

Title	インスリン受容体異常症iPS細胞を用いた2型糖尿病治療薬アッセイシステムの確立
Sub Title	Establishment of an assay system for the drug-development of type 2 diabetes mellitus using iPS cells from a patient with human insulin receptor gene defect
Author	中江, 淳(Nakae, Jun)
Publisher	
Publication year	2017
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2016. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>ヒトインスリン受容体異常症患者からのiPS細胞を樹立し、インスリン感受性細胞である肝細胞または脂肪細胞へ分化させる。これらの細胞は、インスリンシグナルにより抑制されるFoxo1の活性が増加しており、その標的遺伝子発現が増加していることが予想される。そこで、High throughput screeningにより得たFoxo1活性抑制低分子化合物候補を、同細胞用いて同定していく。これまで、コントロールおよびインスリン受容体遺伝子異常症iPS細胞を樹立したが、インスリン感受性細胞への分化には至らなかった。一方、Foxo1活性調節低分子化合物の同定に関しては、ヒット化合物を得ることができた。</p> <p>In order to generate human insulin-resistant cells, we try to establish human iPS cells derived from a patient with insulin receptor gene mutations (Leprechaunism) and to differentiate them into insulin responsive cells, including hepatocytes or adipocytes. After establishment of them, we investigate the effects of low molecular weight chemicals that inhibits Foxo1 transcriptional activity using these cells because Foxo1 activity in these cells are active due to defects of insulin signaling. We could establish human iPS cells from a patient with Leprechaunism but not make them differentiate into insulin-responsive hepatocyte and adipocytes. However, I could have nine low molecular weight chemicals that activate or inhibit Foxo1 transcriptional activity. Therefore, we will continue to identify chemicals for therapy of type 2 diabetes mellitus.</p>
Notes	研究種目：挑戦的萌芽研究 研究期間：2014～2016 課題番号：26670509 研究分野：肥満, 2型糖尿病
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_26670509seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_26670509seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670509

研究課題名(和文) インスリン受容体異常症iPS細胞を用いた2型糖尿病治療薬アッセイシステムの確立

研究課題名(英文) Establishment of an assay system for the drug-development of type 2 diabetes mellitus using iPS cells from a patient with human insulin receptor gene defect

研究代表者

中江 淳(Nakae, Jun)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任准教授

研究者番号：00344573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトインスリン受容体異常症患者からのiPS細胞を樹立し、インスリン感受性細胞である肝細胞または脂肪細胞へ分化させる。これらの細胞は、インスリンシグナルにより抑制されるFoxo1の活性が増加しており、その標的遺伝子発現が増加していることが予想される。そこで、High throughput screeningにより得たFoxo1活性抑制低分子化合物候補を、同細胞用いて同定していく。これまで、コントロールおよびインスリン受容体遺伝子異常症iPS細胞を樹立したが、インスリン感受性細胞への分化には至らなかった。一方、Foxo1活性調節低分子化合物の同定に関しては、ヒット化合物を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：In order to generate human insulin-resistant cells, we try to establish human iPS cells derived from a patient with insulin receptor gene mutations (Leprechaunism) and to differentiate them into insulin responsive cells, including hepatocytes or adipocytes. After establishment of them, we investigate the effects of low molecular weight chemicals that inhibits Foxo1 transcriptional activity using these cells because Foxo1 activity in these cells are active due to defects of insulin signaling.

We could establish human iPS cells from a patient with Leprechaunism but not make them differentiate into insulin-responsive hepatocyte and adipocytes. However, I could have nine low molecular weight chemicals that activate or inhibit Foxo1 transcriptional activity. Therefore, we will continue to identify chemicals for therapy of type 2 diabetes mellitus.

