

200707006B

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業：ヒトゲノムテーラーメイド研究

生活習慣病の鍵分子、アディポネクチン受容体の病
態生理的意義と情報伝達経路の解明

平成17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 山内敏正

平成20 (2008) 年 4月

目 次

I. 総合研究報告	
生活習慣病の鍵分子、アディポネクチン受容体の 病態生理的意義と情報伝達経路の解明	----- 1
山内 敏正	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 8

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
（総合）研究報告書

生活習慣病の鍵分子、アディポネクチン受容体の病態生理的意義と情報伝達経路の解明
主任研究者 山内 敏正

研究要旨

我が国の死因の第一位を占める心血管疾患（心筋梗塞、脳梗塞等）の腫瘍な原因は、肥満・糖尿病・高脂血症・高血圧が重複する所謂メタボリックシンドロームと考えられる。我々は、アディポネクチンの遺伝的・後天的欠乏が日本人におけるメタボリックシンドロームの主要な原因となっており、その作用を増強させる薬剤が根本的な治療戦略となることを提唱した（Nature Medicine 7:941, 2001）。そこでアディポネクチン受容体の同定が画期的な抗メタボリックシンドローム薬・抗動脈硬化薬の開発に繋がるものと考え、受容体の同定を試み、世界に先駆けて発見した（Nature 423: 762, 2003）。特許も取得している。本研究においては、本研究においては、(1) 遺伝子改変マウスの解析によるアディポネクチン受容体 AdipoR1 と R2 の生理的・病態生理的意義の解明、(2) AdipoR1 と R2 結合蛋白の同定とそれに基づいた細胞内情報伝達機構の解明を行ない、新規の革新的な抗メタボリックシンドローム・抗動脈硬化薬の開発に繋げることを目的とした。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

分担研究者：
東京大学（特任准教授） 窪田 直人
東京大学（准教授） 植木浩二郎
東京大学（教授） 門脇 孝

A. 研究目的

本研究においては、(1) 遺伝子改変マウスの解析によるアディポネクチン受容体 AdipoR1 と R2 の生理的・病態生理的意義の解明、(2) AdipoR1 と R2 結合蛋白の同定とそれに基づいた細胞内情報伝達機構の解明を行ない、新規の革新的な抗メタボリックシンドローム・抗動脈硬化薬の開発を目指すことを目的とした。

B. 研究方法

相同組換えを用いた定法によって、AdipoR の欠損マウスを作製した。野生型マウスおよび AdipoR1 欠損マウスにおいて、糖負荷試験を施行した。AMPK のリン酸化をウェスタンブロットティング法にて検討した。脂肪の合成や燃焼および糖新生に関わる遺伝子の発現は TaqMan PCR 法にて検討した。

AdipoR1 と AdipoR2 のアデノウイルスによる発現系を構築し、293 細胞を用いて増やした後アデノウイルスの精製を行った。メタボリックシンドロームのモデルマウスである db/db マウスにこのアデノウイルスを感染させ、肝臓特異的に過剰発現させて、その表現型を解析した。AdipoR1 と AdipoR2 の遺伝子欠損マウスを ES 細胞を用いた相同組み換えの手法により作製し、さらに両者を掛け合わせることによって AdipoR1・R2 ダブル欠損マウスを作製した。そして 129 と B6 の mixed background の遺伝子欠損マウスを littermates 同士で比較し、表現型を解析すると共に、B6 background への戻し交配を行い、B6 pure background の AdipoR1 欠損マウスと AdipoR2 欠損マウスと AdipoR1・R2 ダブル欠損マウスを作製し、解析した。gC1qR の RNAi による遺伝子ノックダウンを行い、アディポネクチンによる AMPK のリン酸化を検討した。GST-gC1qR 融合タンパクを作製した。タグを付けた AdipoR1 あるいは AdipoR2 を過剰発現させた mammalian 細胞の膜可溶画分を調整し、GST-gC1qR 融合タンパクと incubate させ、結合性を検討した。タグを付けた種々の AdipoR1 と AdipoR2 のキメラタンパクを作製し、GST-gC1qR 融合タンパクとの結合性を

