

「生物の発生・分化・再生」

平成 13 年度採択研究代表者

門脇 孝

(東京大学大学院医学系研究科 助教授)

## 「脂肪細胞の分化・形質転換とその制御」

### 1. 研究実施の概要

我々の研究目的は脂肪細胞の分化・形質転換のメカニズムを解明し、制御することで死の四重奏(肥満・糖尿病・高血圧・高脂血症)など生活習慣病に対する根本的な新規治療法を開発することにある。(1)脂肪細胞の形質転換と生活習慣病のメカニズムの解明:肥満すなわち脂肪細胞肥大に伴って脂肪細胞特異的蛋白であるアディポネクチンの発現・分泌が低下すること、アディポネクチンの補充が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。(2)ヒトにおける脂肪細胞形質転換原因遺伝子の同定:罹患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、1塩基多型を利用した相関解析によってその中の3q27領域に存在するアディポネクチン遺伝子の多型が血中アディポネクチンレベルを低下させインスリン抵抗性や生活習慣病を惹起する脂肪細胞形質転換の原因遺伝子であることを明らかにした。(3)脂肪細胞の形質転換と生活習慣病の制御:肥満・2型糖尿病モデル動物への投与実験によってアディポネクチン補充療法がインスリン抵抗性を改善し、生活習慣病の根本的治療法となり得ることを実証した。また、PPAR $\gamma$ 拮抗薬は高脂肪食によって誘導される脂肪細胞肥大・肥満・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型糖尿病や生活習慣病の根本的治療法となり得ることを明らかにした。更に、CBPヘテロ欠損マウスの解析により、脂肪細胞の肥大化にはPPAR $\gamma$ に依存した経路とPPAR $\gamma$ に依存しない経路の2つの経路があり、CBP経路の抑制が新規の抗肥満・抗糖尿病となり得ることを明らかにした。今後本研究を更に推進し、脂肪細胞の分化・形質転換のメカニズムの全体像を解明し、それを制御することによる根本的な治療法を開発し、活力ある長寿社会の実現に貢献したい。

### 2. 研究実施内容

#### 【研究目的】

肥満・糖尿病・高血圧・高脂血症は死の四重奏と呼ばれ、我が国における第一の死因である心血管疾患の最大の原因である。死の四重奏の根本的な病態は脂肪細胞の肥大すなわち、脂肪細胞の脱分化・形質転換である。本研究は、脂肪細胞の発生・分化・再生の制御メカニズムの全容を解明し、その異常としての脂肪細胞形質転換の分子病態を明らかにする。更に、その情報に立脚

し我が国で健康寿命の増進を妨げている死の四重奏の根本的治療法を確立し、活力ある高齢社会の実現に貢献することである。

## 【方法】

### 1. 脂肪細胞の形質転換と生活習慣病のメカニズムの解明

#### (1) アディポネクチン欠乏による生活習慣病発症メカニズムの解明:

罹患同胞対法による全ゲノムスキャンで同定された2型糖尿病感受性遺伝子座のうち3q27領域に存在するアディポネクチンは脂肪萎縮では枯渇、2型糖尿病では減少していること、インスリン感受性であるPPAR $\gamma$ ヘテロ欠損マウスにおいてその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想定された。そこでアディポネクチンの recombinant protein を作製し、糖尿病のモデルマウスに投与し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。

#### (2) 遺伝子改変動物の解析による脂肪細胞形質転換メカニズムの解明:

種々の転写因子の共役因子 CBP(cAMP response element binding protein(CREB)binding protein)ヘテロ欠損マウス、アディポネクチン過剰発現マウス、アディポネクチン欠損マウスを作製しその表現型を検討した。またアディポネクチン過剰発現マウスとレプチン欠損マウスとのかけ合わせ実験より、アディポネクチンはエネルギー消費や摂餌の調節作用に果たす役割を検討した。