研究分野：肥満 2型糖尿病

キーワード：iPS細胞 インスリン受容体異常症 Foxo1 低分子化合物 ハイスループットスクリーニング

## 1. 研究開始当初の背景

インスリン抵抗性は2型糖尿病の基本病態の一つであり、インスリンシグナル伝達の障害と考えられる。フォークヘッド転写因子Foxo1はインスリンシグナルが伝達される代表的な転写因子である。インスリン抵抗性ではFoxo1は核内へ移行し活性が上昇していることが考えられ、その活性を制御することはインスリン抵抗性、2型糖尿病の治療戦略として重要である。近年、iPS細胞が薬剤選択スクリーニングに利用されつつある。しかしながら、2型糖尿病の創薬開発において利用しうる適切なiPS細胞は見いだされていない。ヒトインスリン受容体異常症はインスリン受容体遺伝子異常が原因である。その中でも、妖精症/Leprechaunismは、インスリン受容体遺伝子異常のホモ接合体または複合ヘテロ接合体で発症し、極めて重篤である。私たちは、インスリン受容体遺伝子エクソン4の欠失とコドン87のロイシンがプロリンに置換するミスセンス変異を有する症例に治療にあたり現在でも生存している(*J Biol Chem* 1995; 270: 22017, *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 542)。今回、症例本人の承諾を得、iPS細胞を樹立した。この細胞は、インスリン受容体の減少および機能異常により細胞内のインスリンシグナルが極めて減弱しており、Foxo1活性が上昇していることが考えられる。したがって、もし適切にインスリン感受性細胞に分化させることが可能であれば、ヒトのインスリン抵抗性細胞を得ることができる。

## 2. 研究の目的

本研究では、このiPS細胞を生体内の糖・エネルギー代謝の主要臓器細胞である肝細胞および脂肪細胞に分化させ、High-throughput screeningにより、同定されるFoxo1活性抑制低分子化合物の選別の最終スクリーニングに使用するアッセイ系を確立することを目的とする。

本研究では、Leprechaunismの日本人症例よりiPS細胞を樹立し、肝細胞へ分化させることを提案している。同肝細胞ではインスリン受容体の異常により細胞内のFOXOが恒常的に活性化されていると推定され、FOXO活性抑制型の低分子化合物の効果の評価・検証するためには最適な細胞系と言える。したがって、同定された低分子化合物が、Leprechaunism iPS細胞より分化させた肝細胞でのFoxo1活性を抑制することができれば、治療抵抗性のLeprechaunismへの治療へつながりうるのみでなく、インスリン抵抗性の改善・2型糖尿病の治療へつながると考えている。

## 3. 研究の方法

### (1) インスリン受容体異常 iPS 細胞 (IR-defect iPS) 由来の肝細胞を樹立する

iPS細胞は症例本人の同意を得、研究協力者である国立成育医療研究センター小野寺雅史先生との共同研究によりすでに樹立した。

樹立したiPS細胞より、既報(*Nature* 2011; 475:390, *Nature* 2013; 499: 481)に基づき肝細胞(IR-defective hepatocyte)への分化を試みる。

### (2) 同肝細胞においてインスリンシグナルが実際に低下していることを示す

分化させたIR-defective hepatocyteにおいて、実際にインスリンシグナルが低下していることを、インスリン受容体発現の低下、及び、細胞へのインスリン刺激によるインスリン受容体基質(IRS)、Akt、Foxo1のリン酸化の状態を、正常人から同時に樹立したiPS細胞より分化させた肝細胞と比較検討することにより、確認する。

### (3) 同肝細胞のFoxo1 標的遺伝子 Glucose-6-phosphatase (G6pc)、Phosphoenolpyruvate carboxykinase (Pck1)の発現が上昇し、グルコース産生能が増加していることを示す

次に、IR-defective hepatocyteにおいて、Foxo1活性が実際に上昇していることを、内因性のFoxo1が、核内に存在することを免疫組織染色で確認する。さらに、肝臓におけるFoxo1の標的遺伝子であるG6pcおよびPck1遺伝子発現(*J. Clin. Invest* 2001; 108: 1359, *Nat Genet* 2002; 32: 245)が、正常人から同時に樹立したiPS細胞より分化させた肝細胞に比べ、上昇しているかどうか確認する。最終的に、正常人から同時に樹立したiPS細胞より分化させた肝細胞に比べ、IR-defective hepatocyteのグルコース産生量が増加していることを確認する。以上のことが確認されれば、インスリン抵抗性肝細胞であるといえる。