検討した。

(倫理面への配慮)

実験動物については「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」(昭和55年3月27日総理府告示)を遵守して実験に利用し、実験に伴う苦痛を最小限にするために適当な処置を行うこととする。本学に設置された動物実験施設の承認を得て許可された研究計画書に従い研究を実施する。動物実験の取り扱いに関しては倫理指針を遵守する。

平成15年7月30日に厚生労働省によって策定された「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して研究を遂行する。

C. 研究結果

AdipoR1はアディポネクチンによるAMPキナーゼ活性化の情報伝達経路と、AdipoR2は肝臓においてPPAR α 活性化の経路と、それぞれより強くリンクしている可能性を明らかにした。

また、アディポネクチン受容体の細胞内情報伝達の鍵となる結合蛋白としてPPALなどを同定した。

AdipoR1, AdipoR2の発現量をTaqManPCRで検討したところ、ノックアウトマウスで消失、db/dbマウスの肝臓でAdipoR1, AdipoR2共に約半分に低下しているのが認められた。Db/dbマウス肝臓で約半分に低下しているAdipoR1, AdipoR2の発現量は、AdipoR1, AdipoR2を発現するアデノウイルスの感染により、アデノウイルスの濃度依存性に増加し、野生型マウスに戻る程度から野生型の3倍程度に発現増加する程度まで、調節可能であった。

AdipoR1・R2ダブル欠損マウスから初代培養肝細胞を採取し、RIで標識した全長アディポネクチンを用いてbinding assayを行うと、野生型マウスで認められる全長アディポネクチンの細胞膜表面への特異的な結合がAdipoR1・R2ダブル欠損マウスの初代培養肝細胞では消失しているのが、認められた。野生型マウスへの全長アディポネクチンの

投与は、AMPKの活性化や糖新生の抑制などを介して、数時間というタイムコースで有意に血糖値を低下させるが、AdipoR1・R2ダブル欠損マウスにおいては、全長アディポネクチンは血糖値を低下させなかった。

AdipoR1・R2ダブル欠損マウスにおいてはAMPKとPPAR α 両方の経路の活性が低下しており、クランプ試験において、糖新生の増加と糖取り込みの低下、そして全身での糖利用の低下が認められ、糖負荷試験において高血糖・高インスリン血症を認め、耐糖能障害とインスリン抵抗性が存在することが示唆された。

AdipoR1・R2ダブル欠損マウスの脂肪組織においてケモカインMCP-1やマクロファージのマーカーMac-1の発現量をTaqManPCRで検討したところ、増加しているのが認められ、アディポネクチン作用の低下によりマクロファージが引き寄せられ、炎症が惹起されていることが示唆された。関連して酸化ストレス消去系のCatalaseやSOD1の発現量をTaqManPCRで検討したところ、低下しているのが認められ、実際に酸化ストレスTBARSが上昇しているのが認められた。Db/dbマウスにAdipoR1あるいはAdipoR2を発現させるアデノウイルスを感染させてAdipoRの発現を肝臓特異的に増加させたところ、耐糖能障害がそれぞれ改善するのが認められた。AdipoR1の過剰発現ではAMPKが活性化され、糖新生に関わる分子の発現抑制、ピルビン酸負荷試験で評価した糖新生の抑制、脂肪酸合成に関わる分子の発現抑制と脂肪酸燃焼の促進を介して、肝細胞内中性脂肪含量の低下傾向を認めて、インスリン抵抗性が改善しているのが認められた。AdipoR2の過剰発現ではPPAR α 自体の増加と活性化を介した脂肪酸燃焼やエネルギー消費に関わる分子の発現増加と脂肪酸燃焼活性の増加を介して肝細胞内中性脂肪含量の低下傾向を認めた。さらに炎症性サイトカインや酸化ストレス消去に関わる分子の発現増加とTBARSの低下傾向を認めてインスリン抵抗性が改善しているのが認められた。

gC1qRのRNAiによる遺伝子ノックダウンにより、アディポネクチンによる AMPK のリン酸化が著明に低下するのが認められた。

GST-gC1qR に、タグを付けた AdipoR1 あるいは AdipoR2 を過剰発現させた mammalian 細胞の膜可溶画分を incubate させたところ、AdipoR1 のみが特異的に結合するのが認められた。キメラタンパクを用いた解析から、TM4-5 のみが AdipoR1 になった AdipoR2 は、AdipoR1 同様、結合出来るようになることが示唆された。