#### (3) PPAR $\gamma$ 遺伝子の生活習慣病発症メカニズムに果たす役割の解明:

PPAR $\gamma$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma$ とヘテロダイマーを形成しているRXRに結合しPPAR $\gamma$ ・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。

### 2. 脂肪細胞分化のメカニズム解明

(1) Akt,PKC $\lambda$ はIRS-1/IRS-2によって活性化されるPI3キナーゼの下流のエフェクター分子である。Akt,PKC $\lambda$ の脂肪細胞分化とアディポネクチンの発現・分泌調節作用における役割を検討した。

(2) SREBP(sterol response element binding protein)は脂肪合成等に重要な役割を果たす。SREBPの活性化酵素S1Pの特異的な阻害剤を開発し脂肪細胞分化に与える影響を検討した。

### 3. ヒトにおける脂肪細胞の形質転換原因遺伝子の同定

(1) 全ゲノムスキャンによる生活習慣病感受性遺伝子の同定:224組の日本人2型糖尿病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2型糖尿病との連鎖の程度を検討した。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・インスリン抵抗性・BMIなどのパラメーターとの相関解析を行い、脂肪細胞形質転換原因遺伝子としての意義を検討した。

(2) 脂肪細胞で発現している候補遺伝子の SNP を利用した相関解析:

(1)と平行して脂肪細胞で発現し、脂肪細胞固有の機能に重要な働きを担っていることが既知あるいは予測される遺伝子について 1 塩基多型 (SNP) による患者対照相関解析によって脂肪細胞形質転換原因遺伝子としての意義を検討した。

## 【結 論】

1. 脂肪細胞の形質転換と生活習慣病のメカニズムとその制御

(1) アディポネクチン欠乏による生活習慣病発症メカニズムの解明:

2型糖尿病モデルマウスではアディポネクチンの発現・分泌が低下していること、ここにアディポネクチンを投与すると、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することが明らかとなった。また、脂肪酸の燃焼に関わる ACO (acyl CoA oxidase), UCP (uncoupling protein)<sup>2</sup> の発現の上昇が認められ、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)。このことから遺伝子組換えアディポネクチンは新規糖尿病治療薬となりえることが示唆された(特許出願中)。また、アディポネクチンが脂肪酸燃焼を起こすメカニズムについて、急性効果は運動によるエネルギー消費促進を媒介する AMP キナーゼの活性化を介すること、慢性効果は PPAR $\alpha$  リガンドの産生と PPAR $\alpha$  標的遺伝子である ACO や UCP2 の発現上昇を介することを明らかにした(submitted to *Nature*)。

(2) 遺伝子改変動物の解析による脂肪細胞形質転換メカニズムの解明:

PPAR $\gamma$  ヘテロ欠損マウスは、脂肪蓄積経路の抑制と、レプチンとアディポネクチン情報伝達経路の活性化を介した脂肪酸の燃焼とエネルギー消費の亢進により、抗肥満・抗糖尿病の表現型を呈する。種々の転写因子の共役因子 CBP(cAMP response element binding protein (CREB) binding protein)ヘテロ欠損マウスの表現型はより顕著であったことより、PPAR $\gamma$  依存性・非依存性の両方の情報伝達経路を介してこの表現型が発揮されていることが示唆された(*Nature Genetics* 30:221-226, 2002; 特許出願中)。また、アディポネクチン欠損マウスを作製しその表現型を解析することによって、アディポネクチンが脂肪酸燃焼を促進するインスリン感受性ホルモンであることを、直接明らかにした(submitted to *J. Biol. Chem.*)。更に、アディポネクチン過剰発現マウスとレプチン欠損マウスとのかけ合わせ実験より、アディポネクチンはエネルギー消費の促進を介したインスリン抵抗性改善作用、抗糖尿病作用は有するものの、摂餌の抑制や抗肥満作用は有さないことを明らかにした(submitted to *Nature Medicine*)。

(3) ヒトにおける脂肪細胞の形質転換原因遺伝子を標的とした治療法の開発:

