

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
分担研究報告書

新規創薬を目指した生活習慣病・難治性疾患モデル遺伝子変異ラットの開発と解析
- 肥満・メタボリックシンドロームモデル遺伝子変異ラットの作成と解析 -
分担研究者：海老原 健 京都大学大学院医学研究科 臨床研究総合センター
開発企画部 準教授

研究要旨 本研究課題は、新規開発した標的遺伝子変異ラット開発システムを用いて、生活習慣病や難治性疾患に関連する複数の遺伝子変異ラットを開発し、新規生活習慣病・難治性疾患モデルラットを樹立し、従来マウスにおいて実施・解析が困難であった系統的な生理学的解析、移植実験、薬理薬効評価解析などの施行を容易にする事により、生活習慣病関連疾患、難治性疾患の病態解明、新規治療標的の同定および創薬開発を加速させることを目的とする。本年度は、肥満、メタボリックシンドロームに関連した生活習慣病・難治性疾患関連遺伝子変異ラットのスクリーニングの過程で同定し系統樹立した、レプチンおよび Seipin 遺伝子変異ラットの脂肪蓄積、糖・脂質代謝機能などに関する解析を行い、興味深い結果を得た。今後、これら樹立した遺伝子変異ラットの表現系解析を行い、病態解明を目指すとともに、新規創薬開発に利用する予定である。

A. 研究目的

現在生活習慣病関連疾患である心筋梗塞、心不全、糖尿病、脳卒中、慢性腎臓病(CKD)などの病態解明、新規治療標的の同定に基づく新規治療薬、治療法開発が望まれている。現在これら疾患の病態解析、創薬開発、再生医療研究には遺伝子改変技術が確立されているマウスがモデル動物として多く用いられているが、マウスはその小ささゆえに採血や組織採取(脾臓、中枢神経系)が困難であること、生理学的解析や移植実験が行ないにくいなどの問題がある。さらに、最近では代謝面においてヒトと大きく異なる生理的特徴が明らかとなった(Vassilopoulos, et al. Science 2009)。そのため、マウスと比べ体のサイズが大きく、採血や組織採取や系統的な生理学的解析が容易で、移植実験も行ないやすく、代謝面でもよりヒトに近いラットでの疾患モデル確立が期待されている。しかし、現時点ではES細胞の技術がラットで未確立のため、遺伝子改変ラットの効率的な作成は不可能である。最近京都大学 動物実験施設の芹川、真下らは ENU ミュータジェネシスに、新規 DNA スクリーニング法(MuT-power)、凍結精子アーカイブからの個体復元技術(ICSI)という一連の新規技術を組み合わせることにより、標的遺伝子変異ラットの効率的な作成システム構築に成功した。本研究課題では、このシステムを用

いて生活習慣病関連・難治性疾患遺伝子変異ラットをスクリーニングし、その表現系を解析することにより肥満、糖尿病、メタボリックシンドロームなどの新規生活習慣病モデルラットを開発し、その詳細な解析を通して病態解明、新規治療標的の同定を行なうと共に、このモデルを用いた新規創薬開発を加速させることを目的とする。

B. 研究方法

生活習慣病・難治性疾患関連遺伝子に関する ENU ミュータジェネシスによる約1600匹分のラットミュータントアーカイブの高速DNAスクリーニングを行い、肥満、メタボリックシンドローム関連遺伝子変異として、レプチンおよび脂肪委縮症の原因遺伝子の一つである seipin 遺伝子の変異ラットの同定を行い、その系統樹立に成功した。本年度は特にこれら変異ラットの糖・脂質代謝、脂肪蓄積に関して解析をおこなった。これら実験動物を用いる研究に際しては「動物の愛護および管理に関する法律」(平成17年6月改正法)、「京都大学における動物実験の実施に関する規程」および「京都大学大学院医学研究科・医学部における動物実験の実施に関する規程」(いずれも平成19年4月改訂)を遵守して実施し、動物に与える苦痛を最小限にとどめるよ