D. 考察

AdipoR1・AdipoR2 を過剰発現させることが出来るアデノウイルス、及び AdipoR1・AdipoR2 のノックアウトマウスは、AdipoR1・AdipoR2 の生理機能・病態生理的意義を明らかにすることが出来、新たな抗生活習慣病の原因の分子メカニズムの解明、及びそれに基づいた新規の治療法の可能性を提供することが出来るものと考えられる。また、それら抗生活習慣病治療における化合物の生体内における評価に活用することが出来るため、非常に価値が高いものと考えられるので、特許の申請を行ったうえで、最大限活用・提供していく。また、AdipoR1 に結合する PPAL が AMPK 活性化に重要であるという研究成果は、PPAL を分子標的とした抗生活習慣病治療開発の可能性を提供するので、活用していく。

AdipoR1 と R2 の遺伝子欠損マウスの解析の結果より、(1) *in vivo* において AdipoR1 および AdipoR2 がアディポネクチンの結合と作用に必須の主要な受容体であることが証明された。

(2) AdipoR1 および R2 は *in vivo* において血糖制御や脂質代謝、炎症や酸化ストレスの制御に重要な役割を果たすことが示唆された。

(3) 我々は以前、肥満症の病態においては AdipoR の発現が低下しており、外からアディポネクチンを投与しても、アディポネクチン作用が十分に伝わらない“アディポネクチン抵抗性”の病態が存在することを報告してい

たのが、(JBC 279: 30817, 2004)、アデノウイルスを用いて肝臓特異的に AdipoR1 又は R2 を過剰発現させることが実際に治療法になることが明らかとなった。

(4) AdipoR の増加による抗糖尿病作用は、アディポネクチンによる活性化が必要であることが明らかとなった。AdipoR の特異的結合タンパクを用いた細胞内情報伝達経路解析により、

AdipoR1 と R2 にそれぞれ特異的に結合する細胞内シグナル分子の違いで R1 と R2 の役割分担を説明出来る可能性が示唆された。

E. 結論

(1) AdipoR1 および AdipoR2 が個体レベルにおいても、アディポネクチンの結合と作用に必須の主要な受容体である。

(2) AdipoR1 および R2 は個体レベルにおいて血糖制御や脂質代謝、炎症や酸化ストレスの制御に重要な役割を果たす。

(3) AdipoR1 と R2 にそれぞれ特異的に結合する細胞内シグナル分子の違いで R1 と R2 の役割分担を説明出来る可能性が示唆された。

AdipoR1 と R2 の全身欠損マウスを解析終了し、公刊した。組織特異的欠損マウス解析により、ミトコンドリア機能や動脈硬化における意義を見出し、公刊に向けて準備中であり、ほぼ達成されたと言える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N: The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Letters* 582: 74-80, 2008
2. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K,

Nagai R, Ueki K, Kadowaki T: Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature Medicine* 13: 332-339, 2007

3. Kubota N, Terauchi Y, Kubota T, Kumagai H, Itoh S, Satoh H, Yano W, Ogata H, Tokuyama K, Takamoto I, Mineyama T, Ishikawa M, Moroi M, Sugi K, Yamauchi T, Ueki K, Tobe K, Noda T, Nagai R, Kadowaki T: Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin dependent and independent pathway. *J. Biol. Chem.* 281: 8748-8755, 2006
4. Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, Hada Y, Ito Y, Maki T, Kadowaki T: Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPAR γ , PPAR α , and their combination. *Diabetes* 54: 3358-3370, 2005
5. Kadowaki T, Yamauchi T: Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews* 26: 439-451, 2005

2. 学会発表

第 11 回 日本病態栄養学会年次学術集会
(2008 年 1 月 京都)