### (4) High-throughput screeningにより同定されたFoxo1活性抑制低分子化合物が、上記(3)の変化を是正することを示す

研究協力者理化学研究所和光研究所ケミカルゲノミクス研究グループ伊藤昭博先生との共同研究で同定されるFoxo1活性抑制低分子化合物をIR-defective hepatocyteに投与する。IR-defective hepatocyteはFoxo1活性が上昇していることが考えられ、上記のG6pc、Pck1発現が正常型肝細胞より上昇していることが予想される。したがって、Foxo1活性抑制低分子化合物により、これらの発現が低下し、グルコース産生量も減少することが考えられる。

## 4. 研究成果

コントロールおよびインスリン受容体遺伝子異常症iPS細胞を樹立した。さらに、肝細胞への分化を試みたが成功には至らなかった。

一方、iPS細胞を用いたアッセイ系を確立したのちに使用するFoxo1活性調節低分子化合物の同定に関しては、まず、理化学研究所天然化合物バンク(RIKEN NPDepo)の約2万化合物から、ヒット化合物候補を得た。これらは、Foxo1活性増加化合物は33化合物であったが、活性低下低分子化合物は2化合物のみ

であり、再検の結果活性低下は、細胞毒性などの非特異的な作用であった。そこで次に、東京大学創薬機構の化合物ライブラリーのうち構造多様性を考慮した約1万化合物においてスクリーニングを行った。約3SDとなる抑制率25%以上の化合物144個、活性化率60%以上の化合物144個をヒット化合物とし、その後細胞毒性がない化合物(HEK293細胞に cell titer glo®を用いて評価)及びその類縁化合物につき再度スクリーニング作業を行い、目標となる活性化化合物4つ、抑制化合物5つを得た。既知のFoxo抑制物質であるAS1842856®においては25 $\mu$ MでのFoxo抑制率は37%程であり、当化合物の抑制率は10 $\mu$ Mで抑制率が40%以上であり、大幅に抑制率が大きいことが確認された。今後、引き続きiPS細胞からの肝細胞への分化を試みるとともに、脂肪細胞への分化を試み、同定されつつある低分子化合物によるFoxo1標的遺伝子発現への影響を検討する。また、同定されつつある低分子化合物に関しては、理化学研究所、伊藤昭博先生のご協力のもと表面プラズモン共鳴現象(ビアコア)を用いてFoxo1との直接結合を検討し、今後の細胞あるいは動物実験に資する化合物の同定を行う。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

1. Sasanuma H, Nakata M, Parmila K, Nakae J, Yada T. PDK1-FoxO1 pathway in AgRP neurons of arcuate nucleus promotes bone formation via GHRH-GH-IGF1 axis. *Mol Metab.* 2017;6:428-439. doi: 10.1016/j.molmet.2017.02.003.

eCollection 2017 May. (査読有)

2. Kawano Y, Nakae J, Watanabe N, Kikuchi T, Tateya S, Tamori Y, Kaneko M, Abe T, Onodera M, Itoh H. Colonic pro-inflammatory macrophages cause insulin resistance in an intestinal Ccl2/Ccr2-dependent manner. *Cell Metab.* 2016 Aug 9;24(2):295-310. doi:10.1016/j.cmet.2016.07.009. (査読有)

3. 中江 淳, 川野義長, 伊藤 裕. 腸管免疫細胞による代謝調節. *医学のあゆみ.* 2016; 257: 711-717. (査読無)

4. 中江 淳, 川野義長, 伊藤 裕. 腸内環境と糖・エネルギー代謝. *細胞* 2015; 47: 480-483. (査読無)

5. 中江 淳, 川野義長, 伊藤 裕. Foxo1の慢性炎症における役割. 別冊BIO Clinica 慢性炎症と疾患. 代謝・内分泌系の慢性炎症. 2015; 4: 109-113. (査読無)

[学会発表] (計51件)

1. 小谷紀子, 中江 淳, 川野義長, 大平理沙, 菊地徹洋, 松崎素子, 後藤伸子, 八木一騎, 伊藤 裕. Foxo1 CoRepressor (FCoR)とFoxo1

はArxの発現調節を介して膵alpha細胞、beta細胞量を調節している. 第39回日本分子生物学会年会. 2016年12月2日(パシフィコ横浜(神奈川県横浜市))

