号が食欲調節」など

2006年4月11日テレビ報道

テレビ朝日系ニュース Jチャンネル「特集 肥満に対する取り組み」で紹介

2006年6月16日朝刊 新聞報道

朝日新聞 肥満に「体内警告」 東北大教授ら解明  
臓器から脳へ信号

毎日新聞 臓器から脂肪燃焼信号 東北大大学院

教授らが発見 「やせ薬」に応用も

読売新聞 脂肪肝から肥満改善指令 東北大大学院・片桐教授らが明らかに

産経新聞 臓器肥満防止に一役 脳に指令 代謝促進—東北大発見

2006年6月16日テレビ報道

ニュース NHK(全国) など

2007年1月12日 新聞報道

科学新聞「未来のノーベル賞候補者顕彰」日本  
学術振興会賞に25氏 臓器間相互作用の意義を  
初提唱 片桐秀樹

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishihara H, Takeda S, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, Takei D, Yamada T, Inoue H, Soga H, Katagiri H, <u>Tanizawa Y</u> , <u>Oka Y</u>	Disruption of the WFS1 gene in mice causes progressive beta-cell loss and impaired stimulus-secretion coupling in insulin secretion.	Hum Mol Genet.	13	1159-1170	2004
Suzuki S, Zong Wenyi, Hirai M, Hinokio Y, Suzuki C, Yamada T, Yoshizumi S, Suzuki M, <u>Tanizawa Y</u> , Matsunami A, <u>Oka Y</u>	Genetic variations at urotensin II and urotensin II receptor genes and risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese.	Peptides	25	1803-1808	2004
Takahashi K, Satoh J, Kojima Y, Negoro K, Hirai M, Hinokio Y, Kinouchi Y, Suzuki S, Matsuura N, Shimosegawa T, <u>Oka Y</u>	Promoter polymorphism of SLC11A1 (formerly NRAMP1) confers susceptibility to autoimmune type 1 diabetes mellitus in Japanese.	Tissue Antigens	63	231-236	2004
Anno T, Uehara S, <u>Katagiri H</u> , Ohta Y, Ueda K, Mizuguchi H, Moriyama Y, <u>Oka Y</u> , <u>Tanizawa Y</u>	Overexpression of constitutively activated glutamate dehydrogenase induces insulin secretion through enhanced glutamate oxidation.	Am J Physiol	286	E280-E285	2004
Inukai K, Shewan AM, Pascoe WS, Katayama S, James DE, <u>Oka Y</u>	Carboxy terminus of glucose transporter GLUT3 contains an apical membrane targeting domain.	Mol Endocrinol	18	339-349	2004
Yamaguchi S, Ishihara H, Tamura A, Yamada T, Takahashi R, Takei D, <u>Katagiri H</u> , and <u>Oka Y</u>	Endoplasmic reticulum stress and N-glycosylation modulate expression of WFS1 protein.	Biochem Biophys Res Commun	325	250-256	2004
Ogihara T, <u>Asano T</u> , <u>Katagiri H</u> , Sakoda H, Anai M, Shojima N, Ono H, Fujishiro M, Kushiyaama A, Fukushima Y, Kikuchi M, Noguchi N, Aburatani H, Gotoh Y, Komuro I, Fujita T	Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor-kappaB pathway and disrupting normal subcellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase.	Diabetologia	47	794-805	2004
Katsuki K, Fujimoto M, Zhang XY, Izu H, Takaki E, <u>Tanizawa Y</u> , Inouye S, Nakai A	Feeding induces expression of heat shock proteins that reduce oxidative stress.	FEBS Lett.	571	187-91	2004
Obara S, Nakata M, Takeshima H, <u>Katagiri H</u> , <u>Asano T</u> , <u>Oka Y</u> , Maruyama I, Kuratsu J	Integrin-linked kinase (ILK) regulation of the cell viability in PTEN mutant glioblastoma and in vitro inhibition by the specific COX-2 inhibitor NS-398.	Cancer Lett.	208	115-22	2004