PPAR $\gamma$ ・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 $\gamma$  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,

1001-1013, 2001)。

## 2. 脂肪細胞分化のメカニズム解明

### (1) 脂肪細胞分化における PI3 キナーゼ経路のメカニズムの解明:

脂肪細胞分化において IRS-1/IRS-2 によって活性化される PI3 キナーゼの役割が重要であることを明らかにした(*Mol. Cell. Biol.* 21: 2121-2531, 2001)。また、PI3 キナーゼ下流のエフェクター分子 Akt, PKC  $\lambda$  は脂肪細胞分化に対しては両方重要な役割を果たすが、アディポネクチンの発現・分泌調節作用においては Akt だけが重要な役割を果たすことを用いて明らかにした(submitted to *Mol. Cell. Biol.*)。

### (2) 脂肪細胞分化における SREBP と SIP の役割の同定:

脂肪細胞分化においては脂肪合成等に重要な役割を果たす SREBP の活性化酵素 S1P が重要な役割を果たすことを特異的な阻害剤を開発して明らかにした(submitted to *J. Biol. Chem.*)。

## 3. ヒトにおける脂肪細胞の形質転換原因遺伝子の同定

### (1) 全ゲノムスキャンによる生活習慣病感受性遺伝子の同定:

罹患同胞対法を利用した全ゲノムスキャンによって、2型糖尿病原因遺伝子座を 1p36-p32, 2q34, 3q26-q28, 6p23, 7p22-p21, 9p, 11p13-p12, 15q13-q21 と 20q12-q13 と計9箇所同定した(*Diabetes* 51:1247-1255, 2002)。この中で染色体3番の領域はフランス白人やアメリカ白人を対象とした全ゲノムスキャンによっても2型糖尿病や死の四重奏の感受性領域として報告されている。特に染色体3番の 3q26-28 の領域には、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。そこで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ところ、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でインスリン抵抗性指標が高値であり、2型糖尿病発症リスクが有意に上昇していた。このことより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)。このことから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を明らかにした。

### (2) 脂肪細胞で発現している候補遺伝子の SNP を利用した相関解析:

褐色脂肪細胞や骨格筋で寒冷刺激による熱産生、肝臓で糖新生に重要な役割を担っている PGC-1(peroxisome proliferator-activated receptor-  $\gamma$  coactivator-1)の SNP を検索し Gly482Ser 多型がインスリン抵抗性と相関し、ハプロタイプ解析により2型糖尿病と相関することが示唆された。

## 3. 研究実施体制

### 門脇グループ

#### (1) 研究分担グループ長名

門脇 孝(東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科、助教授)

#### (2) 研究項目

##### 1. 脂肪細胞の形質転換と生活習慣病のメカニズムの解明

## 2. 脂肪細胞分化のメカニズム解明

### 板井グループ

(1) 研究分担グループ長名

板井昭子(㈱医薬分子設計研究所、所長)

(2) 研究項目

1.(3) ヒトにおける脂肪細胞の形質転換原因遺伝子を標的とした治療法の開発

### 福山グループ

(1) 研究分担グループ長名

福山 透(東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学、教授)

(2) 研究項目

2. 脂肪細胞分化のメカニズム解明

### 赤沼グループ

(財)朝日生命成人病研究所

(1) 研究分担グループ長名

赤沼安夫((財)朝日生命成人病研究所、所長)