うに最善の配慮を尽くしている。

C. 研究結果

生活習慣病・難治性疾患関連遺伝子に関するENUミュータジェネシスによる約1600匹分のラットミュータントアーカイブの高速DNAスクリーニングの結果レプチンおよびseipin、遺伝子に変異を有するラットの同定に成功し、さらに独自開発した個体復元技術ICSIを用いて標的遺伝子変異ラット系統樹立に成功し、表現系解析を行った。まずレプチン遺伝子ナンセンス変異ラットでは血中のレプチン濃度が検出感度以下に低下しており、食事摂取量の増加、エネルギー消費の低下と共に、明らかな肥満を認めた。また、耐糖能異常、インスリン抵抗性を認め、血中中性脂肪、コレステロール値の上昇などの脂質異常が見出された。さらにレプチン遺伝子ナンセンス変異ラットでは著明な肝臓腫大が見られ、肝臓組織内に脂肪の蓄積を認め、脂肪肝を呈していることが考えられた。このようにレプチン遺伝子ナンセンス変異ラットはヒトにおける肥満症、メタボリックシンドロームの一つのモデルであることが明らかとなった。更に、これらマウスにレプチンを投与したところ、これらの表現形の改善を認めた。このことから本レプチン遺伝子変異ラットが肥満モデルとして創薬研究にも有用であることが示された。また、レプチンの作用機序を明らかにするために、肝臓において、レプチン遺伝子変異ラットおよびレプチン遺伝子に変異を有するOb/Obマウスそれぞれの肝臓においてレプチン投与前後で共通に変化する遺伝子群を探索した結果、最終的に8つの遺伝子がレプチン遺伝子変異ラット及びマウスにおいて共通に変化していることが明らかとなり、現在これら遺伝子の機能を解析を始めている。これらのことから本ラットが、肥満およびその合併症に関わる種を超えて保存されている病態の解明に有用であることが示された。

一方、脂肪委縮症の原因遺伝子であるseipin遺伝子の変異ラットの解析も行った。seipin遺伝子変異ラットでは脂肪の減少と耐糖能異常、インスリン抵抗性が認められ、また顕著な脂肪肝が見られ、ヒト脂肪委縮症と類似の表現系が得られたと考えている。また

いくつかseipinノックアウトマウスでは報告されていない表現形も見出しており、その一部はマウスとラットにおけるseipin遺伝子発現の差によるものではないかと推察しており、今後更に詳細な解析を継続していく予定である。

D. 考察

生活習慣病関連疾患の病態解明においては複数の臓器における病態の同時進行的変化とそれに伴う液性因子を介した臓器間シグナルクロストーク解明が必須であり、またこれら病態には細胞老化も関与するため、その治療において細胞・臓器再生という観点も不可欠である。現在これら疾患の病態解析、創薬開発、再生医療研究には遺伝子改変技術が確立されているマウスがモデル動物として多く用いられているが、マウスはその小ささゆえに生理学的解析が行ないにくいなどの問題がある。そのため、マウスと比べ体のサイズが大きく、採血や組織採取や系統的な生理学的解析が容易で、代謝面でもよりヒトに近いラットでの疾患モデル確立が期待されている。今回得られたレプチンおよびseipin遺伝子変異ラットにおいて糖脂質代謝の解析によりこれらがヒトの病態類似のモデル動物として有用である可能性が示唆された。今後その表現系をより詳細に解析することにより、病態解明・新規治療標的の同定および新規創薬開発が加速されるものと考えている。