山内敏正:「アディポネクチン/AdipoR の病態生理的意義解明と過食/高脂肪食等による生活習慣病の改善食材の探索」

第 50 回日本糖尿病学会年次学術集会 (於: 仙台) 2007 年 5 月 23 日

山内敏正「アディポネクチン・アディポネクチン受容体の生理的・病態生理的意義」(シンポジウム)

山内敏正「アディポネクチン受容体の生理

的・病態生理的意義の解明」(口演)

第 104 回日本内科学会講演会 (於:大阪) 2007 年 4 月 3 日

山内敏正「アディポカインネットワーク破綻の分子機構解明とメタボリックシンドローム治療への応用」

2007. 4. 14

Okazaki Symposium 2007 on Obesity & Diabetes (Okazaki, Japan, 2007. 4)

Toshimasa Yamauchi, Naoto Kubota, Kazuo Hara, Kohjiro Ueki, Kazuyuki Tobe and Takashi Kadowaki:

Pathophysiological roles of Adiponectin and Adiponectin Receptors」

2007. 6. 23

American Diabetes Association' s67th scientific sessions (CHICAGO, USA, 22007. 6)

Toshimasa Yamauchi:

Targeted Disruption of Adipo R1 and R2 Caused Abrogation of Adiponectin Binding and Actions, Associated with Dysregulation of Glucose and Lipid Metabolism, Oxidative Stress and Inflammation (Poster Presentation)

2007. 10. 4

2008 Keystone Symposia Conference (Canada, 2008. 2)

Toshimasa Yamauchi :Adiponectin/ AdipoR increase mitochondrial biogenesis and slow

-twitch muscle fibers via AMPK·SIRT1/PGC-1 α , leading to insulin sensitivity and running endurance.

第 103 回日本内科学会講演会 横浜、2006, 4

山内敏正、窪田直人、原 一雄、植木浩二郎、戸辺一之、永井良三、門脇 孝

「アディポネクチン・アディポネクチン受容体の病態生理的意義解明と生活習慣病診断・治療への応用」(口演発表)

第79回日本内分泌学会学術総会 神戸、2006、5

山内敏正、窪田直人、原 一雄、植木浩二郎、戸辺一之、永井良三、門脇 孝
アディポネクチン・アディポネクチン受容体の病態生理的意義解明と生活習慣病診断・治療への応用 (口演)

第49回 日本糖尿病学会年次学術集会 東京、2006、5

山内敏正、仁尾泰徳、牧敏之、窪田直人、高澤健、羽田裕亮、岩部真人、岩部美紀、栗澤元晴、高本偉碩、植木浩二郎、門脇孝
肝臓でのアディポネクチン受容体の過剰発現は AMPK, PPAR α 経路の活性化を介し、耐糖能障害を改善させる

第11回アディポサイエンス研究会 大阪、2006、8

仁尾泰徳、山内敏正、栗澤元晴、植木浩二郎、門脇孝
Overexpression of AdipoR1 or R2 in liver ameliorated insulin resistance and diabetes linked to obesity via AMP kinase and PPARalpha activation by adiponectin

第8回インスリン作用シンポジウム 滋賀、2006、9

仁尾泰徳、山内敏正、栗澤元晴、植木浩二郎、門脇孝
Overexpression of AdipoR1 or R2 in liver ameliorated insulin resistance and diabetes linked to obesity via AMP kinase and PPARalpha activation by adiponectin

第27回日本肥満学会学術集会、神戸、2006、10

仁尾泰徳、山内敏正、牧敏之、窪田直人、

高澤健、羽田裕亮、岩部真人、岩部美紀、栗澤元晴、高本偉碩、植木浩二郎、門脇孝
脂肪細胞研究の最前線 遺伝子欠損マウスを用いたアディポネクチン受容体の生理学的意義の解明

