

片桐 秀樹 博士
略歴と研究業績

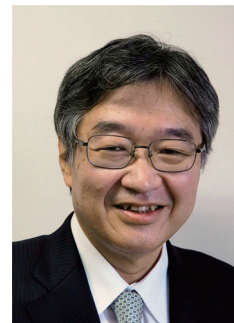
2025 年 11 月

公益財団法人 武田科学振興財団

かたぎり ひでき
片桐 秀樹 博士 略歴

学歴・職歴

1987 年 3 月 東京大学医学部医学科 卒業
1987 年 6 月 東京大学医学部附属病院 内科研修医
1988 年 6 月 東芝中央病院 内科研修医
1989 年 6 月 朝日生命成人病研究所附属丸の内病院 勤務
1990 年 7 月 東京大学医学部附属病院第三内科 医員
2001 年 9 月 東北大学医学部附属病院糖尿病代謝科 医員
2001 年 12 月 東北大学医学部附属病院糖尿病代謝科 助手
2003 年 1 月 東北大学大学院医学系研究科創生応用医学研究センター 教授
2013 年 4 月 東北大学医学部附属病院糖尿病代謝科
(2023 年 4 月より糖尿病代謝・内分泌内科) 科長
2013 年 5 月 東北大学大学院医学系研究科 糖尿病代謝内科学分野
(2024 年より糖尿病代謝・内分泌内科学分野) 教授(現在に至る)



その他役職

2004 年 10 月 東北大学 21 世紀 COE プログラム CRESCENDO サブリーダー
2010 年 12 月 東北大学グローバル COE プログラム Network Medicine 創生拠点
サブリーダー
2012 年 8 月 科学技術振興機構(2015 年 AMED へ移管) 恒常性 CREST 研究代表
2015 年 4 月 東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻長
2017 年 4 月 東北大学大学院医学系研究科 副研究科長
2017 年 10 月 日本医療研究開発機構(AMED)「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」
個体・臓器老化研究拠点 拠点長
2020 年 4 月 東北大学大学院医学系研究科 創生応用医学研究センター長(現在に至る)
2020 年 12 月 内閣府「ムーンショット型研究開発事業」ムーンショット目標 2
「恒常性の理解と制御による糖尿病および併発疾患の克服」
プロジェクトマネージャー(現在に至る)
2025 年 4 月 東北大学 副理事(現在に至る)
2025 年 4 月 東北大学 SiRIUS(医学イノベーション研究所) 所長(現在に至る)
2025 年 6 月 日本医療研究開発機構(AMED) 疾患領域コーディネーター(現在に至る)

受賞歴

1994 年 日本内科学会研究奨励賞
2006 年 日本学術振興会賞
2007 年 日本糖尿病学会賞(リリー賞)
2007 年 日本内分泌学会研究奨励賞
2007 年 日本医師会医学研究助成費(医学研究奨励賞)
2014 年 文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門)
2020 年 日本糖尿病学会賞(ハーゲドーン賞)
2024 年 日本肥満学会賞

片桐 秀樹 博士 研究略歴

1. インスリン分泌・作用の研究

片桐秀樹博士は、1987 年東京大学医学部医学科を卒業、臨床研修を経て、東京大学医学部第三内科の岡芳知博士の主宰する糖尿病研究グループに入局した。糖輸送担体の構造と機能の解明のテーマ (JBC 1991, 1992 など) で研究を開始し、浅野知一郎博士らから分子生物学的手法を含む基本的研究手技の指導を受けた。続いて、糖代謝恒常性を維持する機序を解明すべく、膵 β 細胞からの糖応答性インスリン分泌、脂肪細胞でのインスリン応答性糖取り込みの分子機構の解明を進めた。糖応答性インスリン分泌については、自らの外来通院患者の中からグルコキナーゼ遺伝子異常 (Lancet 1992)、ミトコンドリア遺伝子異常の本邦第一例の患者 (Lancet 1993a) を見出し、詳細な代謝状態の解析 (Lancet 1993b、Diabetologia 1994) から、膵 β 細胞内の糖代謝の変化そのものがインスリン分泌につながるという代謝説のヒトでの実証や、糖尿病の病型分類の改訂にも貢献した。また、インスリン応答性糖取り込みについては、それまで遺伝子導入が困難とされていた培養脂肪細胞に対しアデノウィルスによる遺伝子導入法を適応し、PI3 キナーゼがインスリンによる糖取り込みの亢進に必要 (AJP 1997) かつ十分 (JBC 1996) であることを示すなど、シグナル伝達の研究を進めた。

2. 神経を介した臓器間ネットワークの発見と概念の構築

しかし、片桐博士は、これらインスリン分泌・作用のみでは、個体レベルでの糖代謝の動的恒常性全般を理解するには限界があると考えていた。そこで、2001 年に東北大学への異動にともない研究対象を個体全身とし、2003 年からは東北大学大学院医学系研究科に新設された創生応用医学研究センターの教授に着任し、個体レベルでの代謝調節メカニズムの研究を発展させた。脂肪組織で脱共役を亢進させると脳視床下部でのレプチンシグナルが亢進することを見出し、このメカニズムとして脂肪組織からの求心性神経シグナルを発見した (Cell Metab 2006) ことがきっかけとなり、神経を介した仕組みを「臓器を跨いだ代謝制御のメカニズム」の候補に加えて研究を進めた。続いて、肝での脂肪蓄積を増加させると基礎代謝亢進や白色・褐色脂肪組織などでの脂肪分解が促進されることを見出し、この肝臓-脂肪組織をつなぐメカニズムとして、「求心性迷走神経 - 中枢神経 - 遠心性交感神経」を介する臓器間ネットワーク機構を発見した (Science 2006)。また、膵 β 細胞増殖につながる臓器間神経ネットワークも発見し (Science 2008、3 で詳述)、これらの成果は、東北大学のグローバル COE プログラム「Network Medicine 創生拠点」の立ち上げにつながった。

続いて、このような臓器間ネットワークが普遍的な代謝制御に関わっているか、を明らかにするため、種々の代謝状況での検討を進めた。肝での糖代謝亢進が褐色脂肪組織での熱産生を抑制する臓器間ネットワーク機構 (Cell Metab 2012)、さらに、肝でのアミノ酸代謝亢進が白色脂肪組織での脂肪分解を惹起する臓器間ネットワーク機構 (Nat Commun 2015)、肝臓でのインスリンシグナル低下が脳でのレプチンシグナルを抑制する連関システム (Cell Rep 2023)、さらに最近は、肝臓の糖新生を制御する筋・脂肪組織の連関機構をも発見した (Nat Metab 2025)。これらの発見をもとに、『末梢臓器での代謝状態に関する情報が求心性神経を通じて随時脳へ伝えられ、液性因子シグナルも含めて脳において統御され、遠心性神経を介して末梢臓器に選択的に指令が伝達され、個

体レベルで代謝の動的恒常性が保たれている』という概念を構築した。このような臓器間ネットワークの概念は、代謝領域にとどまらず、今や医学・生命科学全般に広く浸透する考え方となっている。

一方で、血圧上昇 (Eur Heart J 2012)、高中性脂肪血症、高インスリン血症や肥満のなりやすさ自体にこれらの神経を介した臓器間ネットワークが関与することを示し、恒常性維持のみならず、メタボリックシンドロームの発症機序としての重要性も明らかとした。

3. 膵 β 細胞増殖につながる臓器間ネットワークのメカニズム解明とその制御

臓器間ネットワークの多様なシステムを解明する過程で、肝で ERK 経路を活性化させると膵 β 細胞が増殖するという顕著な現象を見出し、この肝と膵とを結ぶメカニズムとして、「求心性内臓神経 - 中枢神経 - 遠心性迷走神経」という、上記とは別の神経サブセットを介する機序を解明した (Science 2008)。糖尿病の根治治療につなげるべく、2012 年からの恒常性 CREST の研究代表として、また、臨床の教室を率いて、 β 細胞増量につながる詳細なメカニズムの解明を進めた。その結果、膵内では迷走神経節の約 70% が膵島に隣接して存在し、その節後ニューロンは選択的に膵島内へと投射し神経シグナルの膵島選択性が担保されていること、また、ニューロトランスミッターが複合的に β 細胞に作用して、 β 細胞内 FoxM1 経路を活性化させ細胞周期を回転させることを解明した (Nat Commun 2017)。神経だからこそ実現できる膵ランゲルハンス島内局所での複数のニューロトランスミッターの高濃度環境が、「終末分化した膵 β 細胞が増殖する」という特異な現象の基盤となっていることが明らかとなった。また、肝部分切除後早期の肝再生の際にも迷走神経 - 細胞内 FoxM1 の仕組みが関与していること (Nat Commun 2018) や増えすぎた β 細胞を減らす仕組み (Dev Cell 2023) も合わせ、環境の変化に応答して組織が量を変える仕組みを明らかとした。

これらを基盤として、2020 年からのムーンショット型研究開発において、糖尿病への治療応用を見据えた人為的制御研究を発展させている。まず、膵に投射する迷走神経を任意のタイミングで選択的刺激的システムを構築し、膵迷走神経刺激により β 細胞が量的に増加し機能的に亢進することを証明し、モデル動物の糖尿病発症抑制に成功した (Nat Biomed Eng 2024)。現在、本研究成果は、『ヒトの体内で膵 β 細胞を増量させる』ことを目指したヒトでの迷走神経刺激装置を活用した臨床的検討 (UMIN000045642) につながっている。

さらに、薬剤で β 細胞増殖につながる臓器間ネットワークを刺激する戦略の開発も進めている。このために、 β 細胞の増殖を同一のマウスでリアルタイム・経時的にモニターできるシステムを開発 (Nat Commun 2023) し、臓器間ネットワークを刺激して β 細胞を増殖させる化合物のスクリーニングを進めている。これらの取り組みは、『内在する仕組みを活用し、膵島というあるべき場所で自らの細胞を増殖させ、糖尿病を予防・根治する』という、全く新しい発想での治療法、糖尿病の根治療法の開発につながるものと期待されている。

以上、臓器間ネットワークの存在自体の着想から、その多くのシステムを発見して概念を構築、機序を解明し、実際にヒトでの応用の段階まで進めた一連の一貫した独創的な研究は、新たな学術領域を開拓し、生命科学全般での臓器連関研究の隆盛へとつながっている。

研究業績概要

「臓器間ネットワークによる個体レベルでの代謝制御機構の解明」

序

片桐秀樹博士は、これまで一貫して多臓器生物の個体レベルでの代謝恒常性を維持するメカニズムの解明の研究を進めている。糖尿病や肥満・動脈硬化などの代謝疾患の機序解明や治療法開発の視点をもちつつ世界でも類を見ない独創的な研究を発展させ、神経が仲介する臓器間ネットワークメカニズムを解明し、個体レベルでの代謝制御機構の概念を構築した。この領域での独壇場を築き、生命科学研究全体への波及効果も大きい。

1. インスリン分泌・作用の研究

片桐博士は、東京大学医学部第三内科の岡芳知博士の主宰する研究室で、糖輸送担体の構造と機能の解明に向けた研究を開始し、分子生物学的手法を学んだ（JBC 1991, 1992 など）。糖代謝の恒常性は、食事に応じたインスリンの分泌とインスリンの筋肉や脂肪組織での作用が中心をなし、その破綻が糖尿病を生じると考えられていることから、片桐博士は、膵β細胞からの糖応答性インスリン分泌、筋肉や脂肪細胞でのインスリン応答性糖取り込みの仕組みの分子機構の解明を進めた。

糖応答性インスリン分泌については、自らの外来通院患者の中からグルコキナーゼ遺伝子異常（Lancet 1992）、ミトコンドリア遺伝子異常（Lancet 1993a）の本邦第一例の患者を見出し、その詳細な代謝状態の解析（Lancet 1993b、Diabetologia 1994）から、膵β細胞内の糖代謝の変化そのものがインスリン分泌につながる（代謝説）のヒトでの証明や、糖尿病の病型分類の改訂に貢献した。また、インスリン応答性糖取り込みについては、斎藤泉博士の指導

を受け、それまで遺伝子導入が困難とされていた培養脂肪細胞に対しアデノウイルスによる遺伝子導入法を初めて適応し、PI3 キナーゼがインスリンによる糖取り込みの亢進に必要（AJP 1997）かつ十分（JBC 1996）であることを証明するなど、インスリン受容体の下流のシグナル伝達の分子機序の研究を進めた。

2. 神経を介した臓器間ネットワークの発見と概念の提唱

しかし、片桐博士は、これらインスリン分泌・作用のみでは、個体レベルでの糖代謝の動的恒常性全般を理解するには限界があると考えようになり、2001年に東北大学への異動にともない、研究対象を個体全身とした。この際、各臓器が連関して代謝を維持するメカニズムとして臓器間ネットワークの概念を想起し、その後の臓器連関研究のパイオニアとしての先駆的な成果につなげた。

まず、肝臓での脱共役の亢進（UCP1 発現）により、全身の脂肪燃焼が増加することを見出し（Diabetes 2005）、臓器間で協調して代謝が制御されていることを改めて認識し、このことがその後の臓器間ネットワーク研究を推進する糧となる。次に脂肪組織でも脱共役を亢進させると脳視床下部でのレプチンシグナルが影響を受け食事量が変化するという現象を見出した。このメカニズムを検討する過程で、神経が関与している可能性を想起し、新島旭博士の指導を仰ぎ、脂肪組織からの求心性神経シグナルによる機序を発見した（Cell Metab 2006）。この成果は、当時、アディポサイトカインという液性因子群を分泌することが明らかとなった脂肪組織が、神経シグナルをも発信して、エ

エネルギーの蓄積に応じた情報を脳に送っているという新しい仕組みを示すものものとして大きな注目を集めた。

次に、肝での脂肪蓄積の増加により、白色・褐色脂肪組織などでの基礎代謝亢進や脂肪分解が促進されることを見出し、この肝臓-脂肪組織をつなぐメカニズムとして、求心性迷走神経 - 中枢神経 - 遠心性交感神経を介する臓器間神経ネットワーク機構を発見し、その詳細を解明した (Science 2006)。(図1)

この発見は、あまりに斬新であったため、当初なかなか受け入れられなかったが、最終的に掲載された Science 誌では、“Metabolic Information Highway”として This Week in Science の欄に紹介された。これらの成果をもとに、『求心性神経を介して、末梢臓器からエネルギー代謝に関する情報が脳へと伝達されている』という新たな概念の提唱につなげた (Circ Res 2007、Pharmacol Ther 2008)。

3. 臓器間神経ネットワークの普遍性の証明と概念の構築

そこで、このような臓器間ネットワークが代謝制御に普遍的にかかわっているか、を明らかとするため、種々の代謝状況での検討を進め、さらに大きな発展につなげた。まず、膵β細胞増殖につながる臓器間神経ネットワークの発見 (Science 2008、後で詳述)、次に、肝における糖代謝亢進が褐色脂肪組織での熱産生を抑制することを発見し、その機序として、求心性迷走神経 - 中枢神経 - 遠心性交感神経を介する臓器間神経ネットワーク機構を解明した (Cell Metab 2012)。さらに、肝におけるアミノ酸代謝亢進が白色脂肪組織での脂肪分

解を抑制することを発見しその機序としても同様の神経サブセットを用いた臓器間ネットワーク機構が関与することを解明 (Nat Commun 2015) するなど、次々と自律神経系を介した臓器間の代謝情報のやり取りを見出した。これらの成果を総合し、『末梢臓器での代謝状態に関する情報が求心性神経を通じて随時・逐一脳へ伝えられ、液性因子シグナルも含めて脳において統御され、遠心性神経を介して末梢臓器に選択的に指令が伝達され臓器代謝が調節されることにより、個体レベルでの代謝が制御され動的恒常性が保たれている』という概念 (図2) を構築した。この臓器間ネットワークの概念は、代謝領域にとどまらず、今や医学生命科学全般に広く浸透する考え方となっている。

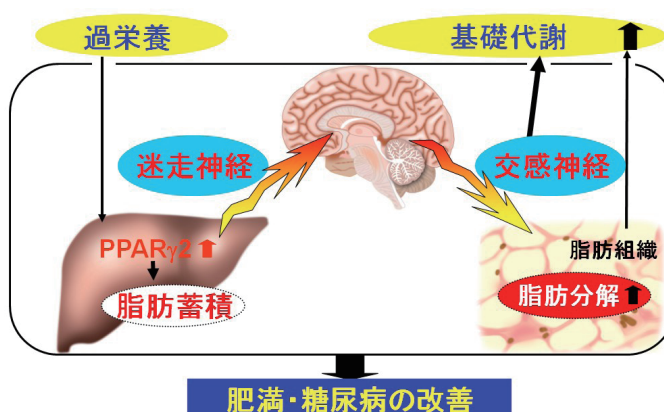


図1 肝脂肪蓄積から基礎代謝上昇・脂肪分解につながる臓器間神経ネットワーク

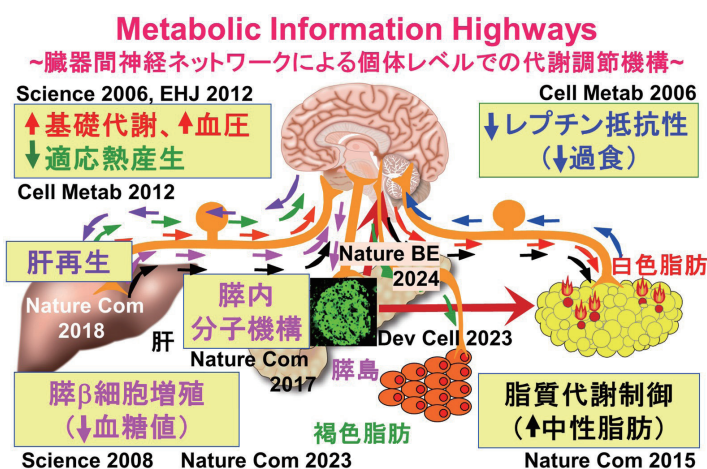


図2 片桐博士が見出した臓器間神経ネットワーク

神経以外にも、血中栄養素 (Circulation 2008)、炎症性サイトカイン (Diabetes 2011)、血管 (Circulation 2012)、microRNA (EBiomedicine 2017)、胆汁 (Gastroenterology 2017) などを介した臓器連関機序を報告した。さらに、肝臓でのインスリンシグナルと脳視床下部でのレプチンシグナルの連関システムを見出すとともに、この新規の臓器間 (肝 - 脳 - 脂肪組織)・シグナル間 (インスリン - レプチン) システムは、飢餓時に作動して、エネルギー消費を抑えて生命を維持するという、重要な生理的意義を有することを明らかとした (Cell Rep 2023)。門脈を介して直接腸管からの栄養素および、インスリンやグルカゴンが直接流入してくるといふ肝臓の解剖学的特徴、さらには、グリコーゲンや脂肪を蓄積することが可能な肝細胞の性質を活用し、『肝臓は各栄養素の急性・亜急性・慢性的な過剰・不足の状況を感知 (sense) し、各種神経シグナルや液性因子を放出して、常に脳に情報を送る (send)』という、肝臓の全く新しい役割を提唱するにいたった (Inflamm Regen 2023) (図 3)。

それに加え、肝脂肪蓄積による交感神経活性化は血圧を上昇させること (Eur Heart J 2012)、肝アミノ酸代謝亢進による血中脂肪分解抑制

は食後の血中中性脂肪を上昇させること (Nat Commun 2015)、肝 ERK 経路の活性化は高インスリン血症につながる (Science 2008)、さらに、肝糖代謝亢進は肥満につながる (Cell Metab 2012) から、これらの神経を介した臓器間ネットワークは、肥満の際のメタボリックシンドロームの主兆候 (高血圧・高中性脂肪血症・高インスリン血症) や肥満のなりやすさ自体にも関与することも解明し、神経を介した臓器間ネットワークの仕組みが様々な代謝制御や疾患発症に重要であることが明らかとなった。

4. 膵β細胞増殖につながる臓器間ネットワークのメカニズム解明

さらに特筆すべきは、肝で ERK 経路を活性化することで膵β細胞を増殖させるという顕著な現象を発見し、肝と膵とを結ぶメカニズムとして、「求心性内臓神経 - 中枢神経 - 遠心性迷走神経」という、上記とは別の神経ネットワークのサブセットを介する機序を解明したことが挙げられる (Science 2008)。片桐博士らは、この膵β細胞増殖という表現型から、糖尿病の根治治療につながる可能性を想起し、この臓器間ネットワークを深掘りして研究を発展

させた (図 4)。臓器連関の上流としては、肝での ERK 活性化の引き金は腸からの炎症性サイトカイン流入であること (JCI Insight 2025) を明らかとした。また、下流の膵内では、組織透明化の手法を導入し、迷走神経節の約 70% が膵島に隣接して存在し、これらの神経節からの二次ニューロンは選択的に膵島内へと投射することを明らかとし、膵島組織選択性の解剖学的基盤を示した。また、アセチルコリンと PACAP といったニューロトラン

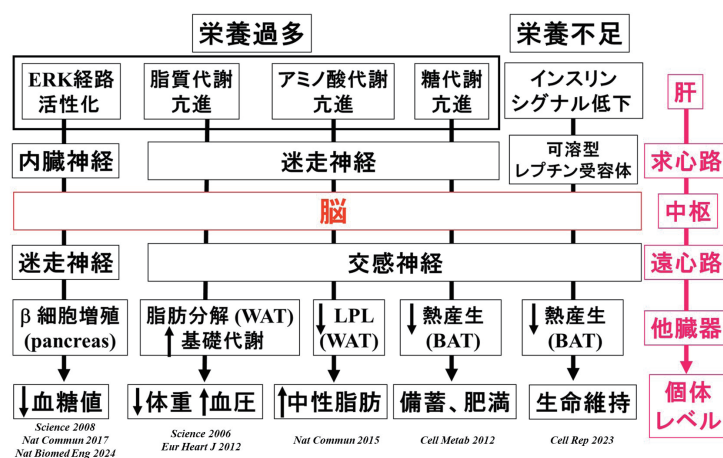


図3 肝が栄養状態を感知し発信して調節する個体代謝

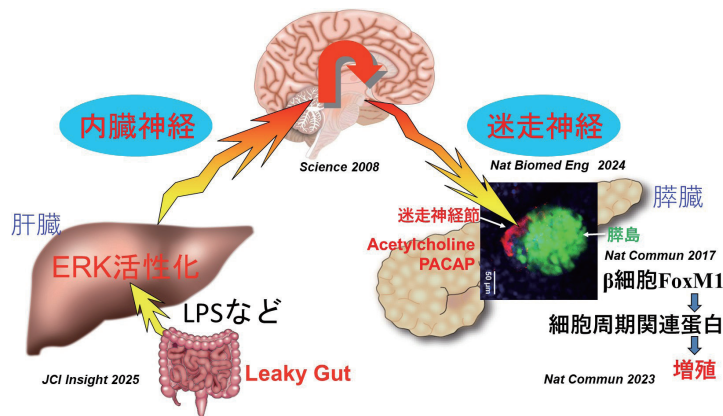


図4 膵β細胞増殖につながる肝臓からの臓器間神経ネットワークとその分子メカニズム

スミッターが複合的に膵β細胞に作用して、β細胞内 FoxM1 経路を活性化させ細胞周期を回転させるという分子機序を解明した (Nat Commun 2017) (図4)。この解剖学的分子学的メカニズムの解明は、神経だからこそ膵ランゲルハンス島内局所で複数のニューロトランスミッターの高濃度環境を実現でき、終末分化した膵β細胞が選択的に増殖するという特異な現象を起こす神経活用の意義解明につながった成果といえる。

加えて肝部分切除後の肝再生の際にも、同様の迷走神経刺激を介して肝細胞内の FoxM1 経路の活性化が重要であること、一方で、肝内ではマクロファージが迷走神経シグナルの直接の受け手であり、IL-6などの炎症性サイトカインが仲介しているという違いがあることも明らかとした (Nat Commun 2018)。このように、その組織の大きさに応じてシグナル伝達の様式が異なりつつも、迷走神経—実質細胞内 FoxM1 経路の連関は、組織再生の機序として複数の臓器で活用されているメカニズムであることが示された。また、膵ランゲルハンス島が大きくなり過ぎた場合、組織

内マクロファージがその縮小（適正化）に活用されている仕組みも解明し (Dev Cell 2023)、環境の変化にตอบสนองして膵β細胞が量を変える仕組みを明らかにした。

5. 膵β細胞増殖につながる臓器間ネットワークの人為的操作

さらに、片桐博士は、糖尿病への治療応用を見据え、実際に「迷走神経を活性化するだけで膵β細胞増殖を惹起できるか」という課題に挑んだ。

この目的のため、光遺伝学・化学・物理学を融合し、一臓器に投射する神経を選択的かつ任意のタイミングで刺激するシステムを新たに樹立した(図5)。この独自システムを用い、膵に投射する迷走神経を選択的刺激することで、膵β細胞が量的に増加し機能的に亢進することを見事に証明するとともに、モデル動物の糖尿病発症を抑制することに成功した (Nat Biomed Eng 2024)。このマウスでの成果を受け、迷走神経刺激装置を活用し、世界で初めて『ヒトの体内で膵β細胞を増量させる』ことを目指した検討が進んでいる (UMIN000045642)。

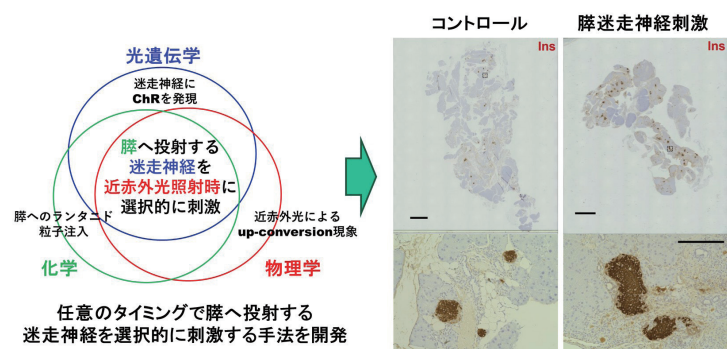


図5 膵に投射する迷走神経を間欠的に刺激することにより膵β細胞 (右図茶色：インスリン染色) の増量に成功

(Nat Biomed Eng 2024より改変)

6. 臨床研究成果

臓器間ネットワーク研究とは直接関係しないが、片桐博士は糖尿病・代謝・内分泌を専門とする内科を主宰し、診療現場で得られた知見を発信し続けている。たとえば、東日本大震災での被災地診療の経験をもとに被災後に血糖コントロールが悪化するのには内因性インスリン分泌能の少ない患者に集中していることを見出し (Diabetes Care 2014) このような患者への医療資源の重点的な配分の必要性を説いた。インスリン受容体抗体により生じる糖尿病が *Helicobacter pylori* の除菌で治癒した症例を見出し (Lancet 2009)、全国調査を行い (J Diabetes Invest 2020)、診断基準の策定につなげた (Endocr J 2022)。また、脂肪萎縮性糖尿病に対する SGLT2 阻害剤の有効例を報告し (Ann Internal Med 2017)、全国レジストリーの構築につなげている。薬剤知見の報告も数多い (Lancet Diabetes Endocrinol 2020, NEJM 2023 など)。さらに最近では、一般住民コホートデータを解析し、正常耐糖能であっても糖負荷後 1 時間血糖値が高値の場合、余命が短く心血管死や悪性腫瘍死が増えることを明らかにした (PNAS Nexus 2025)。このように、ヒトでの検討に関しても、臓器間ネットワーク研究同様、非常に独自性の高い成果が並ぶ。

7. 現状と今後展望

臓器間ネットワーク研究の今後の発展性としては、やはりまず臨床応用への方向性が期待される。上記、迷走神経刺激による膵β細胞増量の試みはヒトでの検討が開始されているのに加え、化合物 (薬剤) で臓器間ネットワークを刺激することで膵β細胞増殖につなげる戦略での研究も進んでいる。まずこの実現のためには、個体差を排除し簡便に膵β細胞の増殖を評価できるシステムが必要であると考え、片桐博士は、少量の血液から膵β細胞の増殖状況を

評価できるマウスシステムを独自に開発し、同一のマウスでリアルタイム・経時的に膵β細胞増殖モニターすることに成功した (Nat Commun 2023)。これを活用し、臓器間ネットワークを刺激して膵β細胞を増殖させる化合物のスクリーニングや候補剤の最適化に向けた取り組みが進行中である。これらは、『内在する仕組みを活用し、膵ランゲルハンス島というあるべき場所で自らの細胞を増殖させ、糖尿病を予防・根治する』という、全く新しい発想での治療法、糖尿病の根治療法の開発につながるものとして期待されている。

一方で、糖代謝恒常性に目を向けると、インスリン分泌などの高血糖抑制に加え、糖新生による低血糖予防も重要である。高血糖以上に、低血糖はより厳格に予防しなければならず、一時的にでも重篤な低血糖を生じると意識障害や場合によっては生命の危機に直結するため、糖新生制御メカニズムは即時的・予測的システムとしてとらえる必要がある (Diabet Int 2018)。しかし、これまではこのような理解での研究は進んでこなかった。最近、片桐博士は、筋や脂肪組織から肝への糖新生基質の流入が運動による急激なブドウ糖需要に応答するメカニズムであることを明らかにし、その制御により運動耐容能を亢進させることにも成功した (Nature Metabolism 2025)。この成果は、肝を中心とした筋・脂肪組織、場合によっては脳を含めた新たな臓器間ネットワークを提唱するものであり、さらなる研究の発展により糖代謝の動的恒常性を維持する仕組みのより詳細な解明につながるものと考えられる。

結語

これらの臓器間ネットワークの一連の発見は、当初は想定されていなかった臓器連関の概念を切り拓いた独創的・先駆的なものであり、現在の臓器連関の領域が隆盛となった基盤を

築いた成果と考えられる。さらに、臓器間ネットワークに関して東北大学グローバル COE「Network Medicine 創生拠点」、JST/AMEDでの「恒常性」領域のCREST、AMED 老化プロジェクト「個体・臓器老化研究拠点」などが立ち上がるなど、国の生命科学全体の研究の方向性にも影響を与えている。現在片桐博士は、臓器間ネットワークをテーマとしたムーンショット型研究開発目標2のプロジェクトマネージャーとして、糖尿病の克服に向けた研究プロジェクトを率いている。さらに、片桐博士は、

若手の physician scientist が PI として活躍できる研究所 SiRIUS の東北大学での設立に尽力し、初代所長として研究分野を問わず広く後進の育成に注力している。臓器間ネットワークの存在自体の着想から、その多くのシステムを発見して概念を構築、機序を解明し、実際にヒトでの応用の段階まで進めた長年にわたる一貫した独自性の高い研究を進める姿勢に裏打ちされた、後進の育成をも含めた将来への取り組みが、さらに大きく発展することが期待される。

主要論文 50 報

1. Oka Y, Asano T, Shibasaki Y, Lin JL, Tsukuda K, Katagiri H, Akanuma Y, Takaku F. C-terminal truncated glucose transporter is locked into an inward-facing form without transport activity, *Nature* 345, 550-3, 1990
2. Katagiri H, Asano T, Shibasaki Y, Lin JL, Tsukuda K, Ishihara H, Akanuma Y, Takaku F, Oka Y. Substitution of leucine for tryptophan 412 does not abolish cytochalasin B labeling but markedly decreases the intrinsic activity of GLUT1 glucose transporter. *Journal of Biological Chemistry* 266: 7769-73, 1991
3. Katagiri H, Asano T, Ishihara H, Tsukuda K, Lin JL, Inukai K, Kikuchi M, Yazaki Y, Oka Y. Replacement of intracellular C-terminal domain of GLUT1 glucose transporter with that of GLUT2 increases Vmax and Km of transport activity. *Journal of Biological Chemistry* 267: 22550-5, 1992
4. Katagiri H, Asano T, Ishihara H, Inukai K, Anai M, Miyazaki J, Tsukuda K, Kikuchi M, Yazaki Y, Oka Y. Nonsense mutation of glucokinase gene in late-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 340: 1316-7, 1992
5. Katagiri H, Asano T, Yamanouchi T, Yazaki Y, Oka Y. Glucokinase-defective NIDDM. *Lancet* 341: 961-2, 1993
6. Oka Y, Katagiri H, Yazaki Y, Murase T, Kobayashi T. Mitochondrial gene mutation in islet-cell-antibody-positive patients who were initially non-insulin-dependent diabetics. *Lancet* 342: 527-8, 1993
7. Katagiri H, Asano T, Ishihara H, Inukai K, Anai M, Yamanouchi T, Tsukuda K, Kikuchi M, Kitaoka H, Ohsawa N, Yazaki Y, Oka Y. Mitochondrial diabetes mellitus: prevalence and clinical characterization of diabetes due to mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) gene mutation in Japanese patients. *Diabetologia* 37: 504-10, 1994
8. Katagiri H, Terasaki J, Murata T, Ishihara H, Ogihara T, Inukai K, Fukushima Y, Anai M, Kikuchi M, Miyazaki J, Yazaki Y, Oka Y. A novel isoform of syntaxin-binding protein homologous to yeast Sec1 expressed ubiquitously in mammalian cells. *Journal of Biological Chemistry* 270, 4963-6, 1995
9. Katagiri H, Asano T, Ishihara H, Inukai K, Shibasaki Y, Kikuchi M, Yazaki Y, Oka Y. Overexpression of catalytic subunit p110alpha of phosphatidylinositol 3-kinase increases glucose transport activity with translocation of glucose transporters in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 271: 16987-90, 1996
10. Katagiri H, Asano T, Inukai K, Ogihara T, Ishihara H, Shibasaki Y, Murata T, Terasaki J, Kikuchi M, Yazaki Y, Oka Y. Roles of PI 3-kinase and Ras on insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes. *American Journal of Physiology* 272: E326-31, 1997
11. Miyazaki T, Katagiri H, Kanegae Y, Takayanagi H, Sawada Y, Yamamoto A, Pando MP, Asano T, Verma IM, Oda H, Nakamura K, Tanaka S. Reciprocal role of ERK and NF-kappaB pathways in survival and activation of osteoclasts, *Journal of Cell Biology* 148, 333-42, 2000
12. Ishigaki Y, Katagiri H, Yamada T, Ogihara T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Ishihara H, Shimosegawa T, Sakoda H, Asano T, Oka Y. Dissipating excess energy stored in the liver is a potential treatment strategy for diabetes associated with obesity. *Diabetes* 54, 322-32, 2005

13. Yamada T, Katagiri H, Ishigaki Y, Ogihara T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Ishihara H, Niiijima A, Mano H, Aburatani H, Asano T, Oka Y. Signals from intra-abdominal fat modulate insulin and leptin sensitivity through different mechanisms: Neuronal involvement in food intake regulation. *Cell Metabolism* 3: 223-9, 2006
14. Uno K, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Imai J, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Iwasaki H, Ishihara H, Sasano H, Inukai K, Mizuguchi H, Asano T, Shiota M, Nakazato M, Oka Y. Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science* 312: 1656-9, 2006
15. Gao J, Katagiri H, Ishigaki Y, Yamada T, Ogihara T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Kanzaki M, Yamamoto TT, Ishibashi S, Oka Y. Involvement of apolipoprotein E in excess fat accumulation and insulin resistance. *Diabetes* 56: 24-33, 2007
16. Hasegawa Y, Ogihara T, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Uno K, Gao J, Kaneko K, Ishihara H, Sasano H, Nakauchi H, Oka Y, Katagiri H. Bone Marrow (BM) Transplantation Promotes Beta Cell Regeneration after Acute Injury through BM Cell Mobilization. *Endocrinology* 148: 2006-15, 2007
17. Yamada T, Imai J, Ishigaki Y, Hinokio Y, Oka Y, Katagiri H. Possible relevance of HLA-DRB1*0403 haplotype in insulin autoimmune syndrome induced by α -lipoic acid, used as a dietary supplement. *Diabetes Care* 30: e131, 2007
18. Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and Cardiovascular Disorders: Disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals (review). *Circulation Research* 101: 27-39, 2007
19. Yamada T, Oka Y, Katagiri H. Inter-organ metabolic communication involved in energy homeostasis: potential therapeutic targets for obesity and metabolic syndrome (review). *Pharmacology and Therapeutics* 117:188-98, 2008
20. Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Suzuki T, Kudo H, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Ishihara H, Niiijima A, Nakazato M, Asano T, Minokoshi Y, Oka Y. Regulation of pancreatic β cell mass by neuronal signals from the liver. *Science* 322: 1250-4, 2008
21. Yamaguchi S, Ishihara H, Yamada T, Tamura A, Usui M, Tominaga R, Munakata Y, Satake C, Katagiri H, Tashiro F, Aburatani H, Tsukiyama-Kohara K, Miyazaki J, Sonenberg N, Oka Y. ATF4-Mediated Induction of 4E-BP1 Contributes to Pancreatic Beta Cell Survival under Endoplasmic Reticulum Stress. *Cell Metabolism* 7: 269-76, 2008
22. Ishigaki Y, Katagiri H, Gao J, Yamada T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Kaneko K, Ogihara T, Ishihara H, Sato Y, Takikawa K, Nishimichi N, Matsuda H, Sawamura T, Oka Y. Impact of Plasma Oxidized LDL Removal on Atherosclerosis. *Circulation* 118: 75-83, 2008
23. Imai J, Yamada T, Saito T, Ishigaki Y, Hinokio Y, Kotake H, Oka Y, Katagiri H. Eradication of insulin resistance. *Lancet* 374: 264, 2009
24. Suzuki T, Imai J, Yamada T, Ishigaki Y, Kaneko K, Uno K, Hasegawa Y, Ishihara H, Oka Y, Katagiri H. Interleukin-6 enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic β -Cells: Potential involvement of the PLC-IP3-dependent pathway. *Diabetes* 60:537-47, 2011
25. Gao J, Ishigaki Y, Yamada T, Kondo K, Yamaguchi S, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oyadomari S, Mori M, Oka Y, Katagiri H. Involvement of endoplasmic stress protein C/EBP homologous protein in arteriosclerosis acceleration with augmented biological stress responses. *Circulation* 124: 830-9, 2011

26. Uno K, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Matsusue K, Yamazaki T, Oka Y, Katagiri H. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- γ -fat-specific protein 27 pathway contributes to obesity-related hypertension via afferent vagal signals. *European Heart Journal* 33: 1279-89, 2012
27. Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T, Ishigaki Y, Yamada T, Imai J, Uno K, Gao J, Kaneko K, Shimosawa T, Asano T, Fujita T, Oka Y, Katagiri H. Blockade of the nuclear factor- κ B pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs life spans. *Circulation* 125: 1122-33, 2012
28. Tsukita S., Yamada T, Uno K, Takahashi K, Kaneko K, Ishigaki Y, Imai J, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oka Y, Katagiri H. Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals. *Cell Metabolism* 16: 825-32, 2012
29. Saito T, Hasegawa Y, Ishigaki Y, Yamada T, Gao J, Imai J, Uno K, Kaneko K, Ogihara T, Shimosawa T, Asano T, Fujita T, Oka Y, Katagiri H. (2013) Importance of endothelial NF- κ B signaling in vascular remodeling and aortic aneurysm formation. *Cardiovascular Research* 97: 106-14, 2013
30. Tanaka M, Imai J, Satoh M, Hashimoto T, Izumi T, Sawada S, Uno K, Hasegawa Y, Kaneko K, Yamada T, Ishigaki Y, Imai Y, Katagiri H. Glycemic control in diabetic patients with impaired endogenous insulin secretory capacity is vulnerable after a natural disaster: study of Great East Japan Earthquake. *Diabetes Care* 37: e212-3, 2014
31. Uno K, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Hasegawa Y, Sawada S, Kaneko K, Ono H, Asano T, Oka Y, Katagiri H. A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals. *Nature Communications* 6: 7940, 2015
32. Suzuki T, Gao J, Ishigaki Y, Kondo K, Sawada S, Izumi T, Uno K, Kaneko K, Tsukita S, Takahashi K, Asao A, Ishii N, Imai J, Yamada T, Oyadomari S, Katagiri H. ER stress protein CHOP mediates insulin resistance by modulating adipose tissue macrophage polarity. *Cell Reports* 18: 2045-2057, 2017
33. Tsukita S, Yamada T, Takahashi K, Munakata Y, Hosaka S, Takahashi H, Gao J, Shirai Y, Kodama S, Asai Y, Sugisawa T, Chiba Y, Kaneko K, Uno K, Sawada S, Imai J, Katagiri H. MicroRNAs 106b and 222 improve hyperglycemia in a mouse model of insulin-deficient diabetes via pancreatic β -cell proliferation. *EBioMedicine* 15: 163-172, 2017
34. Asai Y, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Maekawa M, Honma M, Ikeda M, Murakami K, Munakata Y, Shirai Y, Kodama S, Sugisawa T, Chiba Y, Kondo Y, Kaneko K, Uno K, Sawada S, Imai J, Nakamura Y, Yamaguchi H, Tanaka K, Sasano H, Mano N, Ueno Y, Shimosegawa T, Katagiri H. Activation of the hypoxia inducible factor 1 α subunit pathway in steatotic liver contributes to formation of cholesterol of gallstones. *Gastroenterology* 152: 1521-1535, 2017
35. Kawana Y, Imai J, Sawada S, Yamada T, Katagiri H. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor improves the complications of lipodystrophy: a case report. *Annals of Internal Medicine* 166:450-451, 2017
36. Yamamoto J, Imai J, Izumi T, Takahashi H, Kawana Y, Takahashi K, Kodama S, Kaneko K, Gao J, Uno K, Sawada S, Asano T, Kalinichenko VV, Susaki EA, Kanzaki M, Ueda HR, Ishigaki Y, Yamada T, Katagiri H. Neuronal signals regulate obesity induced β -cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. *Nature Communications* 8: 1930, 2017
37. Katagiri H. (2018) Myriad Mysteries of Glucose Homeostasis. *Diabetology International* 9: 46-47(review), 2018

38. Izumi T, Imai J, Yamamoto J, Kawana Y, Endo A, Sugawara H, Kohata M, Asai Y, Takahashi K, Kodama S, Kaneko K, Gao J, Uno K, Sawada S, Kalinichenko VV, Ishigaki Y, Yamada T, Katagiri H. Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation. *Nature Communications* 9: 5300, 2018
39. Takeuchi T, Ishigaki Y, Hirota Y, Hasegawa Y, Yorifuji T, Kadowaki H, Akamizu T, Ogawa W, Katagiri H. Clinical characteristics of insulin resistance syndromes: a nationwide survey in Japan. *J Diabetes Investigation* 11: 603-16, 2020
40. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, Deenadayalan S, Navarria A, Nishijima K, Seino Y. Dose-response, efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes and Endocrinology* 8:377-391, 2020
41. Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocrine Journal* 69:107-13, 2022
42. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2388:117-27, 2023
43. Takahashi K, Yamada T, Hosaka S, Kaneko K, Asai Y, Munakata Y, Seike J, Horiuchi T, Kodama S, Izumi T, Sawada S, Hoshikawa K, Inoue J, Masamune A, Ueno Y, Imai J, Katagiri H. Inter-organ insulin-leptin signal crosstalk from the liver enhances survival during food shortages. *Cell Reports* 42: 112415, 2023
44. Sugawara H, Imai J, Yamamoto J, Izumi T, Kawana Y, Endo A, Kohata M, Seike J, Kubo H, Komamura H, Munakata Y, Asai Y, Hosaka S, Sawada S, Kodama S, Takahashi K, Kaneko K, Katagiri H. A highly sensitive strategy for monitoring real time proliferations of targeted cell types in vivo. *Nature Communications* 14: 3253, 2023
45. Endo A, Imai J, Izumi T, Kawana Y, Sugawara H, Kohata M, Seike J, Kubo H, Komamura H, Sato T, Asai Y, Hosaka S, Kodama S, Takahashi K, Kaneko K, Katagiri H. Phagocytosis by macrophages promotes pancreatic β cell mass reduction after parturition in mice. *Developmental Cell* 58: 1819-29, 2023
46. Katagiri H. Inter-Organ Communication Involved in Metabolic Regulation at the Whole-Body Level (review). *Inflammation and Regeneration* 43: 60, 2023
47. Kawana Y, Imai J, Morizawa YM, Ikoma Y, Kohata M, Komamura H, Sato T, Izumi T, Yamamoto J, Endo A, Sugawara H, Kubo H, Hosaka S, Munakata Y, Asai Y, Kodama S, Takahashi K, Kaneko K, Sawada S, Yamada T, Ito A, Niizuma K, Tominaga T, Yamanaka A, Matsui K, Katagiri H. Optogenetic vagal nerve stimulation enhances glucose-stimulated insulin secretion and promotes pancreatic β cell proliferation. *Nature Biomedical Engineering* 8: 808-22, 2024
48. Kubo H, Imai J, Izumi T, Kohata M, Kawana Y, Endo A, Sugawara H, Seike J, Horiuchi T, Komamura H, Sato T, Hosaka S, Asai Y, Kodama S, Takahashi K, Kaneko K, Katagiri H. Colonic inflammation triggers β -cell proliferation during obesity development via a liver-to-pancreas inter-organ mechanism. *JCI Insight* 10: e183864, 2025

49. Sato D, Imai J, Satoh M, Kawana Y, Sugawara H, Endo A, Kohata M, Seike J, Komamura H, Sato T, Hosaka S, Asai Y, Kodama S, Takahashi K, Kaneko K, Tatsumi Y, Murakami T, Hirose T, Hara A, Inoue R, Asayama K, Metoki H, Hozawa A, Kikuya M, Imai Y, Ohkubo T, Katagiri H. One-hour postload glucose levels predict mortality from cardiovascular diseases and malignant neoplasms in healthy subjects. *PNAS Nexus*. 4: pgaf179, 2025
50. Horiuchi T, Kaneko K, Hosaka S, Uno K, Tomiyama S, Takahashi K, Yamato M, Endo A, Sugawara H, Kawana Y, Asai Y, Kodama S, Imai J, Mizuno S, Takahashi S, Takasaki A, Ono H, Yokote K, Maeda R, Sugiura Y, Katagiri H. Redox-dependent liver gluconeogenesis impacts different intensity exercise in mice. *Nature Metabolism* in press.

