

琉球大学学術リポジトリ

[依頼総説] ヒトは なぜ 太ってしまうのか？
ー脂肪細胞科学の進歩が拓く 肥満の病態解明と治療の展望ー

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2011-03-08 キーワード (Ja): キーワード (En): obesity, adipose tissue, leptin, AMPK, type 4 melanocortin receptor (MC 4R), glucocorticoid, 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 作成者: 益崎, 裕章, Masuzaki, Hiroaki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016231

ヒトはなぜ太ってしまうのか？
— 脂肪細胞科学の進歩が拓く 肥満の病態解明と治療の展望 —

益崎 裕章

琉球大学大学院 医学研究科

内分泌代謝・血液・膠原病内科学 講座

Recent Research Progress in Molecular Pathophysiology
of Obesity-Diabetes Syndrome

Hiroaki Masuzaki MD, PhD

Second Department of Medicine (Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology, Rheumatology),
Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

ABSTRACT

A variety of molecular events provoked in obese adipose tissue considerably contribute to the pathophysiology of life style-related metabolic diseases. Adipocyte-derived hormone leptin controls appetite and fuel homeostasis via the hypothalamus. However, clinical application of leptin for the treatment of obesity-diabetes syndrome has been hampered by the fact that leptin action is deteriorated on a high-fat, westernized diet. In this context, we previously found that the activity of AMP-activated protein kinase (AMPK), a key player of fatty acid oxidation in skeletal muscle, correlates with the increased hypothalamic leptin sensitivity and metabolic phenotype in transgenic mice overexpressing leptin. Intracerebroventricular administration of type 4 melanocortin receptor agonist robustly overcomes high fat diet-induced leptin resistance and ameliorates fuel dyshomeostasis and hyperphagia in mice, with a concomitant recovery of AMPK activity. On the other hand, glucocorticoid regulates adipose tissue metabolism and body fat distribution, and its action on target tissues depends not only on circulating level but on intracellular concentrations. Locally-enhanced action of glucocorticoid in adipose tissue via the intracellular glucocorticoid reactivating enzyme, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD 1) contributes to dysfunction of adipose tissue. Adipose-specific 11 β -HSD 1 overexpressors exemplify visceral fat accumulation with insulin resistance, dyslipidemia and hypertension. In contrast, 11 β -HSD 1 systemic knockouts as well as adipose-specific 11 β -HSD 2 transgenics (where intracellular glucocorticoid reactivation was suppressed exclusively in adipose tissue) protect against diabetes and obesity. Exaggerated action of 11 β -HSD 1 preferentially in adipose tissue occurs similarly in human obesity. Rodent experiments demonstrate that orally-administered selective inhibitors of 11 β -HSD 1 ameliorate diabetes and arteriosclerosis. These findings offer us the potential for novel therapeutic options in human metabolic diseases. *Ryukyu Med. J., 29(1,2)15~22, 2010*

Key words: obesity, adipose tissue, leptin, AMPK, type 4 melanocortin receptor (MC 4 R), glucocorticoid, 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1

はじめに

脂肪組織が担う臓器間ネットワークは肥満症の病態解明・創薬の鍵を握る。肥満を伴う2型糖尿病に対する過剰なインスリン療法、過剰なインスリン分泌刺激剤の投与の問題点として、肥満の助長や脂肪肝の増悪に代表される非脂肪組織に対する脂肪蓄積の問題点がクローズアップされており、肥満外科手術による強制的減量が予想以上に優れた糖尿病改善効果をもたらすことと合わせ、肥満症克服の根本は食欲の制御にある¹⁾。肥満に伴う高インスリン血症は減量困難性をもたらし、消化管からの脂質吸収や肝臓における脂質合成を促進し、腎臓からのナトリウム再吸収を高め、血圧上昇をもたらすなど、組織特異的、作用特異的にインスリン抵抗性とインスリン作用過剰がまだら模様のように混在する複雑な病態を形成する(図1)²⁾。

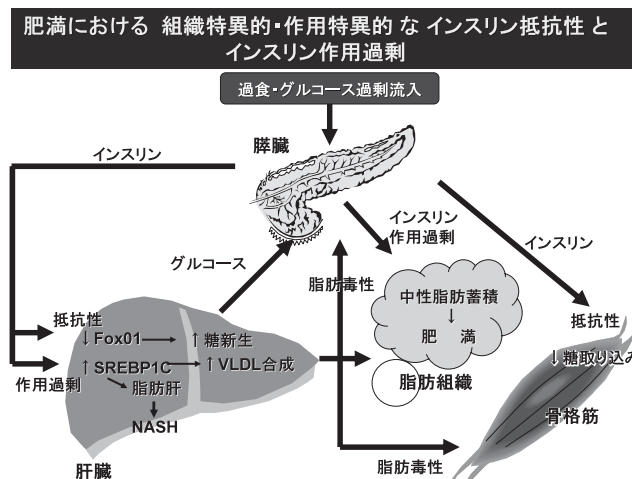


Fig. 1 肥満における組織特異的・作用特異的なインスリン抵抗性とインスリン作用過剰。

エネルギーの出納バランスが成立する適正な摂取カロリーから僅かに1%オーバーする過食を30年間続けると平均27kgの体重増加をもたらす³⁾。野生動物の場合、消化管、膵臓、肝臓、脂肪組織で感知された末梢組織の栄養情報はホルモン(アディポカイン)や自律神経系を介して視床下部に到達し、体重・食欲を精妙に調節している。一方、大脳皮質から視床下部への投射が大きいヒトの場合は視覚情報、雰囲気、過去の体験記憶が食行動に大きく影響し、人工的に作り出された高脂肪食の旨味は食欲感知機構を破綻させる。