E. 結論

生活習慣病・難治性疾患関連遺伝子に関して、複数の糖尿病、メタボリックシンドローム関連遺伝子変異ラットの同定、系統樹立に成功し、本年度は其中でレプチンおよびseipin遺伝子変異ラットの表現系の解析を行った。今後もスクリーニングを継続しつつ、これら遺伝子変異ラットの表現系解析をさらに継続し、疾患モデルラットを確立し、病態解明・新規治療標的の同定と新規創薬開発を加速させる予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. N. Yamada-Goto, G. Katsuura, K. Ebihara, M. Inuzuka, Y. Ochi, Y. Yamashita, T. Kusakabe, A. Yasoda, N. Asahara- Satoh, H. Ariyasu, K. Hosoda, K. Nakao.
Intracerebroventricular administration of C-type natriuretic peptide suppresses food intake via activation of the melanocortin system in mice.
Diabetes. 2012. *in press*. doi: 10.2337/db12-0718
2. L. Miyamoto, K. Ebihara, T. Kusakabe, D. Aotani, S. Yamamoto-Kataoka, T. Sakai, M. Aizawa-Abe, Y. Yamamoto, J. Fujikura, T. Hayashi, K. Hosoda, K. Nakao.
Leptin activates hepatic 5' AMP-Activated Protein Kinase through sympathetic nervous system and $\alpha 1$ adrenergic receptor: A potential mechanism for improvement of fatty liver in lipodystrophy by leptin.
J Biol Chem. 287: 40441- 40447, 2012 doi: 10.1074/jbc.M112.384545
3. M. Iwanishi, K. Ebihara, T. Kusakabe, S. Harada, J. Ito-Kobayashi, A. Tsuji, K. Hosoda, K. Nakao K.
Premature atherosclerosis in a Japanese diabetic patient with atypical familial partial lipodystrophy and hypertriglyceridemia.
Intern Med. 51: 2573-2579, 2012 doi: 10.2169/internalmedicine.51.7461
4. D. Aotani, K. Ebihara, N. Sawamoto, T. Kusakabe, M. Aizawa-Abe, S. Kataoka, T. Sakai, H. Iogawa, C. Ebihara, J. Fujikura, K. Hosoda, H. Fukuyama, K. Nakao.
Functional Magnetic Resonance Imaging Analysis of Food-Related Brain Activity in Patients with Lipodystrophy Undergoing Leptin Replacement Therapy.
J Clin Endocrinol Metab. 97: 3663- 3671, 2012. doi: 10.1210/jc.2012-1872
5. N. Yamada-Goto, G. Katsuura, Y. Ochi, K. Ebihara, T. Kusakabe, K. Hosoda, K. Nakao.
Impairment of fear-conditioning responses and changes of brain neurotrophic factors in diet-induced obese mice.
J Neuroendocrinol. 24: 1120-1125, 2012. Doi; 10.1111/j.1365-2826.2012.02327.x.
6. T. Kusakabe, K. Ebihara, T. Sakai, L. Miyamoto, D. Aotani, Y. Yamamoto, S. Yamamoto-Kataoka, M. Aizawa-Abe, J.

Fujikura, K. Hosoda, K. Nakao.
Amylin improves the effect of leptin on insulin sensitivity in leptin-resistant diet-induced obese mice.
Am J Physiol Endocrinol Metab. 302: E924-931, 2012. Doi: 10.1152/ajpendo.00198.2011.

2. 学会発表 国際学会

1. M. Aizawa-Abe, K. Ebihara, C. Ebihara, T. Kusakabe, D. Aotani, V. Gumbili, T. Mashimo, T. Serikawa & K. Nakao.
Development of leptin deficient *Lep^{mkyo}*/*Lep^{mkyo}* rat-evidence for its superiority over *Lep^{ob}*/*Lep^{ob}* mouse as a model for human obesity
5th International & 14th European Congress of Endocrinology (ICE/ECE 2012) 2012.5.5-9, Florence, Italy
2. D. Aotani, K. Ebihara, N. Sawamoto, T. Kusakabe, M. Aizawa-Abe, S. Kataoka, T. Sakai, C. Ebihara, J. Fujikura, K. Hosoda, H. Fukuyama & K. Nakao.
Leptin modulates brain neural activity associated with feeding behavior in patients with lipodystrophy
5th International & 14th European Congress of Endocrinology (ICE/ECE 2012) 2012.5.5-9, Florence, Italy
3. M. Aizawa-Abe, K. Ebihara, C. Ebihara, T. Kusakabe, T. Serikawa, D. Aotani, V.M.J. Gumbili, T. Mashimo, K. Nakao.
Development of Leptin Deficient Rats-Evidence of Superiority Over *Lep^{ob}*/*Lep^{ob}* Mice as a Model For Human Obesity
19th European Congress on Obesity (ECO2012) 2012.5.9-12, Lyon, France
4. D. Aotani, K. Ebihara, N. Sawamoto, T. Kusakabe, M. Aizawa-Abe, S. Kataoka, T. Sakai, C. Ebihara, J. Fujikura, K. Hosoda, H. Fukuyama, K. Nakao.
Leptin Modulates Brain Activity Associated With Feeding Behavior in Patients With Lipodystrophy
19th European Congress on Obesity (ECO2012) 2012.5.9-12, Lyon, France
5. Takeru Sakai, Toru Kusakabe, Ken Ebihara,

Daisuke Aotani, Sachiko Kataoka, Chihiro Ebihara, Yuji Yamamoto, Megumi Abe, Junji Fujikura, Kiminori Hosoda, Kazuwa Nakao.
Beneficial Effects of Combination Therapy With Leptin and Exenatide in a Mouse Model of Type2 Diabetes With Increased Adiposity
72nd scientific sessions American Diabetes Association 2012.6.8-12, PHILADELPHIA