Fukushima Y, Matsui T, Saitoh T, Ichinose M, Tateishi K, Shindo T, Fujishiro M, Sakoda H, Shojima N, Kushiyaama A, Fukuda S, Anai M, Ono H, Oka M, Shimizu Y, Kurihara H, Nagai R, Ishikawa T, <u>Asano T</u> , Omata M.	Unique roles of G protein-coupled histamine H2 and gastrin receptors in growth and differentiation of gastric mucosa.	Eur J Pharmacol.	502	243-52	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nawata H, Shirasawa S, <b><u>Asano T</u></b> , et al.	Genome-wide linkage analysis of type 2 diabetes mellitus reconfirms the susceptibility locus on 11p13-p12 in Japanese.	J Hum Genet.	49	629-34	2004
Okamoto T, Namikawa K, <b><u>Asano T</u></b> , Takaoka K, Kiyama H	Differential regulation of the regulatory subunits for phosphatidylinositol 3-kinase in response to motor nerve injury.	Brain Res Mol Brain Res.	131	119-25	2004
Ishigaki Y, <b><u>Katagiri H</u></b> , Yamada T, Ogihara T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Ishihara H, Shimosegawa T, Sakoda H, <b><u>Asano T</u></b> , and <b><u>Oka Y</u></b>	Dissipating excess energy stored in the liver is a potential treatment strategy for diabetes associated with obesity.	Diabetes	54	322-332	2005
Imai J, <b><u>Katagiri H</u></b> , Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Uno K, Hasegawa Y, Ishihara H, Sasano H, Mizuguchi H, <b><u>Asano T</u></b> and <b><u>Oka Y</u></b>	Constitutively active PDX1 induced efficient insulin production in adult murine liver.	Biochem Biophys Res Commun	326	402-9	2005
Iwasaki N, <b><u>Tanizawa Y</u></b> , <b><u>Oka Y</u></b> , et al.	Genetic variants in the calpain-10 gene and the development of type 2 diabetes in the Japanese population.	J Hum Genet.	50(2)	92-98	2005
Sasaoka T, Fukui K, Wada T, Murakami S, Kawahara J, Ishihara H, Funaki M, <b><u>Asano T</u></b> , Kobayashi M	Inhibition of endogenous SHIP2 ameliorates insulin resistance caused by chronic insulin treatment in 3T3-L1 adipocytes.	Diabetologia	48	336-44	2005
Pan J, Singh US, Takahashi T, <b><u>Oka Y</u></b> , Palm-Leis A, Herbelin BS, Baker KM.	PKC mediates cyclic stretch-induced cardiac hypertrophy through Rho family GTPases and mitogen-activated protein kinases in cardiomyocytes.	J Cell Physiol.	202	536-53	2005
Marthinet E, Bloc A, <b><u>Oka Y</u></b> , <b><u>Tanizawa Y</u></b> , Wehrle-Haller B, Bancila V, Dubuis JM, Philippe J, Schwitzgebel VM.	Severe Congenital hyperinsulinism due to a mutation in the Kir6.2 Subunit of the KATP channel impairing trafficking and function.	J Clin Endocrinol Metab.	90	5401-5406	2005
Ueda K, Kawano J, Takeda K, Yujiri T, Tanabe K, Anno T, Akiyama M, Nozaki J, Yoshinaga T, Koizumi A, Shinoda K, <b><u>Oka Y</u></b> , <b><u>Tanizawa Y</u></b> .	Endoplasmic reticulum stress induces Wfs1 gene expression in pancreatic beta-cells via transcriptional activation.	Eur J Endocrinol	153	167-176	2005
Satoh J, Takahashi K, <b><u>Takizawa Y</u></b> , Ishihara H, Hirai M, <b><u>Katagiri H</u></b> , Hinokio Y, Suzuki S, Tsuji I, <b><u>Oka Y</u></b> .	Secondary sulfonylurea failure: Comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide.	Diabetes Res Clin Pract.	70	291-7	2005