東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム 東京、2006、11

仁尾泰徳、山内敏正、窪田直人、羽田裕亮、岩部真人、岩部美紀、栗澤元晴、高本偉碩、戸辺一之、植木浩二郎、門脇孝

AdipoR1・R2 はアディポネクチンの特異的結合・血糖降下作用に必須であり、AdipoR1・R2 ダブル欠損マウスはインスリン抵抗性・耐糖能障害を呈する

第18回 分子糖尿病学シンポジウム 松山、2006、12

仁尾泰徳、山内敏正、窪田直人、羽田裕亮、岩部真人、岩部美紀、栗澤元晴、高本偉碩、戸辺一之、植木浩二郎、門脇孝

AdipoR1・R2 はアディポネクチンの特異的結合・血糖降下作用に必須であり、AdipoR1・R2 ダブル欠損マウスはインスリン抵抗性・耐糖能障害を呈する

第10回日本病態栄養学会年次学術集会 横浜、2007、1

山内敏正、仁尾泰徳、高澤 健、岩部真人、岩部美紀、河本幸子、羽田裕亮、窪田 直人、原 一雄、植木 浩二郎、戸辺一之、門脇 孝

「アディポネクチン/AdipoR の病態生理的意義解明と過食/高脂肪食等による生活習慣病診断治療への応用」

第一回炎症、脂質、メタボローム研究会 東京、2007、1

仁尾泰徳、山内敏正、岩部真人、岩部美紀、羽田裕亮、窪田直人、栗澤元晴、高本偉碩、植木浩二郎、戸辺一之、門脇孝

抗メタボリックシンドローム作用を有するアディポネクチンの受容体 AdipoR1・R2 のダブル欠損は脂質代謝異常・炎症を惹起して耐

糖能障害を来す

Scientific Sessions 66th American Diabetes Association, Washington, 2006. 6

Toshimasa Yamauchi. Targeted Disruption of AdipoR1 and R2 Abrogated Adiponectin Binding and Impaired AMP Kinase and PPARalpha Activation, Leading to Diabetes

FASEB Summer Research Conference entitled "AMPK: Impact on Mammalian Metabolism and Disease" (Snowmass, 2006. 8)

Takashi Kadowaki, Naoto Kubota, Tetsuya Kubota, Toshimasa Yamauchi : Adiponectin-induced modulation of AMPK activity in peripheral tissues and brain—their physiological and pathophysiological roles—

KEYSTONE SYMPOSIA (Keystone Resort, Keystone, Colorado, 2007. 1)

Toshimasa Yamauchi. Diabetes: Molecular Genetics, Signaling Pathways and Integrated Physiology (J1-2007) Adipokines [Adiponectin Receptors]

23rd Live Demonstration in Kokura 2006, 4

山内敏正 : Evening Seminar 4 糖尿病患者を如何に治すか? 新規病変抑制 (Metabolic Syndrome)

先端医療開発研究クラスターシンポジウム (第2回) 東京大学 本郷キャンパス 2006, 4

山内敏正 : 「環境・遺伝相互作用研究から出発した生活習慣病の根本的治療法・画期的診断法の開発」

第49回 日本糖尿病学会年次学術集会 リリ一賞受賞講演 東京、2006, 5

山内敏正 : 「脂肪細胞由来の抗糖尿病・抗動脈硬化ホルモン、アディポネクチンの受容体

同定と作用メカニズム・病態生理学的意義の解明」

49th Annual Meeting of the Japan Diabetes Society 東京、2006, 5

Symposium8: "Adipokine network: a new era" Toshimasa Yamauchi, Naoto Kubota, Kazuo Hara, Kohjiro Ueki, Kazuyuki Tobe and Takashi Kadowaki :

「Pathophysiological roles of Adiponectin and AdipoRs」

動脈硬化学会 東京 2006, 7

山内敏正 ; 「アディポネクチン受容体の生理的・病態生理学的意義」

第43回日本臨床分子医学会学術集会 札幌、2006, 7

Translational Research Forum III : メタボリック症候群

山内敏正 : メタボリックシンドロームの分子メカニズムと治療戦略 - PPAR とアディポネクチンを中心にして—

文部科学省第1回ナノバイオサマースクール 「生命現象を知る」人材開発センター富士研修所、2006, 8

山内敏正 : 脂肪細胞機能と肥満の病態生理—特に PPAR とアディポカインについて—

The 11th Adiposcience Symposium 大阪 2006, 8

Toshimasa Yamauchi, Naoto Kubota, Kazuo Hara, Kohjiro Ueki, Kazuyuki Tobe and Takashi Kadowaki : 「Implication of Adipocytokine and Metabolic Syndrome」