本総説では肥満症の分子メカニズムに関する最近の進歩を私達の研究成果を交えて御紹介する。

脂肪細胞が“脳と会話”し、体重を調節する新しいメカニズム：脂肪細胞ホルモン、レプチンが担うエネルギー・ホメオスタシス

レプチンはアディポカインと総称される脂肪細胞由来分泌因子のプロトタイプであり、脂肪細胞の肥大化に伴って分泌量が増加し、血中レプチン濃度は体脂肪量を鋭敏に反映する。レプチンの主な作用点は視床下部に発現する受容体であり、食欲の制御、交感神経活動性の上昇を介する熱産生、褐色脂肪組織や骨格筋における糖利用、脂肪酸燃焼の促進をもたらす⁴⁾。肥満状態ではレプチンの作用不全が生じており、血中レプチン濃度が上昇するにもかかわらず濃度に見合ったレプチン作用が発揮されない(レプチン抵抗性)。レプチンが受容体に結合したのち、STAT3, PI3キナーゼ, AMPキナーゼなどを介した複雑な食欲調節シグナルが伝達されるが、高脂肪食は受容体以降のレプチンシグナル伝達経路を可逆的に障害する^{3,4)}。

レプチンは間脳・下垂体機能の調節にも深く関与しており、血中レプチン濃度が極度に低下する絶食・飢餓状態では甲状腺ホルモン、成長ホルモン、性ホルモンの分泌が抑制され、“ストレスホルモン”である副腎皮質ホルモンの分泌が著しく増加する。飢餓との戦いであった進化過程におけるレプチンの本来の役割はこのような神経内分泌調節であったと考えられている。食物が欠乏し、生き残りを賭けた危機的状态では余計なエネルギー消費を抑え(甲状腺機能の抑制)、成長を止め(成長ホルモン, IGF 1の抑制)、種族保存も切り捨て(性ホルモンの抑制)、ストレス軸として機能するCRF, ACTH, コルチゾル系を活性化する必要がある。痩せすぎた女性に観察される無月経に対して欠乏したレプチンを補充すると月経サイクルが回復する。海外では視床下部性無月経に対する治療薬としてレプチンを応用する試みが進んでいる⁵⁾。

視床下部メラノコルチンシグナルを標的とする新しい肥満治療戦略

レプチンの持つ糖・脂質代謝活性化作用は体重減少効果とは独立したものであり、*ob/ob*マウス(遺伝的レプチン欠損マウス)やAZIP-F1マウス(脂肪萎縮症モデルマウス)などの“レプチン欠乏動物”やレプチンを欠損するヒトに対するレプチン補充によって糖・脂質代謝異常、インスリン抵抗性、脂肪肝が速やかに改善する。この知見はヒト脂肪萎縮症の代謝改善治療に応用されており、安全で優れた治療成績が蓄積されている⁶⁾。

レプチンは視床下部の受容体に結合したのち、交感神経を經由して骨格筋AMPキナーゼを活性化させ、脂肪酸酸化を促進し、“異所性脂肪蓄積”である骨格筋内の脂質を燃焼させ、“脂肪毒性”を軽減する。近年、肥

満症悪化の要因として、皮下脂肪組織を十分に蓄えられない体質（遺伝的背景）が内臓脂肪や骨格筋、肝臓、膵臓、心臓、血管壁などの“非脂肪組織”に過剰な脂質蓄積（ectopic lipid overload）をもたらし、“異所性脂肪蓄積”が個々の臓器の機能障害を招来するという概念（lipocentric concept）が注目されている⁷⁾。メラノコルチン4型受容体(MC4R)は視床下部室傍核(PVN)に高発現し、受容体に結合したレプチンによって誘導される MSHをリガンドとすることにより、レプチンによる摂食抑制作用の情報伝達における中心的役割を果たす²⁻⁴⁾。レプチン過剰発現トランスジェニックマウス(LepTg)の解析から、骨格筋 AMPK 活性が視床下部におけるレプチン感受性を鋭敏に反映することが明らかになっている⁸⁾。通常食で飼育する限り、LepTg は脂肪組織量の著しい減少、交感神経活動性の亢進、正常マウス以上の優れた耐糖能とインスリン感受性を示すが、ひとたび高脂肪食で飼育すると急速にレプチン抵抗性が誘導され、野生型同胞以上に肥満する。一方、高脂肪食で肥満させた LepTg を通常食に戻して飼育すると野生型同胞よりも速やかに肥満や糖脂質代謝異常が改善される⁸⁾ (図2)。