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Anai, M., Shojima, N., <b><u>Katagiri, H.</u></b> , Ogihara, T., Sakoda, H., Onishi, Y., Ono, H., Fujishiro, M., Fukushima, Y., Horike, N., Viana, A., Kikuchi, M., Noguchi, N., Takahashi, S., Tanaka, K., <b><u>Oka, Y.</u></b> , Uchijima, Y., Kurihara, H., <b><u>Asano, T.</u></b>	A novel protein kinase B (PKB)/AKT-binding protein enhances PKB kinase activity and regulates DNA synthesis.	J Biol Chem.	280	18525-35	2005
Hirai M, Suzuki S, Hinokio Y, Yamada T, Yoshizumi S, Suzuki C, Satoh J, <b><u>Oka Y.</u></b>	WRN gene 1367 Arg allele protects against development of type 2 diabetes mellitus.	Diabetes Res Clin Pract.	69	287-92	2005
Kushiyama, A., Shojima, N., Ogihara, T., Inukai, K., Sakoda, H., Fujishiro, M., Fukushima, Y., Anai, M., Ono, H., Horike, N., Vianna, A.Y., Uchijima, Y., Nishiyama, K., Shimosawa, T., Fujita, T., <b><u>Katagiri, H.</u></b> , <b><u>Oka, Y.</u></b> , Kurihara, H., <b><u>Asano, T.</u></b>	Resistin like molecule beta activates MAPKs, suppresses insulin signaling in hepatocytes and induces diabetes, hyperlipidemia and fatty liver in transgenic mice on a high-fat diet.	J. Biol. Chem.	280	42016-25	2005
Fonseca SG, Fukuma M, Lipson KL, Nguyen LX, Allen JR, <b><u>Oka Y.</u></b> , Urano F.	WFS1 is a novel component of the unfolded protein response and maintains homeostasis of the endoplasmic reticulum in pancreatic beta-cells.	J Biol Chem.	280	39609-15	2005
Shojima, N., Ogihara, T., Inukai, K., Fujishiro, M., Sakoda, H., Kushiyama, A., <b><u>Katagiri, H.</u></b> , Anai, M., Ono, H., Fukushima, Y., Horike, N., Viana, A.Y., Uchijima, Y., Kurihara, H., <b><u>Asano T.</u></b>	Serum concentrations of resistin-like molecules beta and gamma are elevated in high-fat-fed and obese db/db mice with increased production in the intestinal tract and bone marrow.	Diabetologia.	48	984-92	2005
Nelson-Degrave, VL., Wickenheisser, JK., Hendricks, KL., <b><u>Asano, T.</u></b> , Fujishiro, M., Legro, RS., Kimball, SR., Strauss, JF. 3rd, and McAllister, JM.	Alterations in MEK and ERK Signaling in Theca Cells Contribute to Excessive Androgen Production in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS).	Mol Endocrinol.	19(2)	379-90	2005
Sasaoka, T., Fukui, K., Wada, T., Murakami, S., Kawahara, J., Ishihara, H., Funaki, M., <b><u>Asano, T.</u></b> , and Kobayashi, M.	Inhibition of endogenous SHIP2 ameliorates insulin resistance caused by chronic insulin treatment in 3T3-L1 adipocytes.	Diabetologia	48(2)	336-44	2005
Abell, K., Bilancio, A., Clarkson, R.W.E., Tiffen, P.G., Altaparmakov, A., Burdon, T.G., <b><u>Asano, T.</u></b> , Vanhaesebroek, B., and Watson, C.J.	Stat3 induced apoptosis requires a molecular switch in PI(3)K subunit composition.	Nat Cell Biol.	7(4)	392-8	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakoda, H., Fujishiro, M., Shojima, N., Ogihara, T., Kushiyama, A., Fukushima, Y., Anai, M., Ono, H., Kikuchi, M., Horike, N., Viana, A., Uchijima, Y., Kurihara, H. and <b>Asano, T.</b>	Glycogen debranching enzyme association with $\beta$ -subunit enhances AMP-activated protein kinase activity.	Am J Physiol Endocrinol Metab	289	E474-81	2005
Igata, M., Motoshima, H., Tsuruzoe, K., Kojima, K., Matsumura, T., Kondo, T., Taguchi, T., Nakamura, K., Yano, M., Kukidome, D., Matsumoto, K., Toyonaga, T., <b>Asano, T.</b> , Nishikaa, T., and Araki, E.	Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase Suppresses Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation Through the Inhibition of Cell Cycle Progression.	Circulation Res.	97	837-44	2005