(2) 研究項目

3. ヒトにおける脂肪細胞の形質転換原因遺伝子の同定

## 4. 研究成果の発表

### (1) 論文発表

- Hara, K., Kubota, N., Tobe, K., Terauchi, Y., Okada, T., Miki, H., Komeda, K., Tamemoto, H., Yamauchi, T., Hagura, R., Ito, C., Akanuma, Y., and **Kadowaki, T.** : The role of PPAR  $\gamma$  as a thrifty gene in both in mice and humans. **Brit. J. Nutr.** 84: 235-239, 2001
- Kato, H., Ooue, M., Kato, K., Nomura, A., Furutani, Y., Kimura, S., and **Kadowaki, T.** : Mechanism of amelioration of insulin resistance by  $\beta$ -3-adrenoceptor agonist AJ-9677 in KK-Ay/Ta diabetic obese mouse model. **Diabetes** 50: 113-122, 2001
- Tsubamoto, Y., Eto, K., Noda, M., Daniel S., Suga, S., Yamasita, S., Kasai, H., Wakui, M., Sharp, G.WG., Kimura, S., and **Kadowaki, T.** : Hexaminecobalt (III) chloride inhibits glucose-induced insulin secretion at the exocytotic process. **J.Biol.Chem.** 276: 2979-2985, 2001
- Okada, 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
- 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

- Nakajima, A., Wada, K., Miki, H., Kubota, N., Nakajima, N., Terauchi, Y., Ohnishi, S., Saubermann, L.J., **Kadowaki, T.**, Blumberg, R.S., Nagai, R., and Matsushashi, N. : Endogenous PPAR  $\gamma$  mediates anti-inflammatory activity in murine ischemia-reperfusion injury. **Gastroenterology** 120: 460-469, 2001
- 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
- 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 Pro12Ala substitution in peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  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
- Terauchi, Y., and **Kadowaki, T.** : Transgenic approach to insulin signaling. **Frontier of Animal Diabetes Research** : pp253-269, 2001
- 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
- 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 lipoatrophy and obesity. **Nature Medicine** 7:941-946, 2001
- 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
- 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: 2203-2208, 2001
- Tsuji, Y., Kaburagi, Y., Terauchi, Y., Miki, H., Satoh, S., Kubota, N., Fredric, B., Kraemer, R.

Sekihara, 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

- 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
- 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., Fukayama, 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  $\gamma$  ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes. **J.Clin.Invest.** 108: 1001-1013, 2001
- 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
- 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
- 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  $\gamma$  deficiency and PPAR  $\gamma$  agonist improve insulin resistance. **J.Biol.Chem.** 276: 41245-41254, 2001
- Setoguchi, K., Misaki, Y., Terauchi, Y., Yamauchi, T., Kawahara, K., **Kadowaki, T.**, and Yamamoto, K. : Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  haploinsufficiency enhances  $\beta$  cell proliferative responses and exacerbates experimentally induced arthritis. **J.Clin.Invest.** 108: 1667-1675, 2001
- 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
- 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
- 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 despite lipodystrophy in heterozygous CBP deficient mice. **Nature Genetics** 30: 221–226, 2002
  - 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 [Ca<sup>2+</sup>] elevation signals. **Diabetes** 51: 87–97, 2002
  - 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
  - **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  $\gamma$  in high–fat diet–induced obesity and insulin resistance. **Journal of Diabetes and Its Complications** 16: 41–45, 2002
  - Takahashi, N., Nemoto, T., Kimura, R., Tachikawa, A., Miwa, A., Okado, H., Miyashita, Y., Iino, M., **Kadowaki, T.**, and Kasai, H. : Two–photon excitation imaging of pancreatic islet with various fluorescent probes. **Diabetes** 51 (Suppl 1) : S25–S28, 2002
  - Mori, Y., Otabe, S., Dina, C., Yasuda, K., Francke, S., Vatin, V., Populaire, C., Lecoer, 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
  - Asakawa, M., Takano, H., Nagai, T., Uozumi, H., Hasegawa, H., Kunota, N., Saito, T., Masuda, Y., **Kadowaki, T.**, and Komuro, I. : PPAR  $\gamma$  plays a critical role in inhibition of cardiac hypertrophy in vitro and in vivo. **Circulation** 105: 1240–1246, 2002
  - 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
  - Terauchi, Y., and **Kadowaki, T.** : Transgenic approach to insulin signaling. **Muscle Metabolism**: pp253–269, 2002
- (2) 特許出願  
国内 2件