高脂肪食によって誘導されるレプチン抵抗性のメカニズムにアプローチするため、高脂肪食負荷 LepTg や agouti マウス（メラノコルチン受容体アンタゴニストとして作用する agouti 蛋白が全身性に過剰発現する遺伝性肥満マウスで MC1R の阻害効果によって黄色体毛を呈する）に対する MC4R アゴニスト(MT-II)、MC4R アンタゴニスト(SHU 9119)の脳室内投与を行い、骨格筋 AMPK 活性の変化を解析した。まず、野生型マウスに MC4R アゴニスト(MT-II)を脳室内投与し、骨格筋における AMPK 活性を検討した結果、MT-II はレプチンに匹敵する AMPK 活性の上昇をもたらし、

その上昇度は通常食で飼育された LepTg 骨格筋で観察される AMPK 活性と同等であった。一方、MC4R アンタゴニスト(SHU 9119)の脳室内投与ではレプチンによって誘導されるはずの骨格筋 AMPK や標的酵素である アセチル CoA カルボキシラーゼ (ACC)の活性化が遮断され、交感神経を介する骨格筋 AMPK 活性化作用が視床下部メラノコルチン系に依存することがわかった。この仮説を遺伝的モデルマウスで検証するため、6週齢 agouti (KKAy) マウス(この段階では未だ肥満は発症しておらず、血糖値も対照 KK マウスと変わらない)に対してレプチンを脳室内投与して骨格筋 AMPK 活性を解析したところ、SHU 9119投与の場合と同様、AMPK 活性の上昇は観察されなかった。高脂肪食負荷 LepTg に対して同様の実験を行ったところ、レプチンの脳室内投与では観察されなかった骨格筋 AMPK の活性化は MTII の投与によって通常食飼育 LepTg で観察されるレベルにまで回復し、急速な体重減少や糖脂質代謝の改善が認められた (図3)⁹⁾。以上の結果からMC4R シグナルの活性化は高脂肪食によるレプチン抵抗性を解除して摂食量を抑制するとともに、減弱した骨格筋 AMPK 活性を回復させることが明らかとなった。高脂肪食によるレプチン抵抗性や脂肪毒性の原因が MC4R シグナルより上位のシグナル伝達障害である可能性を示すものであり、肥満症治療のターゲットとしての視床下部メラノコルチンシグナルの重要性が注目された (図4)。

高脂肪食飼育でレプチン抵抗性が誘導されたマウスの視床下部では MC4R の発現が著明に増加していることが報告されており、肥満個体は MC4R アゴニストが効きやすい状態にある¹⁰⁾。一方、G 蛋白共役型受容体である MC4R のシグナルはリガンドによる脱感作を受けるため¹¹⁾、間欠的投与など 投与モードの最適化を含めた安全で有効な低分子 MC4R アゴニストの創薬

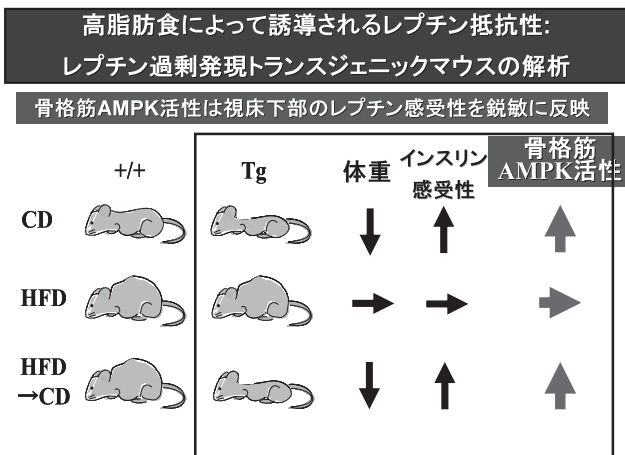


Fig. 2 高脂肪食は可逆的なレプチン作用不全（レプチン抵抗性）を惹起する。

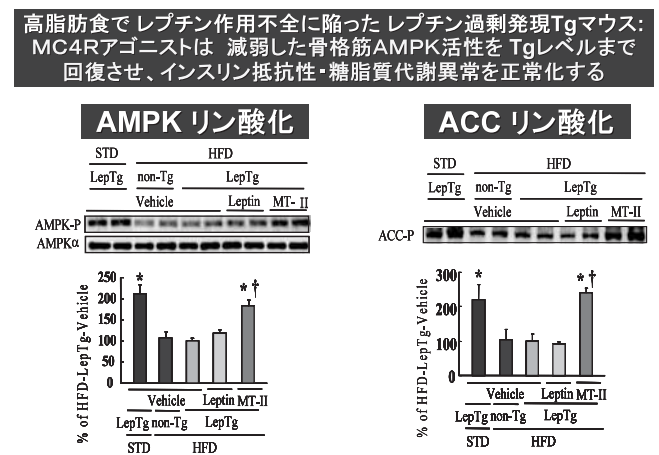


Fig. 3 レプチン受容体シグナルの下流に位置する4型メラノコルチン受容体シグナルを薬剤で活性化することによりレプチン抵抗性が解除できる。

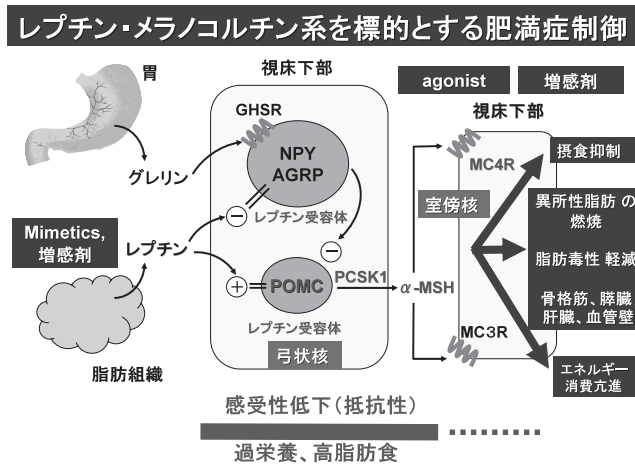


Fig. 4 レプチン・メラノコルチン系を標的とする肥満制御のコンセプト。

が期待される。最近の研究では肥満における視床下部小胞体ストレスの亢進とレプチン抵抗性の関連性が報告されている¹²⁾。世界的規模で深刻化している肥満症の増加に対して、ライフスタイルの改善対策はもとより、レプチン抵抗性の分子機構の全体像が明らかになり、レプチンセンシタイザーやレプチン受容体作動薬など、視床下部メラノコルチン系を標的とする新しい範疇の肥満症治療薬の創薬・臨床応用が期待される。

肥満の脂肪組織におけるグルココルチコイド作用過剰：アディポステロイドの概念

肥満症の種々の病態における“組織特異的な細胞内グルココルチコイド活性化”の意義が注目されている。細胞内グルココルチコイド活性化を担う酵素、 11β -HSD 1の活性や発現レベルは肥満の脂肪組織において“組織特異的に”上昇し、インスリン抵抗性指標を含む種々の代謝パラメーターと強い相関を示す。脂肪細胞(脂肪組織)の 11β -HSD 1発現は脂肪細胞分化・脂肪細胞機能のマスター遺伝子(転写因子)、PPAR γ によって強力に抑制され、 11β -HSD 1はチアゾリジン誘導体もたらす糖脂質代謝改善効果や脂肪組織機能異常の改善効果の一翼を担う分子である¹³⁾。 11β -HSD 1は過栄養やストレスによって誘導され、ストレス依存性肥満や肥満脂肪組織の炎症・酸化ストレスにも関与している。海外の複数の臨床試験からインスリン抵抗性や糖脂質代謝異常を改善する 11β -HSD 1阻害剤の候補化合物が報告されており、肥満症治療の次世代の創薬標的として期待を集めている。私達のグループは肥満脂肪組織における 11β -HSD 1活性化に起因する脂肪組織機能異常を“アディポステロイド”として概念化し、その臨床的意義を検討した。

血中コルチゾル濃度は視床下部-下垂体-副腎軸によって制御されるが、個々の細胞における局所のコルチゾル

の作用強度は細胞内グルココルチコイド活性化酵素、 11β -HSD 1と不活性化酵素、 11β -HSD 2のバランスによって精妙にコントロールされている¹³⁾。多くの細胞では 11β -HSD 1と 11β -HSD 2が共存するが、 11β -HSD 1は特に肝臓や脂肪組織、海馬をはじめとする中枢神経系、骨格筋などに高発現し、 11β -HSD 2はミネラルコルチコイド標的細胞である腎尿細管上皮、大腸、汗腺、胎盤などに高発現する。 11β -HSD 1、 11β -HSD 2はグルココルチコイド受容体(GR)のpre-receptor gatewayとして機能し、細胞レベルのグルココルチコイド作用強度を微調節している。 11β -HSD 2の遺伝的欠損あるいは薬剤による 11β -HSD 2抑制の結果、不活性化されなかったグルココルチコイドが腎集合管におけるミネラルコルチコイド受容体(MR)を占拠し、アルドステロン症と類似の症候を引き起こす。この病態はSyndrome of Apparent Mineralocorticoid Excess (AME)として知られている。

肥満脂肪組織における 11β -HSD 1の病態生理学的意義

メタボリックシンドロームに代表されるような内臓脂肪型肥満と関連する代謝異常は蓄積した内臓脂肪量そのものよりも内臓脂肪組織の機能異常の程度が鍵を握る¹⁴⁾。非肥満時の内臓脂肪組織の脂肪細胞サイズは皮下脂肪組織に比べて小さく、脂肪組織容積あたりの細胞数も少ないが、過栄養下には内臓脂肪組織の脂肪細胞のほうが肥大しやすく、機能異常を起こしやすい¹⁵⁾。 11β -HSD 1の発現レベルは皮下脂肪組織よりも内臓脂肪組織で高く、肥満状態ではその差が顕著になる。 11β -HSD 1は内臓脂肪組織と皮下脂肪組織における生物学的特性の違いを読み解くヒントを与える分子であり、同時に、脂肪細胞の分化・脂肪細胞の機能に決定的役割を果たすグルココルチコイドとPPAR γ 作用の交差点に位置する分子としても重要である¹⁵⁾(図5)。

脂肪組織で 11β -HSD 1を過剰発現するトランスジェニックマウスは内臓脂肪蓄積の感受性が高く、インスリン抵抗性、脂質代謝異常、高血圧、脂肪肝を伴う¹⁶⁻¹⁷⁾。全身の脂肪組織で 11β -HSD 1が同程度に過剰発現する際、内臓脂肪が優先的に蓄積する理由の一つには、グルココルチコイド受容体(GR)発現レベルが元来、皮下脂肪組織よりも内臓脂肪組織において優位であることが挙げられる。一方、 11β -HSD 1ノックアウトマウスはストレスや高脂肪食に対する肝糖新生関連酵素(PEPCKやG6Pase、これらはグルココルチコイド標的遺伝子でもある)の誘導が見られず、糖尿病発症に対して明らかな抵抗性を示し、高脂肪食負荷あるいは*ob/ob*マウスとの交配において内臓脂肪の蓄積が優先的に抑制される¹⁸⁾。さらに、脂肪組織特異的 11β -HSD 2トランスジェニックマウス(=擬似的な脂肪組織特異的 11β -HSD 1ノックア

**11β-HSD1の酵素活性や発現は
肥満マウスの脂肪組織で
著しく上昇している**

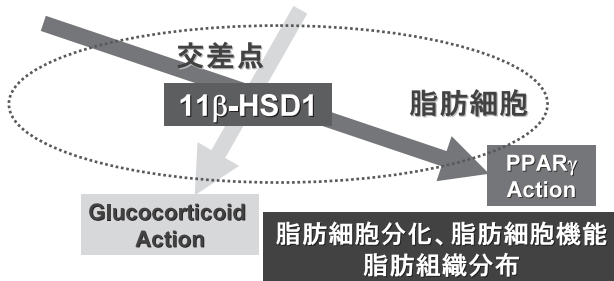


Fig. 5 脂肪細胞における酵素、11β-HSD 1は グルココルチコイド作用と転写因子 PPAR_γ 作用の交差点に位置するユニークな分子である。

ウツマウス) においても高脂肪食による糖脂質代謝の悪化を完全に免れることから 脂肪組織で11β-HSD 1を抑制することが肥満症治療に有効であることがわかった¹⁹⁾。また、京都大学において行った多数例のヒト脂肪組織の解析から、脂肪組織11β-HSD 1発現レベルが肥満マウスのみならず肥満者においても上昇していることが確かめられ、ウエスト周囲長、臍高レベル内臓脂肪面積、主要な脂質代謝指標やインスリン抵抗性指標と正の相関を示すことが明らかとなった^{20,21)} (図6)。

11β-HSD 1の活性化には補因子としての NADPH の供給が重要であり、NADPH を供給する酵素群として hexose 6-phosphate dehydrogenase (H 6 PD), ペントースリン酸経路 (PPP) 構成酵素の glucose-6-phosphate dehydrogenase, 6-phosphogluconate dehydrogenase (6 pGD), malic enzyme などが知られている。実際、H 6 PD ノックアウトマウスは11β-

HSD 1の活性が著明に減弱し、体脂肪量が低下する²²⁾。過栄養によるグルコースの細胞内過剰流入は H 6 PD を活性化し、ペントースリン酸経路から供給される NADPH と相俟って肥満脂肪組織における11β-HSD 1活性化の主要な要因となっている。

臨床的に ストレスが減量困難性を招来することが知られているが その分子機構には不明点が多い。最近、ストレスにตอบสนองして交感神経終末から分泌される NPY (神経ペプチドY)が脂肪組織に発現する NPY 2 型受容体 (NPY 2 R)の発現を増強し、NPY 2 Rを介してグルココルチコイド依存性に脂肪組織の蓄積を促進することが報告された。寒冷曝露や系統の異なるマウスとの雑居など、ストレスを与える飼育環境は高脂肪食による体重増加を増悪させ、脂肪組織11β-HSD 1活性や脂肪組織グルココルチコイド濃度を上昇させる²³⁾。グルココルチコイドは視床下部のみならず脂肪組織においても NPY・NPY 受容体発現を誘導し、脂肪蓄積や血管新生を促進する一方、脂肪分解を抑制し、ストレスによる肥満感受性を高める。

このように、脂肪組織11β-HSD 1は生活習慣病の要因である“過栄養”と“ストレス”によって暴走する。抗炎症を目指してステロイド薬を用いる場合、低用量から肥満や耐糖能異常が起こる例もあれば高用量を用いてもまったく代謝異常が起こらない症例もある。クッシング徴候の重症度も 血中コルチゾール濃度や尿中コルチゾール排泄量と必ずしも並行せず、グルココルチコイド過剰が全身にもたらすインパクトには大きな個体差が存在する。11β-HSD 1はグルココルチコイド作用の感受性・多様性に関わる分子と考えられ、過栄養・ストレス過剰・運動不足の環境下で 肥満症の増悪因子 となる。

11β-HSD 1をターゲットとする創薬展望

11β-HSD 1阻害剤が種々の肥満症モデルマウスの高血糖、インスリン抵抗性、脂質代謝異常を改善することが報告されており、第二相臨床試験が海外で進行している²⁴⁾。近年 報告された11β-HSD 1阻害剤はインスリン抵抗性や糖代謝の改善のみならず apoE ノックアウトマウスの動脈硬化病変に対する著明な改善効果を示している²⁵⁾。肥満の脂肪組織にはマクロファージが浸潤し、脂肪組織の慢性炎症に関与している。私達の研究から11β-HSD 1が活性化マクロファージからの炎症性サイトカイン、ケモカインの分泌を促進すること²⁶⁾、11β-HSD 1が“脂肪毒性”の分子基盤のひとつであるセラミドシグナルと相互作用すること²⁷⁾が明らかとなり、特定の細胞においては11β-HSD 1が酸化ストレスや炎症シグナルの増強に関与することがわかってきた。

炎症を抑制するグルココルチコイドを再活性化する役割を持つ11β-HSD 1の阻害剤が“抗炎症的”に働き、動脈硬化病変の改善 (プラークの退縮) をもたらすという

11β-HSD1 発現レベルと体格指数・レプチン濃度との相関

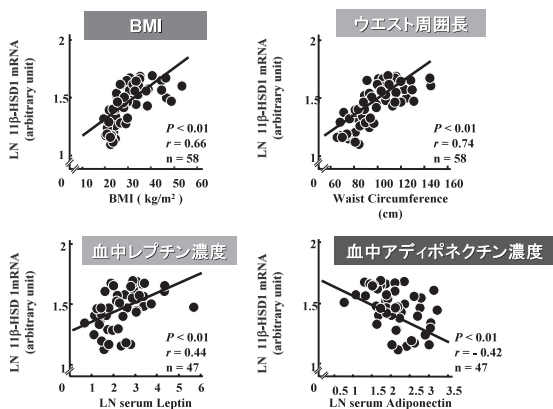


Fig. 6 11β-HSD 1活性はマウス、ラットのみならず、肥満のヒト脂肪組織においても組織特異的に上昇している。

結果は一見、矛盾のようにも感じられるが、クッシング症候群やステロイド剤内服患者ではむしろ動脈硬化が進展し、心血管イベントの頻度が有意に高い。脂肪細胞や血管構成細胞などの“非免疫、非上皮細胞”におけるグルココルチコイドの作用過剰はむしろ“炎症惹起的”に働いており、 11β -HSD 1シグナルは一種の組織ストレス応答として炎症・免疫担当細胞を呼び集める役割を担っていると考えられる²⁸⁾。細胞内グルココルチコイド活性化を反映する尿代謝マーカーの代謝病における新しい診断的意義^{29, 30)}や女性ホルモンによる脂肪細胞 11β -HSD 1抑制の新規メカニズム³¹⁾、分化初期の脂肪細胞の炎症シグナルにおける 11β -HSD 1の役割³²⁾も明らかとなってきた。肥満病態における組織特異的な細胞内グルココルチコイド活性化の意義がさらに解明され、組織特異性に優れた低分子 11β -HSD 1阻害剤が次世代の肥満症治療薬として臨床応用されることが期待される^{33,34)} (図7)。

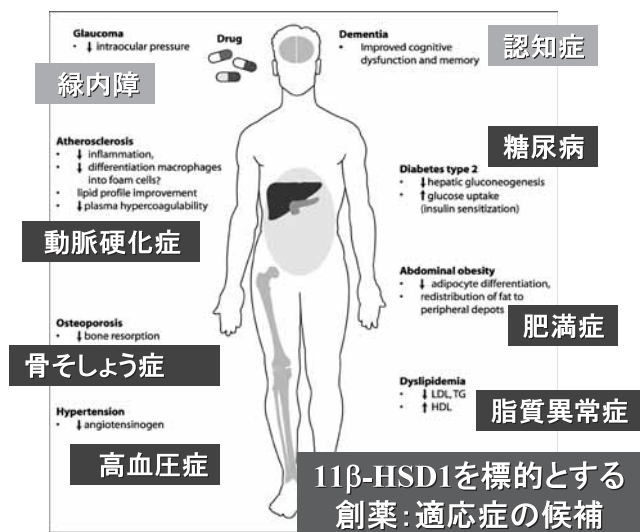


Fig. 7 11β -HSD 1を標的とする創薬：適応疾患の候補。

おわりに

沖縄県は現在、日本の中で最も肥満が進行している地域であり、2004年の段階でBMI 25以上の肥満男性の割合は47%にも達しており、第二位の北海道(35%)と比較しても著しく突出している。人類が誕生してから今日までの歴史を一年に置き換えたカレンダーの中で“飽食の時代”は最近の僅か3分間の出来事と言われる。人類の祖先は繰り返す寒冷と飢餓という過酷な環境をサバイブするため“食べ物 that 得られたときに出来る限りエネルギーを蓄え、逃さない仕組み”が何重にも張り巡らされてきたと考えられる。生命の知恵の結晶でもあるこのような“省エネ体質”が皮肉なことに今日の飽食・運動不足・ストレス過剰社会では肥満症発症の基盤となっ

ている。脂肪細胞科学、脳科学の目覚ましい進歩によって食やライフスタイル、気候変動が体重調節や糖代謝調節に与えるインパクトが分子病態として詳しく解き明かされ、その成果が健康長寿の復興に結実することを確信している。

文献

- 1) Unger RH: Reinventing Type 2 Diabetes. Pathogenesis, Treatment, and Prevention. JAMA 299:1185-1187, 2008.
- 2) Masuzaki H, T. Tanaka, K. Ebihara, K. Hosoda, K. Nakao. Hypothalamic Melanocortin Signaling and Leptin Resistance - Perspective of Therapeutic Application for Obesity-Diabetes Syndrome- Peptides 30:1383-1386, 2009.
- 3) Flier JS, Maratos-Flier E: What Fuels Fat? Scientific American 297:46-57, 2007.
- 4) Schwartz MW et al. Central nervous system control of food intake. Nature 404:661-671, 2000.
- 5) Chen JL et al. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. Proc Natl Acad Sci USA 103:8341, 2006.
- 6) Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, Masuzaki H, Miyanaga F, Kobayashi N, Tanaka T, Chusho H, Miyazawa T, Hayashi T, Hosoda K, Ogawa Y, Depaoli AM, Fukushima M, Nakao K. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 92, 532-541, 2007.
- 7) Wang M-Y et al. Adipogenic capacity and the susceptibility to type 2 diabetes and metabolic syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 105:6139-6144, 2008.
- 8) Tanaka T, Hidaka S, Masuzaki H, Yasue S, Minokoshi Y, Ebihara K, Chusho H, Ogawa Y, Toyoda T, Sato K, Miyanaga F, Fujimoto M, Tomita T, Kusakabe T, Kobayashi N, Tanioka H, Hayashi T, Hosoda K, Yoshimatsu H, Sakata T, Nakao k. Skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation parallels metabolic phenotype in leptin transgenic mice under dietary modification. Diabetes 54:2365-2374, 2005.
- 9) Tanaka T, Masuzaki H, Yasue S, Ebihara K,

- Shiuchi T, Ishii T, Arai N, Hirata M, Yamamoto H, Hayashi T, Hosoda K, Minokoshi, Nakao K. Central melanocortin signaling restores skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation in mice fed a high fat diet. *Cell Metab* 5:395-402, 2007.
- 10) Enriori PJ et al. Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. *Cell Metabolism* 5:181-194, 2007.
- 11) Shinyama H, Masuzaki H, Fang H, Flier JS. Regulation of melanocortin-4 receptor signaling: Agonist-mediated desensitization and internalization. *Endocrinology* 144:1301-1314, 2003.
- 12) Ozcan L, Ergin AS, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D, Myers Jr MG, Ozcan U. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metabolism* 9:35-51, 2009.
- 13) Masuzaki H, Flier JS. Tissue-specific glucocorticoid reactivating enzyme, 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 1(11 β -HSD 1) - A promising drug target for the treatment of the Metabolic Syndrome - *Curr Drug Targets Immune Endocrinol Metab Disord* 3:249-256, 2003.
- 14) Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3:35-42, 2006.
- 15) Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 49: 883-888, 2000.
- 16) Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 294: 2166-2170, 2001.
- 17) Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ et al. Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J Clin Invest* 112: 83-90, 2003.
- 18) Morton NM, Paterson J, Masuzaki H et al. Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11-hydroxysteroid dehydrogenase type-1 deficient mice. *Diabetes* 53: 931-938, 2004.
- 19) Kershaw EE, Morton NM, Dhillon H et al. Adipocyte-specific glucocorticoid inactivation protects against diet-induced obesity. *Diabetes* 54:1023-1031, 2005.
- 20) S. Yasue, H. Masuzaki, S. Okada, T. Ishii, C. Kozuka, T. Tanaka, J. Fujikura, K. Ebihara, K. Hosoda, A. Katsurada, N. Ohashi, M. Urushihara, H. Kobori, N. Morimoto, T. Kawazoe, M. Naitoh, M. Okada, H. Sakaue, S. Suzuki, K. Nakao Adipose Tissue-Specific Dysregulation of Angiotensinogen in Obese Humans and Mice - Impact of Nutritional Status and Adipocyte Hypertrophy - *Am J Hypertens* 23:425-431, 2010.
- 21) S. Okada, C. Kozuka, H. Masuzaki, S. Yasue, T. Ishii-Yonemoto, T. Tanaka, Y. Yamamoto, M. Noguchi, T. Kusakabe, T. Tomita, J. Fujikura, K. Ebihara, K. Hosoda, H. Sakaue, H. Kobori, M. Ham, YS. Lee, JB. Kim, Y. Saito, K. Nakao Adipose Tissue-Specific Dysregulation of Angiotensinogen by Oxidative Stress in Obesity. *Metabolism* in press, 2010.
- 22) Bujalska IJ, Hewitt KN, Hauton D et al. Lack of hexose-6-phosphate dehydrogenase impairs lipid mobilization from mouse adipose tissue. *Endocrinology* 149:2584-2591, 2008.
- 23) Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nature Med* 13:803-811, 2007.
- 24) Hele C and Wang M. Development of 11 β -HSD 1 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Mini-Reviews in Medical Chemistry* 8:702-710, 2008.
- 25) Hermanowski-Vosatka A, Balkovec JM, Cheng K et al. 11 β -HSD 1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice. *J Exp Med* 202:517-527, 2005.
- 26) T. Ishii, H. Masuzaki, T. Tanaka, N. Arai, S. Yasue, N. Kobayashi, M. Noguchi, J. Fujikura, K. Ebihara, K. Hosoda, K. Nakao. Augmentation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in LPS-activated J 774.1 macrophages - Role of 11 β -HSD 1 in pro-inflammatory properties in macrophages-FEBS Lett 581:349-354, 2007.
- 27) N. Arai, H. Masuzaki, T. Tanaka, T. Ishii, S. Yasue, N. Kobayashi, T. Tomita, M. Noguchi, T. Kusakabe, H. Tanioka, H. Hige, F.

- Miyanaga, J. Fujikura, K. Ebihara, M. Hirata, K. Hosoda, H. Sawai, Y. Minokoshi, K. Nakao. Ceramide and AMP-activated Protein Kinase are Two Novel Regulators of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Expression and Activity in Cultured Preadipocytes. *Endocrinology* 148:5268-5277, 2007.
- 28) Chapman KE, Seckl JR. 11 beta-HSD 1, inflammation, metabolic disease and age-related cognitive (dys)function. *Neurochem Res* 33:624-636, 2008.
- 29) H. Arai, N. Kobayashi, Y. Nakatsuru, H. Masuzaki, T. Nanbu, K. Takaya, Y. Yamanaka, E. Kondo, G. Yamada, T. Fujii, M. Miura, Y. Komatsu, N. Kanamoto, H. Ariyasu, K. Moriyama, A. Yasoda, K. Nakao. A Case of Cortisol Producing Adrenal Adenoma without Phenotype of Cushing's Syndrome due to Impaired 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1 Activity. *Endocrine J* 54:709-715, 2008.
- 30) N. Kobayashi, H. Masuzaki, T. Tanaka, S. Yasue, T. Ishii, N. Arai, T. Tomita, T. Miyawaki, T. Komeda, Y. Fukuda, N. Satoh, T. Kusakabe, M. Noguchi, J. Fujikura, F. Miyanaga, K. Ebihara, M. Hirata, K. Hosoda, H. Miyata, TS. Sato, K. Nakao. Index of Systemic Balance of End Products of Glucocorticoid Metabolism in Fresh Urine from Humans: Its Potential Usefulness in the Evaluation of Obesity-Related Diseases. *Obes Res Clin Pract* 3:53-63, 2009.
- 31) N. Tagawa, R. Yuda, S. Kubota, M. Wakabayashi, Y. Yamaguchi, N. Mori, E. Minamitani, H. Masuzaki, Y. Kobayashi. 17 -Estradiol inhibits 11 -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in rodent adipocytes. *J Endocrinol* 202:131-139, 2009.
- 32) Ishii-Yonemoto, H. Masuzaki, S. Yasue, S. Okada, C. Kozuka, T. Tanaka, M. Noguchi, T. Tomita, J. Fujikura, Y. Yamamoto, K. Ebihara, K. Hosoda, K. Nakao. Glucocorticoid Reamplification within Cells Intensifies NF B and MAPK Signaling and Reinforces Inflammation in Activated Preadipocytes. *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* 298:E 930-E 940, 2010.
- 33) S. Nakano, Y. Inada, H. Masuzaki, T. Tanaka, S. Yasue, T. Ishii, N. Arai, K. Ebihara, K. Hosoda, K. Maruyama, Y. Yamazaki, N. Shibata, K. Nakao. Bezafibrate regulates the expression and enzyme activity of 11 -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in murine adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* 292:E 1213-E 1222, 2007.
- 34) Miyamoto, H. Morisaki, I. Yamanaka, Y. Kokubo, H. Masuzaki, H. Tomoike, Y. Yoshimasa, K. Nakao, T. Morisaki. Association Study of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Gene Polymorphisms and Metabolic Syndrome in Urban Japanese Cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 85:132-138, 2009.