Nonogaki K, Ohashi-Nozue K, <b>Oka Y.</b>	A negative feedback system between brain serotonin systems and plasma active ghrelin levels in mice.	Biochem Biophys Res Commun.	341	703-707	2006
Takahashi, R., Ishihara, H., Tamura, A., Yamaguchi, S, Yamada, T., Takei, D., <b>Katagiri, H.</b> , Endou, H., <b>Oka Y.</b>	Cell-type specific activation of metabolism reveals that beta-cell secretion suppresses glucagons release from alpha-cells in rat pancreatic islets.	Am J Physiol Endocrinol Metab.	290	E308-16	2006
Yamada, T., <b>Katagiri, H.</b> , Ishigaki, Y., Ogihara, T., Imai, J., Uno, K., Hasegawa, Y., Gao, J., Ishihara, H., Nijijima A., Mano, H., Aburatani, H., Asano, T., <b>Oka Y.</b>	Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms: Neuronal involvement in food intake regulation.	Cell Metab.	3	223-9	2006
Murakami, M., Tominaga, J., Makita, R., Kurihara, Y., Nakagawa, O., <b>Asano, T.</b> and Kurihara, H.	Transcriptional activity of Pax3 is co-activated by TAZ.	Biochem Biophys Res Commun.	339	533-539	2006
Yamada T, Ishihara H, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, Takei D, Tokita A, Satake C, Tashiro F, <b>Katagiri H</b> , Aburatani H, Miyazaki J-I, <b>Oka Y.</b>	WFS1-deficiency enhances endoplasmic reticulum stress, triggers apoptotic pathway and impairs cell cycle progression specifically in pancreatic $\beta$ -cells.	Hum Mol Genet	15	1600-9	2006
Imai J, <b>Katagiri H</b> , Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Ishihara H, Sasano H and <b>Oka Y.</b>	Cold exposure suppresses serum adiponectin levels via sympathetic nerve activation in mice.	Obesity	14	1132-41	2006
Uno K, <b>Katagiri H</b> , Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Imai J, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Iwasaki H, Ishihara H, Sasano H, Inukai K, Mizuguchi H, <b>Asano T</b> , Shiota M, Nakazato M, <b>Oka Y.</b>	Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity.	Science	312	1656-9	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takei D, Ishihara H, Yamaguchi S, Yamada T, Tamura A, <b><u>Katagiri H</u></b> , Maruyama Y, <b><u>Oka Y</u></b> .	WFS1 protein modulates the free Ca <sup>2+</sup> concentration in the endoplasmic reticulum.	FEBS Lett	580	5635-5640	2006
Emoto M, Fukuda N, Nakamori Y, Taguchi A, Okuya S, <b><u>Oka Y</u></b> , Tanizawa Y.	Plasma concentrations of vascular endothelial growth factor are associated with peripheral oedema in patients treated with thiazolidinedione.	Diabetologia	49	2217-8	2006
Nonogaki K, Nozue K, <b><u>Oka Y</u></b> .	Hyperphagia alters expression of hypothalamic 5-HT <sub>2C</sub> and 5-HT <sub>1B</sub> receptor genes and plasma des-acyl ghrelin levels in Ay mice.	Endocrinology	147	5893-5900	2006
Nonogaki K, Nozue K, <b><u>Oka Y</u></b> .	Increased hypothalamic 5-HT <sub>2A</sub> receptor gene expression and effects of pharmacologic 5-HT <sub>2A</sub> receptor inactivation in obese A(y) mice.	Biochem Biophys Res Commun.	351	1078-1082	2006
Nakamori Y, Emoto M, Fukuda N, Taguchi A, Okuya S, Tajiri M, Miyagishi M, Taira K, Wada Y, <b><u>Tanizawa Y</u></b> .	Myosin motor Myo1c and its receptor NEMO/IKK- $\gamma$ promote TNF- $\alpha$ -induced serine <sup>307</sup> phosphorylation of IRS-1.	J Cell Biol.	173	665-671	2006
Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Taniguchi S, Umetsu M, Atsumi T, Wada N, Yoshioka N, Ono Y, <b><u>Tanizawa Y</u></b> , Koike T.	A novel mutation of WFS1 gene in a Japanese man of Wolfram syndrome with positive diabetes-related antibodies.	Diabetes Res Clin Pract.	73	215-217	2006
Yokoi N, Kanamori M, Horikawa Y, Takeda J, Sanke T, Furuta H, Nanjo K, Mori H, Kasuga M, Hara K, Kadowaki T, <b><u>Tanizawa Y</u></b> , <b><u>Oka Y</u></b> , Iwami Y, Ohgawara H, Yamada Y, Seino Y, Yano H, Cox NJ, Seino S.	Association studies of variants in the genes involved in pancreatic beta-cell function in type 2 diabetes in Japanese subjects.	Diabetes.	55	2379-86	2006
Muraki K, Okuya S, <b><u>Tanizawa Y</u></b> .	Estrogen Receptor alpha Regulates Insulin Sensitivity through IRS-1 Tyrosine Phosphorylation in Mature 3T3-L1 Adipocytes.	Endocrine J.	53	841-51	2006
<b><u>Asano, T</u></b> , Sakoda, H., Fujishiro, M., Anai, M., Kushiya, A., Horike, N., Kamata, H., Kurihara, H., and Uchijima, Y.	Physiological significance of resistin and resistin-like molecules in the inflammatory process and insulin resistance.	Current Diabetes Reviews	2	449-454	2006
Spender, LC., Lucchesi, W., Bodelon, G., Bilancio, A., Karsteql, CE., <b><u>Asano, T</u></b> , Dittrich-Breiholz, O., Kracht, M., Vanhaesebroeck, B and Farrell, PJ.	Cell target genes of Epstein-Barr virus transcription factor EBNA-2: induction of the p55{alpha} regulatory subunit of PI3-kinase and its role in survival of EREB2.5 cells.	J. Gen. Virol.	87	2859-67	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Taniguchi, CM., Kondo, T., Sajan, M., Luo, J., Bronson, R., <u>Asano, T.</u> , Farese, R., Cantley, LC., and Kahn, CR.	Divergent regulation of hepatic glucose and lipid metabolism by phosphoinositide 3-kinase via Akt and PKC $\lambda$ /zeta.	Cell Metab.	3	343-53	2006
Viana, A., Sakoda, H., Anai, M., Fujishiro, M., Ono, H., Kushiyama, A., Fukushima, Y., Sato, Y., Oshida, Y., Uchijima, Y., Kurihara, H., and <u>Asano, T.</u>	Role of hepatic AMPK activation in glucose metabolism and dexamethasone-induced regulation of AMPK expression.	Diabetes Res Clin Pract.	73	135-42	2006
Gao J, <u>Katagiri H.</u> Ishigaki Y, Yamada T, Ogihara T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Kanzaki M, Yamamoto T, Ishibashi S, <u>Oka Y.</u>	Involvement of apolipoprotein e in excess fat accumulation and insulin resistance.	Diabetes	56	24-33	2007
Takahashi R, Ishihara H, Takahashi K, Tamura A, Yamaguchi S, Yamada T, <u>Katagiri H.</u> <u>Oka Y.</u>	Efficient and controlled gene expression in mouse pancreatic islets by arterial delivery of tetracycline-inducible adenoviral vectors.	J Mol Endocrinol	38	127-36	2007
Hasegawa Y, Ogihara T, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Uno K, Gao J, Kaneko K, Ishihara H, Sasano H, Nakauchi H, <u>Oka Y.</u> <u>Katagiri H.</u>	Bone Marrow (BM) Transplantation Promotes Beta Cell Regeneration after Acute Injury through BM Cell Mobilization.	Endocrinology			in press
Okimoto H, Ishigaki Y, Koiwa Y, Hinikio Y, Ogihara T, Suzuki S, <u>Katagiri H.</u> Ohkubo T, Hasegawa H, Kanai H, <u>Oka Y.</u>	A novel method for evaluating human carotid artery elasticity: possible detection of early stage atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes.	Atherosclerosis			in press