2. 川野 義長, 中江 淳, 渡辺 信之, 菊地徹洋, 楯谷三四郎, 田守義和, 小野寺雅史, 伊藤 裕. Ccl2-Ccr2経路を介した高脂肪食負荷に伴う大腸の炎症性マクロファージ浸潤が全身のインスリン抵抗性を引き起こす. 第39回日本分子生物学会年会. 2016年12月1日(パシフィコ横浜(神奈川県横浜市))

3. 菊地徹洋, 中江 淳, 川野義長, 小谷紀子, 松崎素子, 大平理沙, 後藤伸子, 八木一騎, 伊藤 裕. Tリンパ球におけるFoxoファミリーは脂肪組織におけるエネルギー消費を抑制する. 第39回日本分子生物学会年会. 2016年11月30日(パシフィコ横浜(神奈川県横浜市))

4. 小谷紀子, 中江 淳, 川野義長, 大平理沙, 菊地徹洋, 松崎素子, 後藤伸子, 茂田文子, 八木一騎, 北村忠弘, 伊藤 裕. 膵alphaおよびbeta細胞量制御におけるFCoRとFoxo1の生理的役割と肥満・2型糖尿病における意義. 第37回日本肥満学会. 2016年10月7日(東京ファッションタウン(東京都江東区))

5. 菊地徹洋, 中江 淳, 川野義長, 小谷紀子, 松崎素子, 大平理沙, 後藤伸子, 茂田文子, 八木一騎, 伊藤 裕. Tリンパ球特異的Foxo1発現の減少はエネルギー消費を亢進させ、抗肥満を呈する. 第37回日本肥満学会. 2016年10月7日(東京)(東京ファッションタウン(東京都江東区))

6. Kodani N, Nakae J, Kawano Y, Ohira L, Kikuchi T, Matsuzaki M, Goto N, Shigeta A, Yagi K, Kitamura T, Itoh H. Foxo1 regulates alpha-cell mass through DNA methylation of Arx promoter cooperated with Foxo1 CoRepressor (FCoR). The 76th the American Diabetes Association's Scientific Sessions. June 10-14, 2016, New Orleans (USA).

7. Nakae J, Kikuchi T, Kawano Y, Kodani N, Matsuzaki M, Ohira L, Goto N, Shigeta A, Yagi K, Itoh H. Foxo1 and Foxo3 in T cells cooperatively inhibits the thermogenic program of brown and subcutaneous adipose tissues. The 76th the American Diabetes Association's Scientific Sessions. June 10-14, 2016, New Orleans (USA).

8. Kawano Y, Watanabe N, Kikuchi T, Onodera M, Nakae J, Itoh H. Colonic proinflammatory macrophage-Ccl2 axis regulates metabolic homeostasis through IL18 from inflammasome. The 76th the American Diabetes Association's Scientific Sessions. June 10-14, 2016, New Orleans (USA).

9. 小谷紀子, 中江 淳, 川野義長, 大平理沙, 菊地徹洋, 松崎素子, 後藤伸子, 茂田文子, 八

木一騎、伊藤 裕. FCoR と Foxo1 は Arx 遺伝子発現調節を介して膵 alpha 細胞量を調節する. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016 年 5 月 19 日 (国立京都国際会館 (京都府京都市))

10. 川野 義長, 中江 淳, 渡辺 信之, 菊地徹洋, 楯谷三四郎, 田守義和, 小谷 紀子, 松崎 素子, 大平 理沙, 後藤 伸子, 茂田 文子, 小野寺雅史, 春日雅人, 伊藤 裕. 腸管上皮 Cc12 を介した腸管マクロファージ浸潤による慢性炎症がインスリン感受性を調節する. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016 年 5 月 21 日 (国立京都国際会館 (京都府京都市))

11. 大平理沙, 中江 淳, 小谷紀子, 中田 正範, 川野義長, 菊地徹洋, 松崎素子, 後藤伸子, 茂田文子, 八木一騎, 矢田 俊彦, 伊藤 裕. 膵 beta 細胞におけるピルビン酸カルボキシラーゼは, インスリンの基礎分泌に重要である. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016 年 5 月 21 日 (国立京都国際会館 (京都府京都市))

12. 松崎素子, 中江 淳, 川野義長, 小谷紀子, 菊地徹洋, 大平理沙, 後藤伸子, 茂田文子, 八木一騎, 岡戸晴生, 伊藤 裕. Zfp238 は脂肪細胞における Ucp1 遺伝子発現調節により Beige 細胞化に関与し, 糖・エネルギー代謝を調節する. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016 年 5 月 20 日 (国立京都国際会館 (京都府京都市))

13. 菊地徹洋, 中江 淳, 川野義長, 小谷紀子, 松崎素子, 大平理沙, 後藤伸子, 茂田文子, 八木一騎, 伊藤 裕. T リンパ球における Foxo ファミリーは褐色脂肪組織におけるエネルギー消費を抑制する. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2016 年 5 月 21 日 (国立京都国際会館 (京都府京都市))

14. 川野 義長, 中江 淳, 渡辺 信之, 菊地徹洋, Eric G. Pamer, 小野寺雅史, 伊藤 裕. 高脂肪食負荷インスリン抵抗性発症機序における腸管上皮 Cc12 の役割. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 2016 年 4 月 22 日 (国立京都国際会館 (京都府京都市))

15. 小谷紀子, 中江 淳, 川野義長, 大平理沙, 菊地徹洋, 松崎素子, 後藤伸子, 茂田文子, 八木一騎, 伊藤 裕. FCoR-Foxo1 は Arx 遺伝子発現調節を介し膵 alpha 細胞量を調節する. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 2016 年 4 月 22 日 (国立京都国際会館 (京都府京都市))

16. 細岡哲也, 松木 核, 野村和弘, 松居 翔, 佐々木 努, 北村忠弘, 江口 潤, Evan D Rosen, 中江 淳, Domenico Accili, 黒田 雅士, 阪上 浩, 春日雅人, 小川 渉. インスリン抵抗性および NASH の病態形成における脂肪細胞 PDK1-FoxO1 経路の意義. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 2016 年 4 月 22 日 (国立京都国際会館 (京都府京都市))

17. 後藤伸子, 茂田文子, 中江 淳, 川野義長, 小谷紀子, 菊地徹洋, 松崎素子, 大平理沙, 八木一騎, 伊藤 裕. Palatable food による

空腹感の変容におけるオピオイド受容体とニコチン性アセチルコリン受容体の意義. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 2016 年 4 月 22 日 (国立京都国際会館 (京都府京都市))

18. 菊地徹洋, 中江 淳, 川野義長, 小谷紀子, 松崎素子, 大平理沙, 後藤伸子, 茂田文子, 八木一騎, 伊藤 裕. T リンパ球における Foxo ファミリーは褐色脂肪組織におけるエネルギー消費を抑制する. 第 53 回日本臨床分子医学会学術集会. 2016 年 4 月 15 日 (東京国際フォーラム (東京都千代田区))

19. Kawano Y, Nakae J, Kikuchi T, Tateya S, Tamori Y, Kodani N, Goto N, Matsuzaki M, Ohira L, Shigeta A, Yagi K, Kasuga M, Itoh H. Colon Macrophage Regulates Insulin Sensitivity under High Fat Diet. Keystone Symposia on Diabetes. New Insights into Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. October 25-29, 2015. Kyoto (Japan).

20. Kodani N, Nakae J, Kawano Y, Ohira L, Kikuchi T, Matsuzaki M, Goto N, Shigeta A, Yagi K, Kitamura T, Itoh H. Foxo1 CoRepressor (FCoR) regulates  $\alpha$ -cell mass and maintain  $\beta$ -cell identity in cooperation with Foxo1. Keystone Symposia on Diabetes. New Insights into Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. October 25-29, 2015. Kyoto (Japan).

21. Matsuzaki M, Nakae J, Kawano Y, Kodani N, Kikuchi T, Ohira L, Goto N, Shigeta A, Yagi K, Okado H, Itoh H. Deletion of Zfp238 in adipose tissue abrogates functional beige adipocyte. Keystone Symposia on Diabetes. New Insights into Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. October 25-29, 2015. Kyoto (Japan).

22. 小谷紀子, 中江 淳, 川野義長, 大平理沙, 菊地徹洋, 松崎素子, 後藤伸子, 茂田文子, 八木一騎, 北村忠弘, 伊藤 裕. Foxo1 CoRepressor (FCoR) はメチル化を介した Arx 遺伝子の発現調節により alpha 細胞量を調節する. 第 36 回日本肥満学会. 2015 年 10 月 2 日 (名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市))

23. 松崎素子, 中江 淳, 川野義長, 小谷紀子, 菊地徹洋, 大平理沙, 後藤伸子, 茂田文子, 八木一騎, 岡戸晴生, 伊藤 裕. Zfp238 は WAT の Beige 細胞化に関与し, Ucp1 遺伝子発現調節を介し, 糖, エネルギー代謝を調節する. 第 36 回日本肥満学会. 2015 年 10 月 2 日 (名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市))

24. 細岡哲也, 松木 核, 野村和弘, 松居 翔, 佐々木 努, 北村忠弘, 江口 潤, Evan D Rosen, 中江 淳, Domenico Accili, 黒田雅士, 阪上 浩, 春日雅人, 小川 渉. 脂肪細胞のインスリン作用障害による代謝異常および NASH 発症・進展の分子機構の解明. 第 36 回日本肥満学会. 2015 年 10 月 2 日 (名古屋

国際会議場（愛知県名古屋市）

25. 川野 義長, 中江 淳, 渡辺 信之、菊地徹洋、楯谷三四郎、田守義和、小谷 紀子、松崎 素子、大平 理沙、後藤 伸子、茂田 文子、小野寺雅史、春日雅人、伊藤 裕. 腸管上皮 Cc12 を介した腸管マクロファージ浸潤がインスリン感受性を調節する. 第 36 回日本肥満学会. 2015 年 10 月 3 日 (名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市))

26. Nakae J, Matsuzaki M, Kawano Y, Kodani N, Goto N, Kikuchi T, Ohira L, Shigeta A, OPkado H, Itoh H. Zfp238 in adipose tissues regulates glucose and energy metabolism in vivo. The 75th anniversary of the American Diabetes Association's Scientific Sessions. June 5-9, 2015, Boston (USA).

27. Kodani N, Nakae J, Ohira L, Kawano Y, Kikuchi T, Matsuzaki M, Goto N, Shigeta A, Kitamura T, Itoh H. Foxo1 Corepressor (FCoR) regulates  $\alpha$ -cell mass via epigenetic regulation of aristaless-related homeobox (Arx) gene. The 75th anniversary of the American Diabetes Association's Scientific Sessions. June 5-9, 2015, Boston (USA).

28. Nakae J, Kawano Y, Watanabe N, Kikuchi T, Tateya S, Tamori Y, Kodani N, Goto N, Matsuzaki M, Ohira L, Shigeta A, Omodera M, Kasuga M, Itoh H. Colon macrophage regulates insulin sensitivity under high-fat diet. The 75th anniversary of the American Diabetes Association's Scientific Sessions. June 5-9, 2015, Boston (USA).

29. 小谷紀子、中江 淳、大平理沙、川野義長、菊地徹洋、松崎素子、後藤伸子、茂田文子、八木一騎、北村忠弘、伊藤 裕. Foxo1 Corepressor (FCoR) は、膵  $\beta$  細胞から  $\alpha$  細胞への変換を抑制する. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2015 年 5 月 (山口)

30. 川野 義長, 中江 淳, 渡辺 信之、菊地徹洋、楯谷三四郎、田守義和、小谷 紀子、松崎 素子、大平 理沙、後藤 伸子、茂田 文子、小野寺雅史、春日雅人、伊藤 裕. 高脂肪食負荷において腸管マクロファージによる腸管慢性炎症がインスリン感受性を悪化させる. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2015 年 5 月 21 日 (海峡メッセ下関 (山口県下関市))

31. 細岡哲也、松木 核、野村和弘、松居 翔、佐々木 努、北村忠弘、江口 潤、Evan D Rosen、中江 淳、Domenico Accili、春日雅人、小川 渉. インスリン抵抗性・糖代謝異常の病態における脂肪細胞の PDK1-FoxO1 経路の意義の解明. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2015 年 5 月 21 日 (海峡メッセ下関 (山口県下関市))

32. 松崎素子、中江 淳、川野義長、小谷紀子、菊地徹洋、後藤伸子、大平理沙、茂田文子、

八木一騎、岡戸晴生、伊藤 裕. Zinc Finger 型転写因子 Zfp238 の脂肪組織における生理的役割の検討. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2015 年 5 月 22 日 (海峡メッセ下関 (山口県下関市))

33. 菊地徹洋、中江 淳、川野義長、小谷紀子、松崎素子、大平理沙、後藤伸子、茂田文子、八木一騎、伊藤 裕. 高脂肪食負荷による白色脂肪組織浸潤 CD4 リンパ球特異的な遺伝子発現の検討. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2015 年 5 月 22 日 (海峡メッセ下関 (山口県下関市))

34. 川野 義長, 中江 淳, 菊地徹洋、楯谷三四郎、田守義和、小谷 紀子、松崎 素子、大平 理沙、後藤 伸子、茂田 文子、春日雅人、伊藤 裕. 腸管マクロファージは全身のインスリン感受性を調節する. 第 88 回日本内分泌学会学術総会. 2015 年 4 月 23 日 (ホテルニューオータニ東京 (東京都千代田区))

35. 小谷紀子、中江 淳、川野義長、大平理沙、菊地徹洋、松崎素子、後藤伸子、茂田文子、八木一騎、税所芳史、北村忠弘、アチリ ドミニコ. Foxo1 Corepressor (FCoR) は、膵  $\beta$  細胞から  $\alpha$  細胞への変換を抑制する. 第 88 回日本内分泌学会学術総会. 2015 年 4 月 23 日 (ホテルニューオータニ東京 (東京都千代田区))

36. 松崎素子、中江 淳、川野義長、小谷紀子、菊地徹洋、後藤伸子、大平理沙、茂田文子、八木一騎、岡戸晴生、伊藤 裕. Zinc Finger 型転写因子 Zfp238 の脂肪組織における生理的役割の検討. 第 88 回日本内分泌学会学術総会. 2015 年 4 月 24 日 (ホテルニューオータニ東京 (東京都千代田区))

37. 細岡哲也、松木 核、野村和弘、松居 翔、佐々木 努、北村忠弘、江口 潤、Evan D Rosen、中江 淳、Domenico Accili、春日雅人、小川 渉. 代謝異常症および NASH の病態における脂肪細胞の機能不全の意義と分子機構の解明. 第 88 回日本内分泌学会学術総会. 2015 年 4 月 24 日 (ホテルニューオータニ東京 (東京都千代田区))

38. 後藤伸子、茂田文子、中江 淳、川野義長、小谷紀子、菊地徹洋、松崎素子、大平理沙、八木一騎、伊藤 裕. エネルギー状態による海馬マイクログリア活性の変化についての検討. 第 88 回日本内分泌学会学術総会. 2015 年 4 月 23 日 (ホテルニューオータニ東京 (東京都千代田区))

39. 菊地徹洋、中江 淳、川野義長、小谷紀子、松崎素子、大平理沙、後藤伸子、茂田文子、八木一騎、伊藤 裕. 脂肪組織浸潤 T リンパ球 Foxo1 の糖代謝調節における役割の検討. 第 88 回日本内分泌学会学術総会. 2015 年 4 月 25 日 (ホテルニューオータニ東京 (東京都千代田区))

40. 川野 義長, 中江 淳, 菊池徹洋、楯谷三四郎、田守義和、小谷 紀子、松崎 素子、大平 理沙、後藤 伸子、茂田 文子、春日雅人、伊藤 裕. 高脂肪食負荷における腸管マ

クロファージによる慢性炎症は、インスリン感受性を悪化させる。第 35 回日本肥満学会。2014 年 10 月 24 日（シーガイヤコンベンションセンター(宮崎県宮崎市)）

41. 菊地徹洋、中江 淳、川野義長、小谷紀子、松崎素子、大平理沙、後藤伸子、茂田文子、伊藤 裕。T リンパ球での Foxo1 の糖代謝における役割の検討。Foxo1 の転写活性抑制はインスリン感受性を良好にする。第 35 回日本肥満学会。2014 年 10 月 24 日（シーガイヤコンベンションセンター(宮崎県宮崎市)）

42. 松崎素子、中江 淳、川野義長、小谷紀子、菊地徹洋、大平理沙、後藤伸子、茂田文子、伊藤 裕。Zinc Finger 型転写因子 Zfp238 の脂肪細胞における生理的役割の検討。第 35 回日本肥満学会。2014 年 10 月 24 日（シーガイヤコンベンションセンター(宮崎県宮崎市)）

43. 小谷紀子、中江 淳、大平理沙、川野義長、菊地徹洋、松崎素子、後藤伸子、茂田文子、税所芳史、北村忠弘、伊藤 裕。Foxo1 CoRepressor (FCoR) は、Arx 遺伝子の DNA メチル化を増強させ、 $\alpha$  細胞量を調節する。第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会。2014 年 5 月 23 日（大阪国際会議場（大阪府大阪市））

44. 川野 義長、中江 淳、小谷 紀子、菊池徹洋、松崎 素子、大平 理沙、後藤 伸子、茂田 文子、伊藤 裕。高脂肪食負荷による腸管慢性炎症におけるマクロファージ Foxo1 の役割。第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会。2014 年 5 月 23 日（大阪国際会議場（大阪府大阪市））

45. 松崎素子、中江 淳、川野義長、小谷紀子、菊地徹洋、後藤伸子、大平理沙、茂田文子、伊藤 裕。Zinc Finger 型転写因子 Zfp238 は脂肪細胞において Adiponectin 遺伝子発現に関わる。第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会。2014 年 5 月 23 日（大阪国際会議場（大阪府大阪市））

46. 菊地徹洋、川野義長、小谷紀子、松崎素子、後藤伸子、大平理沙、茂田文子、中江 淳、伊藤 裕。T リンパ球 Foxo1 の転写活性抑制はインスリン感受性を良好にする。第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会。2014 年 5 月 24 日大阪国際会議場（大阪府大阪市）

47. 川野 義長、中江 淳、小谷 紀子、菊池徹洋、松崎 素子、大平 理沙、後藤 伸子、近藤 文子、伊藤 裕。高脂肪食負荷マウスでは脂肪組織より腸管マクロファージは早期に活性化する。第 87 回日本内分泌学会学術総会。2014 年 4 月 24 日（福岡国際会議場（福岡県福岡市））

48. 小谷紀子、中江 淳、川野義長、菊地徹洋、松崎素子、後藤伸子、大平理沙、茂田文子、税所芳史、北村忠弘、伊藤 裕。Foxo1 CoRepressor (FCoR) は、Arx 遺伝子の DNA メチル化を増強させ、 $\alpha$  細胞量を調節する。第 87 回日本内分泌学会学術総会。2014 年 4 月 25 日（福岡国際会議場（福岡県福岡市））

49. 菊地徹洋、川野義長、小谷紀子、松崎素

子、後藤伸子、大平理沙、茂田文子、中江 淳、伊藤 裕。T リンパ球 Foxo1 の転写活性抑制はインスリン感受性を亢進させる。第 87 回日本内分泌学会学術総会。2014 年 4 月 25 日（福岡国際会議場（福岡県福岡市））

50. 松崎素子、中江 淳、川野義長、小谷紀子、菊地徹洋、後藤伸子、大平理沙、茂田文子、伯野史彦、高橋伸一郎、伊藤 裕。Zinc Finger 型転写因子 Zfp238 は脂肪細胞において Adiponectin 遺伝子発現に関わる。第 87 回日本内分泌学会学術総会。2014 年 4 月 25 日（福岡国際会議場（福岡県福岡市））

51., Kodani N, Nakae J, Ohira L, Kawano Y, Kikuchi T, Matsuzaki M, Yamada-Goto N, Shigeta A, Itoh H. Foxo1 CoRepressor (FCoR) Regulates Alpha-cell Mass via DNA Methylation of Aristaless-related Homeobox (Arx) Gene. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology. Challenges and Opportunities in Diabetes Research and Treatment. January 12-17, 2014. Vancouver (Canada).

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中江 淳 (NAKAE, Jun)

慶應義塾大学・医学部・特任准教授

研究者番号：00344573