国内学会

1. 内藤雅喜、藤倉純二、横井秀基、日下部徹、孫 徹、海老原健、向山政志、細田公則、中尾一和
インスリン分泌低下型糖尿病に対するレプチンの治療効果
第 49 回 日本臨床分子医学会学術集会 京都 2012. 4. 13- 14
2. 日下部徹、海老原健、酒井 建、青谷大介、片岡祥子、海老原千尋、阿部 恵、藤倉純二、細田公則、中尾一和
肥満 2 型糖尿病に対するレプチン、アミリン共投与の有用性に関する検討
第 109 回 日本内科学会総会 京都 2012. 4. 13- 15
- 3.
4. 富田 努、細田公則、小鳥真司、孫 徹、藤倉純二、岩倉 浩、野口倫生、日下部徹、海老原健、中尾一和
新規のインスリン分泌調節因子 GPR40 の遺伝性肥満モデルでの発現調節と機能的意義
第 109 回 日本内科学会総会 京都 2012. 4. 13- 15
5. 小鳥真司、富田 努、孫 徹、藤倉純二、岩倉 浩、日下部徹、海老原健、細田公則、中尾一和
新規の G 蛋白共役型-脂質受容体 GPR119 の臨床的意義
第 109 回 日本内科学会総会 京都 2012. 4. 13- 15
6. 吉良友里、細田公則、富田 努、小鳥真司、孫 徹、藤倉純二、岩倉 浩、日下部徹、海老原健、中尾一和
7. G 蛋白共役型-脂質受容体 GPR40 の遺伝子発現と臨床的意義
第 109 回 日本内科学会総会 京都 2012. 4. 13- 15
8. 内藤雅喜、藤倉純二、横井秀基、日下部徹、孫 徹、海老原健、向山政志、細田公則、中尾一和
Therapeutic Impact of Leptin on Diabetes Diabetic Complications, and Longevity in Insulin-Deficient Diabetic Mice
第 109 回 日本内科学会総会 京都 2012. 4. 13- 15
9. 井田みどり、枘田 出、細田公則、海老原健、藤倉純二、岩倉 浩、日下部徹、阿部 恵、葛谷英嗣、中尾一和
Dual Bioelectric Impedance 法を用いた腹部内臓脂肪量測定装置の有用性について
第 109 回 日本内科学会総会 京都 2012. 4. 13- 15
10. 森 栄作、細田公則、野口倫生、藤倉純二、孫 徹、富田 努、内藤雅喜、日下部徹、海老原健、中尾一和
脂肪萎縮症に対する脂肪組織移植治療に関する検討
第 109 回 日本内科学会総会 京都 2012. 4. 13- 15
11. 野口倫生、細田公則、田浦大輔、森 栄作、松原正樹、曾根正勝、藤倉純二、海老原健、中尾一和
ヒト iPS 細胞由来脂肪細胞の脂肪細胞機能解析と細胞移植
第 109 回 日本内科学会総会 京都 2012. 4. 13- 15
12. 片岡祥子、海老原健、阿部 恵、日下部徹、青谷大介、酒井 建、藤倉純二、細田公則、中尾一和
レプチンを用いた非アルコール性脂肪肝治療の可能性に関する検討
第 109 回 日本内科学会総会 京都 2012. 4. 13- 15
13. 青谷大介、海老原健、澤本伸克、日下部徹、阿部 恵、片岡祥子、酒井 建、細田公則、福山秀直、中尾一和
fMRI を用いた、脂肪萎縮症の食欲異常およびレプチン治療による効果の検討
第 109 回 日本内科学会総会 京都 2012. 4. 13- 15
14. 仲野孝史、日下部徹、藤倉純二、岡村