Pathophysiological roles of adipokine network in metabolic syndrome

第41回 糖尿病学の進歩 札幌 2006, 9

山内敏正 : 糖尿病の成因と病態に関する研究の進歩 (2) (インスリン抵抗性) 「PPARs とアディポカイン」 (レクチャー)

第27回 日本肥満学会 神戸、2006, 10
シンポジウム3: メタボリックシンドローム
の病態のすべて

山内敏正:「アディポネクチン/AdipoRのメタ
ボリックシンドローム発症における病態生
理的意義」

第14回 日本血管生物医学会学術大会
東京、2006, 12

山内敏正; ランチョンセミナー「メタボリッ
クシンドロームの分子メカニズムと治療戦
略」

第3回先端医療開発研究クラスターシンポ
ジウム 東京大学医学部附属病院中央診療
棟2 2006, 12 第2回22世紀医療セ
ンター合同シンポジウム

山内敏正:「脂肪組織を標的とした生活習慣
病の画期的診断法・根本的治療法の開発」

第102回日本内科学会 大阪国際会議場(グ
ランドキューブ大阪) 平成17年4月7日
「アディポネクチン受容体 AdipoR1・R2の生
理的・病態生理学的意義の解明」

第48回日本糖尿病学会 ポートピアホテル
平成17年5月14日
「アディポネクチン・アディポネクチン受容
体の病態生理学的意義」

第26回日本肥満学会 ホテルロイトン札幌
平成17年10月13日
「脂肪細胞由来の抗糖尿病・抗動脈硬化ホル
モン, アディポネクチンの受動態同定と作用
メカニズム・病態生理学的意義の解明」

第35回日本心脈管作動物質学会 栃木県総
合文化センター 平成18年2月18日
「アディポネクチン」

Purdue University 講演会 Purdue
University 平成17年6月9日
「Osmotin, that is a Ligand for the Yeast

Homolog of AdipoR, Activates AMP kinase
Via AdipoR in Myocytes」

第65回アメリカ糖尿病学会 Convention
Center 平成17年6月10日~6月13
日

「Pathophysiological Roles of Adiponectin
Receptors AdipoRs」

Keystone Symposia Vancouver BC, Canada
平成18年1月22日

「Pathophysiological roles of adiponectin
receptors AdipoRs」

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

「アディポネクチン受容体遺伝子欠損非ヒ
ト動物およびその用途」(特許出願) 2006.10

研究成果の刊行に関する一覧表

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、門脇孝	インスリン抵抗性と動脈硬化症	河盛隆造	糖尿病による心血管合併症	BIO Clinica	日本	2007	388-394
山内敏正、門脇孝	アディポサイトカイン調節を改善する食事療法	宮崎 滋	Adiposcience	フジメディカル出版	日本	2007	281-289

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
Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N	The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS	<i>FEBS Letters</i>	582	74-80	2008
Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T	Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions.	<i>Nature Medicine</i>	13	332-339	2007

Kubota N, Terauchi Y, Kubota T, Kumagai H, Itoh S, Satoh H, Yano W, Ogata H, Tokuyama K, Takamoto I, Miyama T, Ishikawa M, Moroi M, Sugi K, <u>Yamauchi T</u> , Ueki K, Tobe K, Noda T, Nagai R, Kadowaki T	Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin dependent and independent pathway	<i>J. Biol. Chem.</i>	281	8748-8755	2006
Tsuchida A, <u>Yamauchi T</u> , Takekawa S, Hada Y, Ito Y, Maki T, Kadowaki T	Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPAR γ , PPAR α , and their combination	<i>Diabetes</i>	54	3358-3370	2005
Kadowaki T, <u>Yamauchi T</u>	Adiponectin and adiponectin receptors.	<i>Endocrine Reviews</i>	26	439-451	2005