- 昌彦、亀井士郎、伊藤尚弘、青谷大介、阿部 恵、海老原健、細田公則、中尾一和
長期間、糖尿病の経過を追うことができた Werner 症候群の一例
第 109 回 日本内科学会総会 京都 2012. 4. 13- 15
15. 富田 努、細田公則、小鳥真司、孫 徹、藤倉純二、岩倉 浩、野口倫生、日下部徹、海老原健、中尾一和
新規のインスリン分泌促進因子 GPR40 の遺伝性肥満モデルでの発現調節と機能的意義
第 85 回 日本内分泌学会学術総会 名古屋 2012. 4. 19- 21
16. 内藤雅喜、藤倉純二、海老原健、宮永史子、横井秀基、日下部徹、山本祐二、孫 徹、向山政志、細田公則、中尾一和
Therapeutic Impact of Leptin on Diabetes, Diabetic Complications, and Longevity in Insulin-Deficient Diabetic Mice.
第 85 回 日本内分泌学会学術総会 名古屋 2012. 4. 19- 21
17. 井田みどり、榊田 出、細田公則、海老原健、藤倉純二、岩倉 浩、日下部徹、山本祐二、阿部 恵、富田 努、葛谷英嗣、中尾一和
Dual Bioimpedanc 法を用いた内臓脂肪量測定装置のスクリーニング機器としての有用性
第 85 回 日本内分泌学会学術総会 名古屋 2012. 4. 19- 21
18. 野村英生、清水浩一郎、桑原宏一郎、阿部 恵、森 栄作、日下部徹、藤倉純二、孫 徹、海老原健、細田公則、中尾一和
禁酒と減量により血糖コントロールが改善した肝硬変合併糖尿病の一例
第 85 回 日本内分泌学会学術総会 名古屋 2012. 4. 19- 21
19. 野村英生、孫 徹、後藤伸子、勝浦五郎、野口倫生、富田 努、藤倉純二、海老原健、細田公則、中尾一和
高脂肪食負荷レプチントランスジェニックマウス中枢におけるレプチン抵抗性の検討
第 85 回 日本内分泌学会学術総会 名古屋 2012. 4. 19- 21
20. 富田 努、細田公則、小鳥真司、孫 徹、藤倉純二、岩倉 浩、野口倫生、日下部徹、海老原健、中尾一和
G 蛋白共役型-脂質受容体 GPR119 の臨床的意義：ヒト臍島およびインスリンノーマにおける遺伝子発現と臍島機能との関連
第 85 回 日本内分泌学会学術総会 名古屋 2012. 4. 19- 21
21. 日下部徹、海老原健、酒井 建、青谷大介、片岡祥子、海老原千尋、趙 明明、Milton Valentino、阿部 恵、藤倉純二、細田公則、中尾一和
レプチン、アミリン共投与による糖脂質代謝改善に関する検討
第 85 回 日本内分泌学会学術総会 名古屋 2012. 4. 19- 21)
22. 阿部 恵、海老原健、海老原千尋、日下部徹、青谷大介、片岡祥子、酒井 建、趙 明明、Valentino MJ Gumbilai、細田公則、芹川忠夫、中尾一和
遺伝子改変ラットを用いたチアゾリジンの脂肪肝に対する効果の種差の検討
第 85 回 日本内分泌学会学術総会 名古屋 2012. 4. 19- 21
23. 後藤伸子、勝浦五郎、越智ゆかり、山下 唯、海老原健、日下部徹、有安宏之、金本巨哲、三浦晶子、八十田明宏、荒井宏司、細田公則、中尾一和
肥満に合併するうつ状態に対するアミリンおよびレプチンの抗うつ作用の検討
第 85 回 日本内分泌学会学術総会 名古屋 2012. 4. 19- 21
24. 酒井 建、日下部徹、海老原健、青谷大介、片岡祥子、海老原千尋、山本祐二、阿部 恵、藤倉純二、細田公則、中尾一和
レプチン/GLP-1 受容体作動薬共投与による肥満 2 型糖尿病治療の有用性
第 55 回 日本糖尿病学会年次学術集会 横浜 2012. 5. 17- 19
25. 富田 努、細田公則、小鳥真司、藤倉純二、日下部徹、海老原健、中尾一和
新規 G 蛋白共役型-脂質受容体群 GPR40、GP119 の臨床的意義 (23)

- 第 55 回 日本糖尿病学会年次学術集会 横浜 2012. 5. 17- 19
26. 内藤雅喜、藤倉純二、横井秀基、森 栄作、野口倫生、富田 努、日下部徹、孫 徹、海老原健、向山政志、細田公則、中尾一和
インスリン分泌低下型糖尿病に対するレプチンの治療効果(口演 -11-15)
第 55 回 日本糖尿病学会年次学術集会 横浜 2012. 5. 17- 19
27. 井田みどり、柘田 出、細田公則、海老原健、藤倉純二、岩倉 浩、日下部徹、山本祐二、阿部 恵、富田 努、葛谷英嗣、中尾一和
Dual Bioelectrical Impedance Analysis 法を用いた内臓脂肪量測定装置のスクリーニング機器としての有用性(ポスター -P-240)
第 55 回 日本糖尿病学会年次学術集会 横浜 2012. 5. 17- 19
28. 野村英生、孫 徹、後藤伸子、勝浦五郎、野口倫生、富田 努、藤倉純二、海老原健、細田公則、中尾一和
高脂肪食負荷レプチン抵抗性モデルマウスにおけるレプチン反応性の検討
第 55 回 日本糖尿病学会年次学術集会 横浜 2012. 5. 17- 19
29. 海老原健、阿部 恵、日下部徹、青谷大介、細田公則、中尾一和
肥満症治療におけるレプチンの可能性
第 33 回 日本肥満学会 京都 2012. 10. 11- 12
30. 野口倫生、細田公則、森 栄作、松原正樹、田浦大輔、曾根正勝、藤倉純二、海老原健、中尾一和
ヒト iPS 細胞由来脂肪細胞の分化誘導と細胞移植
第 33 回 日本肥満学会 京都 2012. 10. 11- 12
31. 酒井 建、日下部徹、海老原健、青谷大介、片岡祥子、海老原千尋、阿部 恵、藤倉純二、山本祐二、細田公則、中尾一和
レプチン/GLP-1 受容体作動薬共投与による肥満 2 型糖尿病治療の有用性
第 33 回 日本肥満学会 京都 2012. 10. 11- 12
32. 野村英生、孫 徹、後藤伸子、勝浦五郎、野口倫生、富田 努、藤倉純二、海老原健、細田公則、中尾一和
レプチン抵抗性早期誘導モデルマウスの腹内側核におけるレプチン反応性の検討
第 33 回 日本肥満学会 京都 2012. 10. 11- 12
33. 井田みどり、柘田 出、細田公則、海老原健、藤倉純二、岩倉 浩、日下部徹、山本祐二、阿部 恵、富田 努、葛谷英嗣、中尾一和
Dual Bioelectrical Impedance 法を用いた内臓脂肪量測定装置のスクリーニング機器としての有用性
第 33 回 日本肥満学会 京都 2012. 10. 11- 12
34. 海老原千尋、阿部 恵、海老原健、Valentino Milton Gumbilai、日下部徹、青谷大介、酒井 建、趙 明明、山本祐二、細田公則、中尾一和
脂肪萎縮症原因遺伝子 seipin の生体における意義に関する検討
第 33 回 日本肥満学会 京都 2012. 10. 11- 12
35. 富田 努、細田公則、小鳥真司、藤倉純二、日下部徹、海老原健、中尾一和
G 蛋白共役型-中・長鎖脂肪酸受容体 GPR40 の遺伝性肥満モデルの膵島での発現調節
第 33 回 日本肥満学会 京都 2012. 10. 11- 12
36. 野口倫生、細田公則、森 栄作、松原正樹、藤倉純二、海老原健、中尾一和
ヒト多能性幹細胞由来前駆脂肪細胞の単離-細胞表面マーカーの探索-
第 33 回 日本肥満学会 京都 2012. 10. 11- 12
37. 小鳥真司、細田公則、富田 努、藤倉純二、日下部徹、海老原健、中尾一和
G 蛋白共役型-脂質受容体 GPR119 のヒトにおける遺伝子発現と生理的意義
第 33 回 日本肥満学会 京都 2012. 10. 11- 12
38. 後藤伸子、越智ゆかり、勝浦五郎、山下 唯、有安宏之、浅原哲子、金本巨哲、海老原健、三浦晶子、八十田明宏、荒井宏司、細田公則、中尾一和

高脂肪食負荷による絶食後再摂食の反応とオピエイト受容体アンタゴニストの作用

第 33 回 日本肥満学会 京都 2012.
10. 11- 12

39. 山下 唯、後藤伸子、勝浦五郎、越智ゆかり、有安宏之、金本巨哲、三浦晶子、海老原健、八十田明宏、荒井宏司、細田公則、中尾一和

脳特異的 GC-B 欠損マウスを用いた CNP/GC-B 系の中枢性エネルギー代謝調節に及ぼす作用の解析

第 33 回 日本肥満学会 京都 2012.
10. 11- 12

40. 松原正樹、野口倫生、日下部徹、藤倉純二、海老原健、細田公則、中尾一和
LMNA 遺伝子異常を伴った家族性部分性脂肪萎縮症患者由来 iPS 細胞の脂肪細胞分化の検討

第 33 回 日本肥満学会 京都 2012.
10. 11- 12

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし