

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「代謝調節機構解析に基づく細胞機能
制御基盤技術」
研究課題「糖代謝恒常性を維持する細胞機能の
制御機構」

研究終了報告書

研究期間 平成19年10月～平成25年3月

研究代表者：清野 進
(神戸大学大学院医学研究科、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

生命活動において本質的かつ根源的な生体反応である糖代謝の制御機構を明らかにする目的で、質量分析計を用いたメタボローム、プロテオーム解析を主要な基盤技術として、①膵島機能の制御機構の解明、②膵島細胞の再生制御機構の解明、③代謝異常症と膵島機能異常との関係の解明について研究を実施してきた。

膵島機能の中心的役割を担う膵β細胞は、血糖降下ホルモンであるインスリンを産生・分泌し、インスリン分泌を惹起あるいは修飾する代謝シグナルとして ATP、cAMP、Ca²⁺が重要である。清野グループでは Epac2A が膵β細胞の cAMP センサーとして機能することを既に発見しているが、本研究では、糖尿病治療薬として広く使用されているスルホニル尿素(SU)薬が Epac2A に直接結合して活性化することを見出した。従来、SU 薬は膵β細胞の細胞膜に存在する SU 受容体に結合することでインスリン分泌を促進すると考えられていたが、今回の発見で SU 薬が最大効果を発揮するためには Epac2A の活性化が必要であることが明らかとなり、Epac2A が糖尿病治療薬のターゲットとして有望であることを示した。また、同グループでは Epac2A に結合する分子として Rim2αを同定しており、本研究では、インスリン分泌顆粒の組織学的解析を分担する溝口グループとともに、この分子の欠損マウスの解析を実施した。その結果、Rim2αが相互作用する分子の組み合わせによってインスリン分泌の各ステップ(ドッキング、プライミング)を制御していることを発見し、これまで不明であったプライミングの分子機構の一端を明らかにした。さらに、独自に樹立した cAMP シグナル応答性の異なる2種のマウス膵β細胞株を用いて、グルコース代謝と cAMP シグナルの相互作用のメカニズムを解析した。清水グループならびに大阪大学福崎教授の協力のもと、両細胞間の包括的比較メタボローム解析を実施し、リンゴ酸-アスパラギン酸シャトルの活性が cAMP によるグルコース応答性インスリン分泌の増強に必須であることを発見した。

膵島細胞の再生制御機構に関しては、マウスをモデルとして用いて、膵腺房細胞からインスリン分泌細胞への分化転換において、細胞接着の破壊と再構成が重要な役割を演じていることや、細胞接着の再構成に PI3 キナーゼを介したシグナルが関与していることなどを明らかにするとともに、ヒトの膵外分泌細胞からもマウスの場合と同様の方法、メカニズムでインスリン分泌細胞が誘導できることを示した。また、膵β細胞が *in vitro* で脱分化してインスリンの発現を失った後に増殖し、ある種の条件では再度インスリン発現を回復することを見出した。さらに、膵β細胞を任意のタイミングで選択的に標識して追跡できるモデルマウスを作製し、出生後も膵β細胞は自己複製以外のメカニズムでも生じ得ることを証明した。

代謝異常症との関係については、質量分析計を利用した比較プロテオーム解析の手法によって、糖尿病の発症にきわめて密接に関連するインスリン抵抗性を引き起こす因子を探索し、プログランニューリン(PGRN)を同定した。PGRN は肥満マウスで血中濃度が高く、インスリン抵抗性改善薬の投与によりその濃度が低下した。健常マウスに PGRN を慢性投与するとインスリン抵抗性が惹起された。これらの結果から、PGRN はインスリン抵抗性や肥満のマーカーとなるだけでなく、インスリン抵抗性を引き起こす原因になっていると考えられた。また、糖尿病モデルラットを用いた血液メタボローム解析により糖尿病の超早期診断や病態評価に有用なバイオマーカーの探索を進め、非肥満性2型糖尿病モデルである GK ラットおよび SDT ラットを用いた解析から糖尿病のバイオマーカー候補となり得る代謝物を同定した。さらに、少数のヒトサンプルを用いたパイロット解析を実施し、ヒトにおいてもラットと同様に血液メタボローム解析を行うことが可能であることを確認した。稲垣グループは膵島における脂質メタボローム解析を実施し、病態や栄養状態の違いによって組織の脂質組成が異なることや、n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取によりインスリン抵抗性が改善し、糖代謝が改善することを明らかにした。

(2) 顕著な成果

1. スルホニル尿素薬の新たな標的の発見、Science 2009

概要: 研究代表者らが発見した cAMP センサー分子である Epac2A に、糖尿病治療薬として広く用いられているスルホニル尿素(SU)薬が直接結合して活性化することを見出した。Epac2A を介した作用は、SU 薬がインスリン分泌に対する最大効果を発揮するのに必要であることを示した。

2. Rim2 α のインスリン分泌における役割の解明、Cell Metabolism 2010

概要: Epac2A と相互作用するタンパク質である Rim2 α 欠損マウスを作製し、その機能解析から、Rim2 α が Rab3 と結合することによってインスリン顆粒のドッキングを、Munc13-1 との結合から解離することによってプライミングを決定づける重要な分子であることを明らかにした。

3. 肥満・インスリン抵抗性の原因となる新たなアディポカインの発見、Cell Metabolism 2012

概要: 質量分析計を用いた比較プロテオームの手法によって、インスリン抵抗性に関与する新規アディポカインを探索し、プログラニューリン(PGRN)を同定した。PGRN は IL-6 の作用を介して肥満・インスリン抵抗性を惹起する重要なアディポカインであることを示した。

§ 2. 研究構想

(1) 当初の研究構想

糖代謝は生命活動において極めて本質的で根源的な生体反応である。脊椎動物における全身の糖代謝は血中グルコース(血糖)を介して制御されている。膵臓に存在する小器官ランゲルハンス島(以下膵島と呼ぶ)は血糖調節の中心的役割を果たしている。血糖を降下させるインスリンを分泌するβ細胞を含む4種類の内分泌細胞から構成される膵島は、異なる細胞が集合しただけの単なる細胞集団ではなく、糖代謝恒常性(グルコースホメオスタシス)を維持する高次に機能統合されたシステムである。しかしながらこれまでの研究は、個々の細胞における個々の機能分子に着目した還元主義的なアプローチが主流であり、高次機能体としての膵島を解明するには至っていない。

膵島が個体レベルでの糖代謝を制御する一方、膵島機能は全身の代謝状態の変化によって影響を受ける。したがって、膵島においては膵島細胞内の代謝のみならず、細胞外の代謝変化により惹起されるシグナルが重要な役割を演じていると考えられる。このような代謝シグナルは極めて多岐に渡り、複雑な相互作用を示すものと考えられるが、現在知られているものは Ca^{2+} 、ATP、NAD、cAMP、イノシトールリン酸などごく少数である。高次機能体としての膵島の全体像を解明するためには、統合的なアプローチによって、代謝シグナル相互作用による膵島機能の制御や維持機構を明らかにする必要がある。そのためには細胞内代謝の包括的解析(メタボローム解析)を取り入れたアプローチが不可欠である。しかし、現在までこのような視点で行われた研究は全く存在しない。

そこで本研究では、様々な代謝条件下で膵島の包括的代謝産物解析を行い、膵島機能制御や、膵島機能維持に極めて重要な膵島細胞の再生に関わる代謝シグナルを明らかにするとともに、それらのシグナルを制御する鍵分子を同定する。さらに、種々のモデル系を利用して代謝シグナル間の相互作用と膵島機能や膵島細胞再生との関係、また、代謝シグナルによる細胞間の相互作用と膵島機能との関係を明らかにする。この目標を達成するため、

- ① 膵島機能の制御機構の解明
- ② 膵島細胞の再生制御機構の解明
- ③ 代謝異常と膵島機能異常との関係の解明

の3課題を設定して研究を推進する。

本研究は、糖代謝恒常性における膵島の役割を従来のレベルを格段に超えた高次のレベルで解明し、糖尿病などの代謝異常症の病因や病態を解明することに直結するのみならず、それらの疾病に対する革新的な治療法を確立するための基盤技術開発に貢献する。

(2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

課題2の再生制御機構の解明については、メタボローム解析のための細胞材料を取得することがきわめて困難であったことから、膵β細胞を選択的かつ任意のタイミングで標識できるマウスを作製し、本研究終了後にも、このマウスを利用して研究を継続することとした。これ以外の課題では、具体的な実験手法などの軽微な変更はあったものの、研究目標については当初からの大きな変更はない。質量分析計を用いたメタボローム解析の実務については外部に委託する計画であったが、本研究の最も重要な技術的課題であると判断して、神戸大学大学院医学研究科に質量分析総合センターを設立するに至り、in house で実施する体制を確立した。その結果、インスリン分泌機構に関わる新規な代謝シグナルを同定したとともに、糖尿病を発症前に診断できる血清中のマーカーを探索する研究に着手することが可能となり、その候補分子を同定することができた。中間評価において、メタボローム解析で得られた成果のさらなる展開が期待されたが、上に示した新規代謝シグナルによるインスリン分泌惹起のメカニズムを明らかにすることができ、新たな糖尿病治療薬の開発に寄与することが期待された。

§ 3 研究実施体制

(1)「清野」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
清野 進	神戸大学大学院 医学研究科	教授	H19.10～
南 幸太郎	同上	准教授	H19.10～
柴崎 忠雄	同上	講師	H19.10～
横井 伯英	同上	特命准教授	H23.4～
岩崎 真宏	同上	医学研究員	H19.10～
本川 和子	同上	教育・研究補佐員	H20.4～
平田 雅子	同上	教育・研究補佐員	H21.4～
高橋 晴美	同上	研究員	H19.10～H21.3 H22.4～
高橋 利匡	同上	D4	H22.4～
艾尼 吾甫尔江	同上	D2	H24.4～
張 長亮	同上	研究員	H20.4～H21.8
安田 貴雄	同上	研究員	H19.10～H22.9

②研究項目

- ・研究の総括
- ・メタボローム解析
- ・膵島細胞機能の解析
- ・膵島細胞維持機構の解析

(2)「溝口」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
溝口 明	三重大学大学院 医学研究科	教授	H19.10～
木村 一志	同上	准教授	H19.10～
王 淑杰	同上	助教	H23.4～
長尾 泰明	同上	大学院生	H23.4～
飯塚 美知郎	名古屋大学大学院 医学系研究科	特別研究学生	H21.4～H23.9
鳥井 美江	三重大学大学院 医学研究科	大学院生	H21.4～H23.3
中島 久子	同上	研究員	H20.4～H22.3

②研究項目

- ・膵島細胞の形態学的解析
- ・膵島細胞機能の形態学的解析

(3)「稲垣」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
稲垣 暢也	京都大学大学院 医学研究科	教授	H19.10～
長嶋 一昭	同上	講師	H19.10～
山野 言	同上	医員	H21.4～
藤本 新平	同上	准教授	H19.10～H24.3

②研究項目

- ・膵島の代謝測定
- ・膵島の機能解析

(4)清水グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
清水 謙多郎	東京大学大学院 農学生命科学研究科	教授	H20.4～H22.3
寺田 透	同上	特任准教授	H20.4～H22.3
門田 幸二	同上	特任助教	H20.4～H22.3

② 研究項目

- ・メタボローム解析におけるインフォマティクス支援

§ 4 研究実施内容及び成果

4. 1 膵島細胞の機能、再生制御機構の解明 (神戸大学 清野グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

本グループは研究代表者グループとして本研究課題に総合的に取り組み、各グループを統括した。特に、代謝シグナルに重点を置いて、膵島機能の制御機構や再生機構、代謝異常症の病態について研究を推進した。

1) 膵島機能の制御機構の解明

(i) cAMP センサー Epac2A の新規活性化物質の探索

膵 β 細胞においてインスリン分泌を惹起あるいは修飾する代謝シグナルとして ATP、 Ca^{2+} 、cAMP が重要である。このうち、cAMP シグナルを活性化する因子として特に重要なものは、Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) や Glucose-dependent insulinotropic hormone (GIP) などインクレチンと総称される消化管ホルモンで、全身の糖代謝制御に重要な役割を演じており、最近では、その作用を利用した糖尿病治療薬が上市され、注目が集まっている。我々はこれまでに、cAMP-GEFII (Epac2A) が膵 β 細胞における cAMP センサーとして、Protein kinase A (PKA) 非依存性インスリン分泌を担う

ことを明らかにした。Epac2A はグアニヌクレオチド交換因子 (GEF) であり、cAMP と結合すると低分子量 G タンパク質 Rap1 を活性化してインスリン分泌を促進する。Epac2A を介したインスリン分泌機構の研究の過程で、我々は全長 Epac2A の N 末端と C 末端を蛍光タンパク質 CFP と YFP でそれぞれ標識した FRET (fluorescence resonance energy transfer: 蛍光共鳴エネルギー移動) センサープローブを作製した (図 1)。

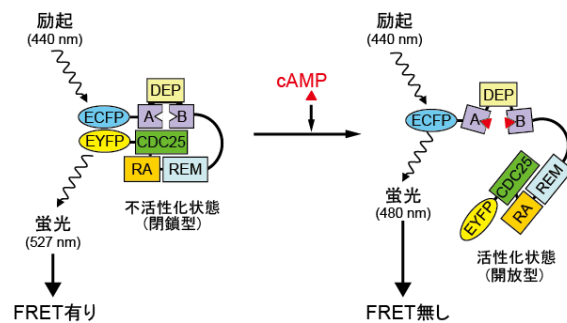


図1. Epac2A FRET センサーの原理

このプローブを COS-1 細胞に発現させ、cAMP アナログ 8-Br-cAMP を作用させたところ、FRET 反応が低下した。Epac2A は不活性化状態では閉鎖した構造であるが、cAMP が結合すると構造が変化し開放型になるので、この FRET プローブを用いて Epac2A の活性化状態 (FRET 低下) と不活性化状態 (FRET 上昇) をモニターできることが確認された。そこで Epac2A に作用する様々な分子をスクリーニングしたところ、糖尿病治療薬として広く使用されているスルホニル尿素 (SU) 薬であるトルブタミドやグリベンクラミドによって FRET 反応が低下することを発見した (図 2)。また、この効果はクロルプロパミド、アセトヘキサミド、グリピジドなどの他の SU 薬でも認められた。これらの結果は SU 薬が Epac2A を活性化することを強く示唆している。しかしながら、グリクラジドやグリニド薬のナテグリニドやレパグリニドで FRET 反応の低下は認められなかったことから、SU 薬の構造が Epac2A との結合に重要であると考えられる。

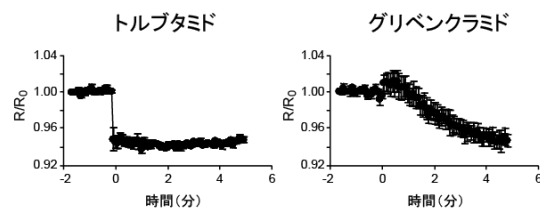


図2. SU 薬による Epac2A FRET の変化

^3H 標識されたグリベンクラミドと Epac2A の飽和結合実験により、COS-1 細胞に発現させた Epac2A は ^3H -グリベンクラミドと特異的に結合した。また、 ^3H -グリベンクラミドと Epac2A の結合は非標識のグリベンクラミドやトルブタミドに対し濃度依存性に阻害された。この結果はグリベ

ンクラミドとトルブタミドが Epac2A 分子内の同じ部位に結合することを示している。同様に非標識 8-Br-cAMP を用いて検討したところ、³H-グリベンクラミドと Epac2A の結合はほとんど阻害されなかった。したがってグリベンクラミドとトルブタミドは cAMP 結合ドメインとは異なる部位に結合し、Epac2A の構造変化を起こさせると推測される。

SU 薬によるインスリン分泌作用を Epac2A 欠損マウスから単離した膵島を用いて行った。グルコース応答性のインスリン分泌は野生型マウスの膵島でのインスリン分泌とほとんど差がなかったが、トルブタミドやグリベンクラミドによるインスリン分泌は Epac2A 欠損マウスの膵島において低値を示した。また、in vivo の実験としてグルコースとトルブタミドを同時に経口負荷したところ、Epac2A 欠損マウスの血糖値は野生型マウスに比し高く、また血清インスリン値は有意に低下していた。したがって、SU 薬による血糖降下作用には Epac2A が必要であることが明らかになった。

従来、SU 薬は SUR1 に結合し K_{ATP} チャンネルを閉鎖してインスリン分泌を刺激すると考えられていたが、SU 薬のインスリン分泌刺激作用には Epac2A を介するメカニズムも重要であることが明らかになった(図3)。したがって、Epac2A はインクレチンと SU 薬の共通の作用点であるといえる。Epac2A/Rap1 シグナルは細胞膜付近のインスリン顆粒のプールのサイズを増加させることによって、インスリン分泌を増強すると推測されているが、SU 薬によって活性化された Epac2A/Rap1 も同様にインスリン顆粒プールを制御している可能性がある。

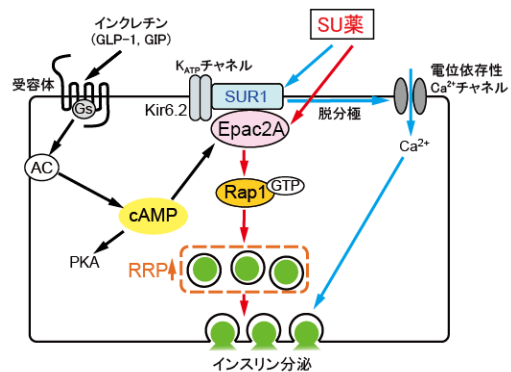


図3. インスリン分泌における SU 薬の作用メカニズム

インクレチン関連薬が本邦でも使用されるようになり、血糖降下作用における有用性が確認されつつある。特に SU 薬が効かない例でもインクレチン関連薬を追加することで著明な血糖改善効果が示されている。一方でインクレチン関連薬と SU 薬との併用によって(特に SU 薬の投与量が多い高齢者において)重篤な低血糖症を招来する危険性があることが臨床的に問題になっている。インクレチン関連薬と SU 薬の共通の標的である Epac2A が両薬の併用効果に関与していると推測されるが、SU 薬が Epac2A をどのように活性化するか全く不明であるため、併用効果がインスリン分泌にどのように影響し、低血糖を招来するかは臨床的にも重要な課題である。今後、cAMP と SU 薬の Epac2A に対する結合特性の解析や Epac2A/Rap1 の下流シグナルの同定など詳細な研究が必要である。また、Epac2A を標的とした新たな低分子化合物の同定は、低血糖を招来しない新たな糖尿病治療薬の開発につながる事が期待される。

(ii) Epac2A 結合分子 Rim2α のインスリン分泌における役割の解明

我々は以前、Epac2A と結合するタンパク質として Rim2 を同定した。Rim2 には、Zn²⁺フィンガードメイン、PDZ ドメイン、C₂A ドメイン、C₂B ドメインで構成される Rim2α、PDZ ドメイン以降で構成される Rim2β、C₂B ドメインのみで構成される Rim2γ、の 3 つのバリエントが存在する。当初、我々が同定した Rim2 は、現在では Rim2α とよばれて、膵 β 細胞では主に Rim2α が発現している。本研究において、我々は、Rim2α のインスリン分泌における役割を詳細に検討する目的で Rim2α 欠損マウスを作製した。Rim2α 欠損マウスにおける糖負荷後の血糖値は野生型マウスに比べて高く、血清インスリン値は有意に低下していた。また、Rim2α 欠損マウスから単離した膵島では高濃度グルコースや高濃度 K⁺刺激によるインスリン分泌が低下しており、cAMP 刺激によるインスリン分泌の増強効果も低下していた。

インスリン分泌顆粒の開口分泌は、分泌顆粒の細胞膜へのリクルート、ドッキング、プライミング、および、膜融合を経て生じると想定されている。インスリンを蛍光タンパク質 Venus で標

識し膵β細胞に発現させることでインスリン分泌顆粒を可視化し、全反射型蛍光顕微鏡(total internal reflection fluorescence microscopy:TIRFM)を用いて細胞内のインスリン分泌顆粒の動態を解析することによって、開口分泌の様式は3種類に分類されることが分かっている。すなわち、1)あらかじめ細胞膜にドッキングしていた顆粒が刺激により細胞膜に融合する様式(old face)、2)刺激によってはじめて細胞膜にリクルートされた顆粒が瞬時に細胞膜に融合する様式(restless newcomer)、3)刺激によってはじめて細胞膜にリクルートされた顆粒が一時的にドッキングしたのち細胞膜に融合する様式(resting newcomer)、の3種類である。Rim2α欠損マウスの初代培養膵β細胞では、細胞膜にドッキングしたインスリン分泌顆粒の数が顕著に低下し、高濃度K⁺刺激による、あらかじめ細胞膜にドッキングしていた顆粒(old face)に由来する分泌がほとんど認められなかった。また、高濃度グルコースによる第1相のインスリン分泌反応が著しく低下し、第2相も有意に低下した。

Rim2αのインスリン分泌における詳細な役割を検討するため、膵β細胞に特異的に腫瘍を形成するIT6マウスとRim2α欠損マウスとを交配し、腫瘍組織からRim2αを欠損した膵β細胞株を樹立した。開口分泌関連タンパク質の発現量や細胞内局在をRim2α欠損膵β細胞株と野生型膵β細胞株で比較したが、ほとんど差は認められなかった。しかしながら、Rim2α欠損膵β細胞株では高濃度グルコースや高濃度K⁺刺激によるインスリン分泌は著明に低下していた。また、全反射型蛍光顕微鏡による解析から、細胞膜にドッキングしたインスリン顆粒の数が顕著に低下していることが明らかになった。一方、Rim2α欠損膵β細胞株にアデノウイルスを用いて野生型Rim2αを発現させると、細胞膜にドッキングしたインスリン顆粒の数が増加するとともにインスリン分泌も回復した(図4)。

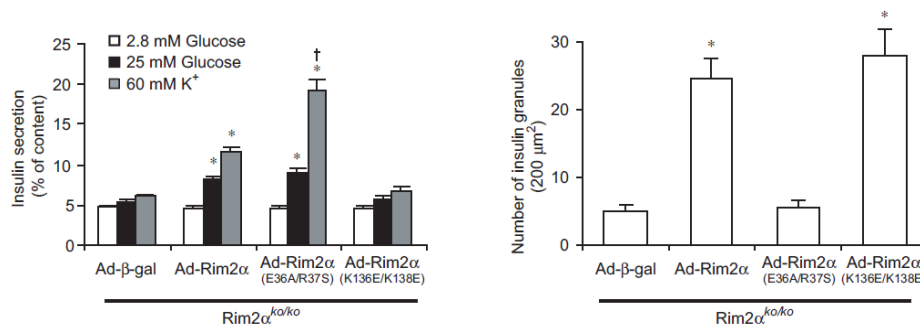


図4. Rim2α欠損膵β細胞株におけるインスリン分泌(左)とドッキングしたインスリン分泌顆粒数(右)
E36A/R37S:Rab3Aと結合しないRim2α、K136E/K138E:Munc13-1と結合しないRim2α

Rim2αは、開口分泌に関連するタンパク質であるRab3やMunc13-1とN末端領域で結合することから、これらの結合がインスリン分泌顆粒の開口分泌に何らかの役割を有する可能性が考えられた。そこで、それぞれのタンパク質と結合しないRim2α変異体を作製し、Rim2α欠損膵β細胞株に発現させて解析を行った。Rab3と結合しないRim2α変異体を発現させると、細胞膜にドッキングしたインスリン分泌顆粒の数は回復しないにもかかわらず、高濃度グルコース刺激によるインスリン分泌は回復した。さらに、高濃度K⁺刺激によるインスリン分泌は野生型Rim2αを発現させたときよりむしろ増加した(図4)。このことより、Rim2αとRab3との結合はインスリン分泌顆粒のドッキングに必要であるが、ドッキング自体はインスリン分泌に必須ではないことが明らかとなった。したがって、ドッキングは開口分泌の準備段階ではなく、顆粒の膜融合を阻止する状態、すなわち、ブレーキの状態と考えられた。一方、Munc13-1と結合しないRim2α変異体を発現させた場合には、細胞膜にドッキングしたインスリン分泌顆粒の数は増加したが、高濃度グルコースや高濃度K⁺刺激によるインスリン分泌は回復しなかった(図4)。この事実は、Munc13-1とRim2αとの結合はインスリン顆粒のドッキングには必要ではないが、インスリン分泌には必要であることを示している。Rim2α欠損膵β細胞株を内因性のMunc13-1を直接に活性化させるホルボールエステルにより刺激すると高濃度グルコース刺激によるインスリン分泌が回復したことより、Rim2αとMunc13-1との結合はドッキング以降に必要であることが示された。ドッキング以降にはプライミングと膜融合のステップがあり、プライミング

には SNARE タンパク質のひとつ Syntaxin1 の構造変化が重要である。Syntaxin1 は閉じた状態から開いた状態へと構造変化するとインスリン分泌顆粒膜にある別の SNARE タンパク質と複合体を形成し、インスリン分泌顆粒を細胞膜に融合させることができるものと考えられ、その過程に Munc13-1 の関与が想定されている。恒常的に開いた状態とした Syntaxin1 変異体を Rim2 α 欠損膵 β 細胞株に発現させると、高濃度グルコースや高濃度 K⁺ 刺激によるインスリン分泌が回復したことから、Syntaxin1 が開いた状態になれば Rim2 α を欠損していてもインスリン顆粒は膜融合するものと考えられた。つまりこの結果は、Rim2 α と Munc13-1 との結合が Syntaxin1 の構造変化に重要であることを示唆している。以上の結果より、Rim2 α は Rab3 を介してインスリン顆粒のドッキングに、Munc13-1 を介してプライミングに、それぞれ必要であることが明らかとなった。

Rim2 α は Epac2A と結合するタンパク質として同定されたことから、cAMP シグナルとの関係も重要である。そこで、Epac2A と結合しない Rim2 α 変異体を Rim2 α 欠損膵 β 細胞株に発現させたところ、高濃度グルコースのみ刺激によるインスリン分泌は回復したにも関わらず、Epac 特異的 cAMP アナログ刺激によるインスリン分泌増強は認められなかった。したがって、Rim2 α は cAMP による Epac2A 依存性のインスリン分泌の増強に必須のタンパク質であることが検証された。

Rim2 α は膵 β 細胞以外の内分泌組織や細胞にも広く発現することから、インスリンだけでなく、種々のホルモン分泌にかかわっている可能性が考えられた。実際、Rim2 α 欠損マウスでは、インスリン分泌増強作用をもつ消化管ホルモン(インクレチン)である GIP の血清レベルが著しく低下していた。また、低血糖で誘導される成長ホルモン分泌の低下(Rim2 α 欠損マウスは低体長を示す)や、アドレナリン分泌の低下も認められた。以上の結果から、Rim2 α は血糖維持に関与するこれらのホルモンの開口分泌においても、インスリン分泌の場合と同様の役割を果たしている可能性がある。

神経伝達物質の研究から、開口分泌には、シナプス小胞の細胞膜へのリクルート、ドッキング、プライミング、膜融合の4つのステップが重要であると考えられている。ドッキングは細胞膜に結合している状態として定義されており、プライミングはドッキングと膜融合の間の過程であると想定されていたが、その分子機構は不明であった。今回、インスリン分泌顆粒の開口分泌の解析から、Rim2 α は Rab3 と結合することによりドッキングを、Munc13-1 との結合から解離することによりプライミングを、それぞれ決定づける分子であることが初めて明らかとなった(図5)。今回の発見をきっかけに、開口分泌の分子機構の解明が進み、また、インスリン分泌不全をとまなう糖尿病の原因や病態の解明につながることを期待される。

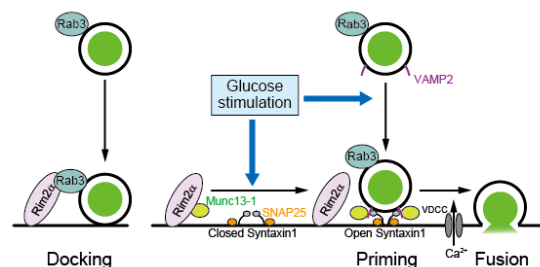


図5. インスリン分泌顆粒の開口分泌における Rim2 α の役割

2) 膵島細胞の再生制御機構の解明

(i) 膵外分泌細胞からインスリン分泌細胞への分化転換とそのメカニズム

膵腺房細胞がインスリン分泌細胞へ分化転換することを既に示していたが、本研究ではそのメカニズムについて検討を行った。まず、膵臓を酵素的に分散すると自然に EGF 受容体のリン酸化が生じ、下流のシグナルも活性化されることを見出した。EGF 受容体キナーゼの阻害薬を添加して培養を行うと、膵腺房細胞における遺伝子発現の変化が著しく抑制されたことから、腺房細胞の分化転換には EGF シグナルの活性化が必須であることが明らかとなった。さらに、EGF 受容体下流の細胞内シグナルのうち、特にどの経路が膵腺房細胞からインスリン分泌細胞への分化転換に重要であるかを明らかにするため、様々なシグナル伝達経路の阻害薬を用いて解析を行った。その結果、PI3 キナーゼ阻害薬である LY294002 を添加して培養し

た場合にはインスリン分泌細胞への分化転換を示す遺伝子発現の変化、すなわち、インスリンをはじめとする膵β細胞に特徴的な分子の発現誘導が著しく抑制された。さらに、LY294002存在下でPI3キナーゼ下流の主要なシグナル伝達分子であるAktの恒常活性化型変異体を過剰発現させると、分化転換が生じた。これらの結果は、PI3キナーゼ/Akt経路の活性化が膵腺房細胞からインスリン分泌細胞への分化転換に必須であること示している。

また興味深いことに、単離した膵腺房細胞をLY294002存在下で培養すると通常は形成されるspheroidが形成されず、カドヘリン依存性細胞接着が再形成されなかった。単離した膵腺房細胞をEGF存在下で培養するとE-カドヘリンとβ-カテニンの発現が著しく増強されるが、LY294002によってPI3キナーゼ活性を阻害した条件ではmRNAレベルでの発現増加は見られず、タンパクレベルでの分解が認められた。したがって、PI3キナーゼの活性化がE-カドヘリンとβ-カテニンの安定性に寄与して、単離膵腺房細胞におけるカドヘリン依存性細胞接着の再構成に作用しているものと考えられた。そこで、E-カドヘリンの中和抗体を利用して単離膵腺房細胞におけるカドヘリン依存性細胞接着を阻害し、spheroidの形成を抑制すると、インスリンをはじめとする膵β細胞に特徴的な遺伝子の発現誘導が強く抑制された。このことは、カドヘリン依存性細胞接着の再構成が膵腺房細胞からインスリン分泌細胞への分化転換において重要な役割を演じていることを示す結果である。さらに、膵腺房細胞は単離前にはF-actinがapical側にのみ局在する明確な細胞極性を示すが、培養後に形成されるspheroidではF-actinは細胞膜全体に分布し、通常は膵島にしか見られないN-CAMの発現が認められるなど、膵島細胞と類似の構造を示すようになった。

以上の検討の中で、PI3キナーゼ阻害薬やE-カドヘリンの中和抗体によってインスリン分泌細胞への分化転換を阻害した場合でも、膵発生に関わる転写因子類の発現誘導は生じることに気づいた。そこで、PI3キナーゼ活性を阻害してカドヘリン依存性細胞接着の再構成を抑制した時の遺伝子発現の変化を定量RT-PCRによって詳細に検討した。その結果、細胞接着を構成しない条件ではインスリンをはじめとする膵β細胞に特徴的な遺伝子の発現誘導は全く見られないが、膵発生に関わる転写因子の発現誘導が認められた。すなわち、カドヘリン依存性細胞接着のない条件下では、未分化な膵細胞への脱分化が生じているものと考えられた。さらに、このようにして脱分化した膵腺房細胞において、PI3キナーゼの阻害を解除するとインスリン分泌細胞へ転換(再分化)することが確認された。このとき、LY294002を添加し続けるとインスリン分泌細胞は誘導されなかったことから、PI3キナーゼの活性化は脱分化細胞からインスリン分泌細胞への再分化に作用することが明らかとなった。

以上の結果から、膵腺房細胞からインスリン分泌細胞への分化転換のメカニズムをまとめてモデル化すると図11のようになる。すなわち、膵腺房が酵素によって分散され単離されると、カドヘリン依存性細胞接着が失われ、脱分化が生じる。その後、PI3キナーゼの活性化によってカドヘリン依存性細胞接着が再形成され、内分泌細胞や導管細胞に分化転換するもの

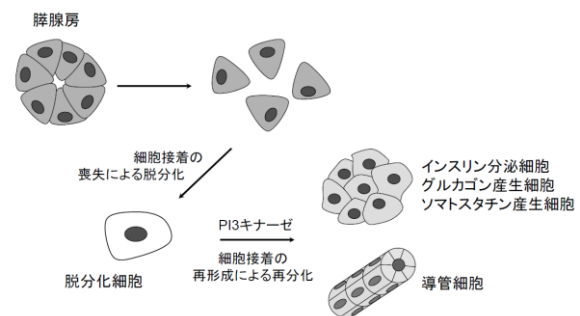


図11. 膵腺房細胞の分化転換モデル

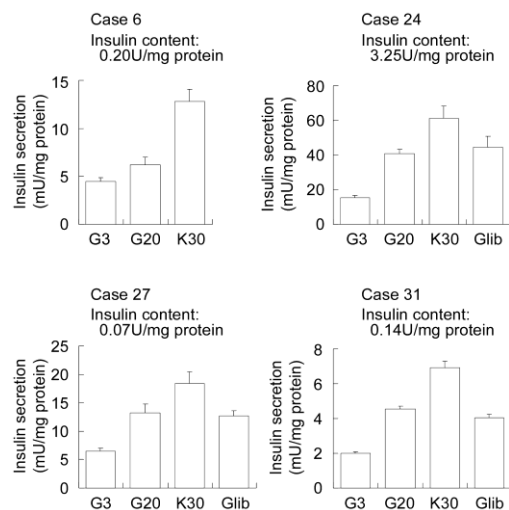


図12. ヒト膵外分泌細胞から誘導した細胞におけるインスリン分泌

と考えられる。

さらに、ヒトの膵外分泌細胞からもインスリン分泌細胞が誘導できるか検討を行った。膵癌などで膵摘術が行われた32例から膵組織の提供を受けた。このうち21例で細胞分離に成功し、RT-PCRによる評価の可能であった19例すべてにおいてPdx1の発現誘導を認めた。残りの11例では、慢性膵炎による組織の線維化が顕著なため正常細胞の分離ができなかった。インスリンの発現はRT-PCRによる評価の可能であった19例のうち11例で認められ、これらの例では膵β細胞を特徴づける遺伝子(グルコキナーゼ、SUR1、Kir6.2、MafA、NeuroD)の発現も誘導された。一方、膵外分泌細胞を特徴づけるアミラーゼ、エラスターゼの発現は消失したことから、ここで用いた条件での培養によって本来の外分泌細胞としての特性を失ったものと考えられた。取得した細胞数の特に多かった4例についてはインスリン分泌反応を検討することができた。その結果、グルコース、高濃度KCl、グリベンクラミドによるインスリン分泌反応が認められた(図12)。以上の結果から、ヒト膵外分泌細胞はin vitroで膵内分泌細胞へ分化転換できることが実証された。

(ii) 膵β細胞のin vitroにおける脱分化・増殖・再分化

インスリン分泌機能を持った膵β細胞を体外で増殖させようとする試みは古くから行われているが、機能を維持したままではほとんど増殖できなかつたり、増殖する条件ではインスリン分泌機能を失ったりすることが知られている。本研究では、マウスをモデルとして用いて膵β細胞のin vitroでの増殖を検討した。単離して単一細胞化した膵島細胞を胎児マウスの膵細胞をフィーダーとしてFGF2の存在下で培養すると盛んに増殖することを見出した。増殖後の細胞では、インスリンの発現は消失するが、ベータセルリン(BTC)を添加してさらに培養を続けると、膵島様の細胞塊が形成され、この細胞塊を取り出して高濃度グルコースとニコチナマイドの存在下で培養すると、インスリンが再び発現した。

インスリンプロモーターにより緑色蛍光タンパク質(GFP)を発現するMIP-GFPマウスと全ての細胞で赤色蛍光タンパク質(RFP)を発現するCAG-mRFPマウスを交配したMIP-GFP/CAG-mRFPマウスの膵β細胞をセルソーターを用いて単離して、野生型マウスの胎児膵細胞をフィーダーとして上記と同様に培養を行ったところ、GFPの発現が消失してmRFPのみを発現するようになり、インスリン発現を失って脱分化したことが示された。このとき、脱分化した膵β細胞の一部は増殖マーカーを発現し、実際にFACSによって解析したところ、約30%の細胞がG2/M期にあることが判明した。また、脱分化細胞は紡錘形を示し、ネスチンやビメンチンを発現していたことから、上皮-間葉転換(EMT)様の表現型変化を遂げたものと考えられた。さらに、脱分化した膵β細胞は、膵島様の細胞塊を形成し、この細胞塊をピックアップしてニコチナマイド存在下で培養するとインスリンを再発現した(図13)。以上の結果から、膵β細胞はある条件においては、表現型を変化させ、脱分化-増殖-再分化する能力を持つことが明らかとなった。

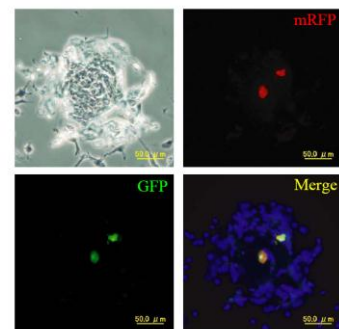


図13. 脱分化した膵β細胞の再分化

(iii) 膵β細胞の運命追跡

膵β細胞は、血糖を調節するためにその量が生涯を通して調節されている。例えば、肥満や妊娠によってインスリンの必要量が増加した際に、β細胞の量が増加することが知られている。出生以後のマウスでは、既存のβ細胞が分裂することによってβ細胞の量は維持されていると考えられているが、非β細胞からも分化している可能性は否定できない。本研究では、マウスのInsulin2遺伝子をCre recombinaseとエストロゲン受容体との融合遺伝子(CreERT2)と組み替えたIns2-CreERT2ノックインマウスを作製した。このマウスを、Cre recombinase存在下においてYellow fluorescent protein (YFP)を発現するR26R-YFPノックインマウスと交配し、Ins2-CreERT2/R26R-YFPノックインマウスを作成した。Ins2-CreERT2/R26R-YFPマウスに対し

て、任意の時期にタモキシフェンを投与することで、その時点でインスリンを発現している細胞とその子孫細胞とを選択的に標識することが可能である。本研究ではこのマウスを用いて膵β細胞が非β細胞から分化し得るか否かを解析した。まず、6週齢のオスマウスに対してタモキシフェンを投与し、膵β細胞を標識した。タモキシフェン投与3日後の膵臓では $25.8 \pm 3.8\%$ のβ細胞が標識されており、1, 3, 6, 9, 12ヵ月後ではそれぞれ $30.3 \pm 4.3\%$ 、 $27.2 \pm 2.6\%$ 、 $23.1 \pm 0.8\%$ 、 $21.0 \pm 1.4\%$ 、 $21.5 \pm 4.2\%$ であった。それぞれの時期で標識率に有意差はなく、正常加齢では、β細胞の新生は生じないことが示唆された。次に出産1日前の母マウスにタモキシフェンを投与し、出生後の仔マウスの膵β細胞を追跡した。出生直後では膵β細胞の $28.0 \pm 1.0\%$ が標識されており、出生7日後、14日後にはそれぞれ、 $29.7 \pm 1.2\%$ 、 $29.5 \pm 0.8\%$ であり有意差は認めなかった。しかしながら出生28日後には標識率が $21.9 \pm 1.4\%$ となり、出生14日後と比較して有意($P < 0.05$)に減少していた(図14)。以上の結果より、出生14日から28日にかけての期間において、膵β細胞が非β細胞から新生していることが示唆された。出生14日後から28日後にかけては、マウスの離乳の時期であり、膵臓の重量、膵β細胞の体積ともに急劇に増加する時期でもある。膵β細胞に対する需要の急激な増加に対応するために、前駆細胞からの分化が誘導されているのかもしれない。以上の結果から、膵β細胞は出生以後においても非β細胞から分化することが初めて示された。

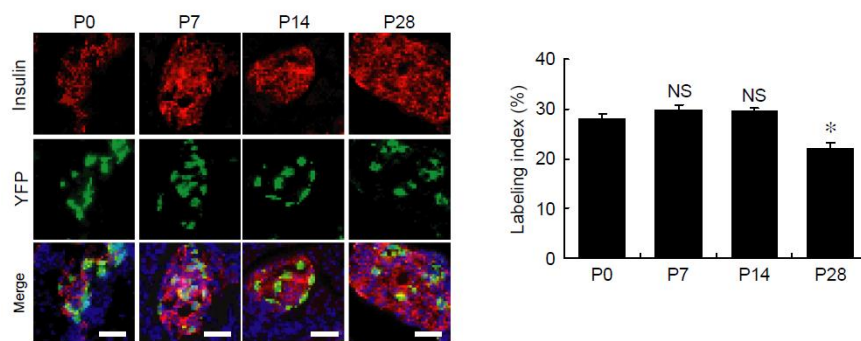


図14. Ins2-CreER/R26R-YFP マウスを用いた膵β細胞の運命追跡
Insulin, YFP の二重染色像(左)と膵β細胞標識率の推移(右)

3) 代謝異常と膵島機能異常

(i) 肥満・インスリン抵抗性に関与する新規アディポカインの同定

インスリン抵抗性発症メカニズムの鍵となるタンパク質を探索するため、腫瘍壊死因子(TNF)-α 処理、デキサメサゾン処理によってインスリン抵抗性を誘導した 3T3-L1 脂肪細胞を用いて、比較プロテオーム解析を行った。この方法はサンプルに含まれる個々のタンパク質の含有量を、タンパク質の安定同位体標識法(NBS 法)と質量分析法によって網羅的に比較定量する方法であり、インスリン抵抗性で増加あるいは減少する様々なタンパク質の同定を試みた。同定されたタンパク質の中から、未処理の対照群と比較して、TNF-α 処理とデキサメサゾン処理の間で共通した発現変動を示すタンパク質に絞り込み、最終的に分泌タンパク質であるプログラニュリン(PGRN)に着目した。PGRN は TNF-α、デキサメサゾン、それぞれの処理によって約2~3倍発現増大するタンパク質であった(図15)。

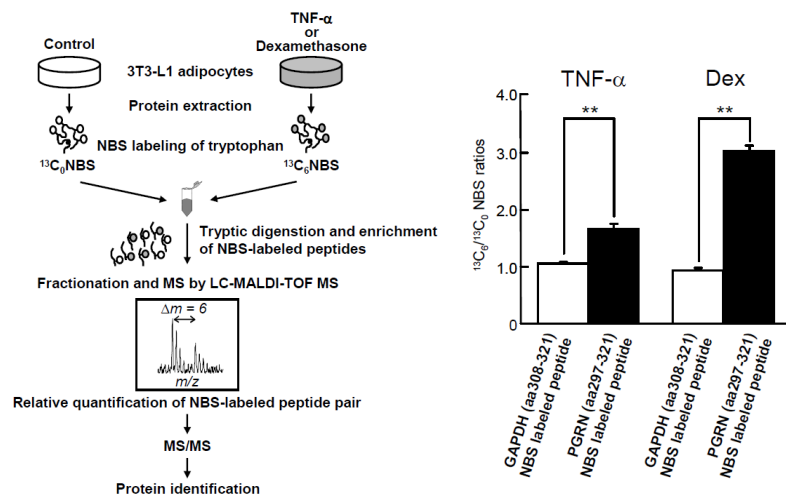


図15. 比較プロテオーム解析によるインスリン抵抗性関連分子の探索
NBS法の原理(左)とPGRNの発現比(右)

PGRNは成長因子様活性をもち、炎症や創傷治癒に関与することが報告されており、免疫細胞が豊富に存在する脾臓や肺などにおいて高発現することが以前から知られていたが、脂肪組織における役割や発現レベルは詳しく調べられていなかった。そこで、通常食および高脂肪食を摂取させたマウスを用いて組織別の発現レベルを比較したところ、白色脂肪組織においてのみ、高脂肪食によるPGRNの発現上昇が認められ、肥満マウスでは白色脂肪組織がPGRNの主要な産生組織となることが示唆された。遺伝的肥満マウス(*ob/ob*)における血中PGRN濃度は正常マウス(*ob/+*)と比較して約2倍有意に高く、インスリン抵抗性改善薬(ピオグリタゾン)の経口投与によって正常化した。さらに、組み換えPGRN蛋白質をマウスに2週間連日投与し、インスリン負荷試験を行ったところ、PGRNを慢性投与したマウスではインスリン抵抗性が認められた。以上の結果から、脂肪組織および血中のPGRNレベルは肥満、インスリン抵抗性と相関することが明らかとなり、慢性的なPGRNレベルの上昇がインスリン抵抗性惹起に関与することが示唆された。

高脂肪食による肥満およびインスリン抵抗性におけるPGRNの役割を明らかにするため、PGRN欠損マウスを高脂肪食下で飼育したところ、摂餌量と自発運動活性に差が認められないにも関わらず、PGRN欠損マウスでは野生型マウスと比較し、高脂肪食による体重増加、内臓脂肪の蓄積、脂肪細胞肥大化、炎症細胞の浸潤が著明に抑制された(図16)。また、野生型マウスでは高脂肪食によってインスリン抵抗性が引き起こされるのに対し、PGRN欠損マウスではインスリン抵抗性が認められなかった。呼吸代謝測定によって算出されるエネルギー消費量には有意な差が認められなかったが、高脂肪食下のPGRN欠損マウスでは野生型と比較して呼吸商が有意に低下しており、高脂肪食を摂取しても肥満し難い一因として、PGRN欠損マウスが脂質を優先的に消費している可能性が考えられた。

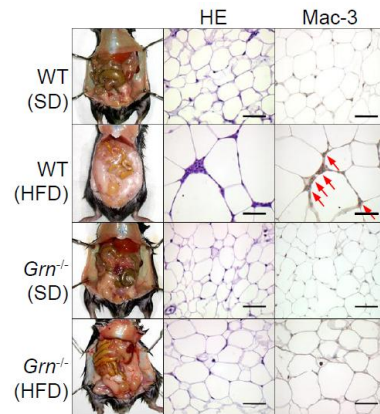


図16. PGRN欠損マウスに対する高脂肪食負荷の効果

3T3-L1脂肪細胞において、PGRNはインスリン受容体(IR)以降のインスリンシグナルを障害し、インスリン依存的な糖取り込みを抑制することが明らかとなった。PGRNをノックダウンした細胞では、IR以降のインスリンシグナル、糖取り込みが共に亢進し、TNF- α によるインスリン抵抗性も有意に抑制された。さらに、TNF- α による炎症性サイトカインの発現誘導に対するPGRNノックダウンの効果調べたところ、インターロイキン(IL)-6の発現誘導だけがノックダウンによって完全にブロックされることが明らかとなり、PGRNを介するインスリンシグナルの障

害にIL-6シグナルが主要に関与することが示唆された。脂肪細胞や肝細胞において、IL-6はgp130受容体、JAK/STATシグナルを介してSOCS3を発現亢進し、インスリン受容体基質(IRS)-1のリン酸化を抑制することで、IR以降のインスリンシグナルを障害することが知られている。また、肥満や糖尿病患者においてIL-6の血中レベルが上昇することや、脂肪組織でのIL-6産生増大が肥満におけるIL-6レベルの上昇に対して主要に寄与していることが報告されている。そこで、*in vivo*でのPGRNとIL-6の関連性を明らかにするため、PGRN欠損マウスにおけるIL-6の脂肪組織発現および血中レベルを調べたところ、高脂肪食によるIL-6レベルの上昇は、野生型マウスと比較して有意に抑制されていることが明らかとなった。また、脂肪組織、肝臓での高脂肪食によるSOCS3の発現増加も完全にブロックされていた。PGRNの慢性投与によって惹起されるインスリン抵抗性へのIL-6の関与を調べるため、IL-6に対する中和抗体をマウスに投与したところ、PGRN慢性投与によるインスリン抵抗性の有意な改善が認められた。

以上の結果より、脂肪組織において高脂肪食により発現増加するPGRNは、脂肪組織でのIL-6の産生分泌を促進し、脂肪組織および肝臓におけるSOCS3の発現を介してインスリンシグナルを障害することで、インスリン抵抗性と肥満を惹起することが示唆された(図17)。

今後、ヒトを対象とした前向き研究によってインスリン抵抗性、肥満との関連性を解析するとともに、PGRNを介するインスリン抵抗性の詳細なメカニズムを解明していくことで、バイオマーカーとしてのみならず、創薬の標的分子として新たな診断法や治療法に繋がると期待される。

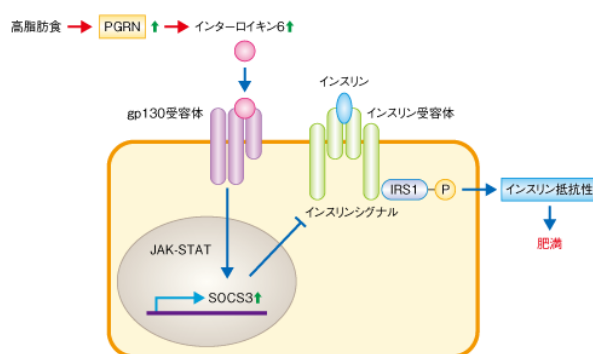


図17. PGRNによるインスリン抵抗性惹起の分子機構

(2)研究成果の今後期待される展開

本研究において、SU薬の新たな標的であることが発見され、これがcAMPセンサーであるEpac2Aであることは今後の糖尿病治療に重大なインパクトを示している。現在、インクレチン関連薬が上市され、既存のSU薬との併用療法が広く行われるようになったが、重篤な低血糖などの問題も生じている。今回の発見から、Epac2AはSU薬とインクレチン関連薬の共通の標的であることが明らかとなったので、今後は、これらの相互作用のメカニズムを解明することが重要な課題となる。例えば、Epac2Aに結合しないSU薬、あるいは、構造上SU骨格を有しないEpac2A活性化薬など、従来の経口血糖降下薬とは明らかに作用スペクトルの異なる、より安全な糖尿病治療薬のデザインが可能となると思われる。

また、質量分析計を用いたメタボローム解析をもとにして、これまで予想もできなかった代謝物(グルタミン酸)が、膵β細胞において、cAMPによるグルコース応答性インスリン分泌増強効果を引き起こす必須なシグナルであることを突き止めることができた。既述のように、cAMPシグナルを活性化するインクレチンの作用を利用したインクレチン関連薬が、新たな糖尿病治療薬として上市されて期待と注目を集めている。グルタミン酸はグルコース代謝とcAMPシグナルを結び付ける因子であり、今後、これを標的とした新たな糖尿病治療薬(インスリン分泌促進薬)の開発に繋がる可能性がある。さらに、グルタミン酸がどのような分子メカニズムでインスリン分泌を増強するのかを明らかにすることを計画しており、より選択的な治療薬標的が発見されることが期待される。

さらには、糖尿病モデルラットや患者血清のメタボローム解析によって、糖尿病の超早期診断マーカーを探索する研究にも着手しており、上述のように有望なマーカー候補が得られつ

つある。将来的には、血糖値が上昇する前に糖尿病発症を予測できる可能性があり、これが実現すれば、健康長寿の増進や医療費増大の抑制に大きく寄与するものと考えている。

本研究では、これまでの手法では決して発見することができなかった代謝シグナルや病態形成に重要な役割を演じる因子を同定することができた。質量分析計を用いたメタボローム、プロテオーム解析は、代謝異常症の発症機序や病態の解明に関して、きわめて有用なツールとなり得る。

4. 2 膵島細胞機能の形態学的解析(三重大学 溝口グループ)

(1)研究実施内容及び成果

本チームは糖代謝調節機構において、形態学的解析を分担した。レーザー顕微鏡および電子顕微鏡を用いて、膵 β 細胞のインスリン顆粒の形態、開口分泌の形態、グルコース刺激後の細胞内 Ca^{2+} 濃度変化等を解析するとともに、インスリン分泌を制御する消化管ホルモン GLP-1、GIP を分泌するL細胞、K細胞の形態および機能の多様性も解析した。

1) 膵 β 細胞株の形態学的解析および Ca^{2+} イメージング

インスリン分泌の制御機構をより詳細に解明するために、膵 β 細胞株、ならびに、マウス膵島を用いて、電子顕微鏡による形態学的解析を実施した。まず、上に示した 2 つの膵 β 細胞株 MIN6-K8 と MIN6-K20 を低濃度グルコース、あるいは、高濃度グルコースで刺激後に固定、超薄切片を作製し、透過型電子顕微鏡を用いて純形態観察を行ったところ、MIN6-K8 細胞では MIN6-K20 細胞に比べてミトコンドリアが多く見られた。これは、MIN6-K8 細胞で亢進している MA シヤトルの反応の場がミトコンドリアであることとよく一致している。また、細胞が集まって数十個単位の細胞集団になると、インスリン顆粒の数が増え、細胞と細胞の境界面の形質膜にインスリン顆粒が集積・ドッキングする傾向があることが判明した。また、これらの細胞株で 3 次元の偽膵島を形成するとインスリン分泌能が上昇することを見出した。そこで、2 次元の単層培養と 3 次元の偽膵島における、高濃度グルコース刺激に対する細胞内 Ca^{2+} 応答性の違いを、2光子レーザー顕微鏡 (OLYMPUS FV1000MP) を用いた Ca^{2+} イメージング (インジケータとして Oregon Green 488 BAPTA-1 AM を使用) により、細胞が生きたままリアルタイムで解析した。単層培養細胞では、高グルコース刺激前後で Ca^{2+} 応答性に大きな変化が見られなかったのに対し、偽膵島では高グルコース刺激後 2 分で偽膵島周辺部に細胞内 Ca^{2+} 濃度が急上昇した細胞が増え始め、刺激後 15 分では偽膵島内部でも細胞内 Ca^{2+} 濃度が急上昇した細胞が劇的に増えていた。

以上の結果から、培養膵 β 細胞が集まって数十個単位になるとインスリン顆粒の数が増え、細胞と細胞の境界面にインスリン顆粒が集まる傾向があり、また、3 次元化により、高グルコース刺激に対する細胞内 Ca^{2+} 応答性が格段に向上することが示された。3 次元構造の偽膵島においては、内側の細胞の細胞周囲全体が隣の細胞と接するようになるため、細胞間接着部位が単層培養細胞に比べて急激に増大する。したがって、この細胞間接着が引き金となり、何らかの Ca^{2+} 応答性インスリン分泌シグナルが増大することが想定された。また、2光子レーザー顕微鏡を用いた膵 β 細胞の Ca^{2+} イメージングにより、細胞が生きたままの状態での生体内機能分子のリアルタイムイメージングに成功した。これにより糖尿病の新規治療薬開発の基盤技術としての応用も期待できる。

2) Noc2 欠損マウスにおけるインクレチン分泌細胞の形態学的解析

Noc2 は低分子量 G タンパク質 Rab3 のエフェクタータンパク質であり、調節性開口分泌に関与することが知られている。研究代表者のグループは、膵 β 細胞および内分泌細胞に発現する新たな分子として Noc2 を同定し、Noc2 がインスリン分泌に重要な役割を果たすことを報告した。本研究で我々は消化管ホルモンであるインクレチン (GLP-1、GIP) を産生・分泌する細胞における Noc2 の役割を形態学的に検討した。野生型および Noc2 欠損マウス (随時食) 小腸の凍結切片を作製し、抗インクレチン抗体、抗 Noc2 抗体、およびファロイジンによる三重

染色を行い、インクレチン分泌細胞における Noc2 の局在を観察した。野生型マウスではインクレチン(GLP-1、GIP)と Noc2 が、基底膜側に多く分布する分泌顆粒で共局在していたのに対し、Noc2 欠損マウスではインクレチン顆粒の局在に乱れが生じ、本来、核より下側の基底膜側に濃縮するはずの分泌顆粒が核上部にも多く見られた(図1)。これらの結果は、Noc2 がインクレチン分泌細胞において、インクレチン顆粒の局在の維持に大きく関与していることを示唆している。インクレチン分泌細胞は消化管内分泌細胞であるが、膵外分泌腺や唾液腺の細胞においても、Noc2 欠損マウスでは分泌顆粒の配向が乱れることが報告されている。したがって、Noc2 が分泌顆粒の局在の維持に関与することは、内分泌、外分泌を問わず、分泌細胞全般に当てはまる普遍的な Noc2 の機能であると考えられる。

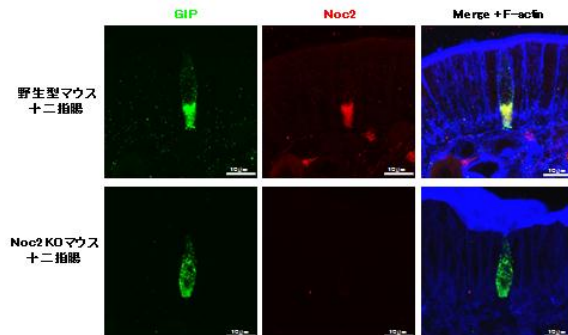


図1. Noc2 ノックアウトマウスにおける GIP 陽性分泌顆粒の局在

(2)研究成果の今後期待される展開

偽膵島形成によって Ca^{2+} 応答性およびインスリン分泌能が向上したことから、細胞間接着に作用する分子を標的とする糖尿病治療薬の開発が進むことが期待される。また形態学的解析から VGLUT1 欠損マウスの膵β細胞では分泌顆粒内のインスリン含量が低下していることが示唆された。今後、グルタミン酸による分泌顆粒へのインスリン取り込みのメカニズムが解明されることが期待される。

4. 3 代謝異常と膵島機能異常との関係の解明(京都大学 稲垣グループ)

(1)研究実施内容および成果

当グループでは、糖・脂質代謝異常と膵島機能異常との関係を明らかにする目的で、脂質メタボローム解析による網羅的糖・脂質代謝関連因子の検索および糖・脂質代謝関連候補因子に関する *in vivo* 機能解析を行った。

1) 脂質メタボローム解析

糖尿病の発症には遺伝因子のみならず環境因子が重要であり、環境因子の一つとして飽和脂肪酸の過剰摂取の関与が疫学的に示されている。本研究においては、摂餌条件を含む様々な条件下での糖尿病モデル動物(GK ラット、KK-Ay マウス)の膵島におけるリン脂質組成変化について、LC/MS あるいは LC/MS/MS を用いて網羅的メタボローム解析を実施した。しかしながら、膵島組織は生体サンプルとして微量であることから、少量のサンプルで解析可能なシステムが必要である。そこで、膵島における脂質解析について、東京大学(現中部大学)の田口良教授との共同研究を行い、マウスで 3 匹分、ラットでは 1 匹分の膵島でリン脂質の各クラス(フォスファチジルコリン;PC, フォスファチジルエタノールアミン;PE, フォスファチジルセリン;PS, フォスファチジルイノシトール;PI)の網羅的解析を可能とする測定系を確立した。この際、マウス、ラット膵島組織では、リン脂質(特に PC、PE、PS)において sn-2 位にアラキドン酸(20:4)をもつ分子種が多いことが判明し、これは 1993 年に Ramanadhamらが INS-1 細胞、ラット膵島、ヒト膵島を用いた PC、PE の解析と同様の結果であったことから、本測定系は適切なものであると判断した。

この測定系を用いて、非肥満型 2 型糖尿病モデルである GK ラットおよび野生型ラット(Wistar ラット)の膵島含有リン脂質の解析を行った。その結果、他の組織に比して膵島ではアラキドン酸(20:4)が多い傾向も含め、両群で有意な差は認められなかった。GK ラットの膵島では 8-OHdG の検討などから酸化ストレスが増加しているとされていることから、酸化リン脂質の測定も合わせて行ったところ、その分解産物である鎖長の短いアルデヒド体やカルボキシル

体が GK ラット膵島で多く認められた。

次に、高脂肪飼料(含有脂肪量約 45%;通常飼料では約 11%)を野生型マウス(C57BL/6 マウス)および過食肥満糖尿病モデルマウス(KK-Ay マウス)に摂取させ、膵島含有リン脂質組成の変化を検討した。両群ともに高脂肪食負荷によって膵島含有リン脂質組成の変化が認められ、その傾向は特に過食モデルである KK-Ay マウスで顕著であり、投与期間を延長しても同様であった。また、摂取する飼料成分(脂肪酸)の違いにより組織脂質組成が変化した。以上より、脂質によるインスリン分泌への影響が、摂食量の増加(過食)や摂取する脂質組成の違いによる膵島脂質組成の変化に起因する可能性が示唆された。

脂肪酸はその鎖長や不飽和度によって様々な異なる機能を持つことが知られており、多価不飽和脂肪酸(PUFA)のなかでも必須脂肪酸である n-3 系に属する EPA や DHA は抗炎症作用や脂質代謝改善作用、抗血小板凝集作用、血管保護作用があるとされる。糖代謝においては EPA がインスリン感受性を改善するとの報告がある。そこで、GK ラットを用いて EPA の経口投与による組織含有脂質への影響を検討した。その結果、EPA 経口投与群膵島において、一部の n-3 系多価不飽和脂肪酸の組織含有比率の増加を認め、対称的に n-6 系多価不飽和脂肪酸を含む分子の組織含有比率は低下した(図1)。経口糖負荷試験(OGTT)やインスリン負荷試験(ITT)によりインスリン分泌能およびインスリン抵抗性に関して検討したところ、GK ラット EPA 投与群で耐糖能は改善し、インスリン分泌反応およびインスリン感受性の改善を認めた。すなわち、糖尿病状態において、n-3 系多価不飽和脂肪酸がインスリン分泌能および抵抗性の改善による糖代謝改善効果を有する可能性を見出した。

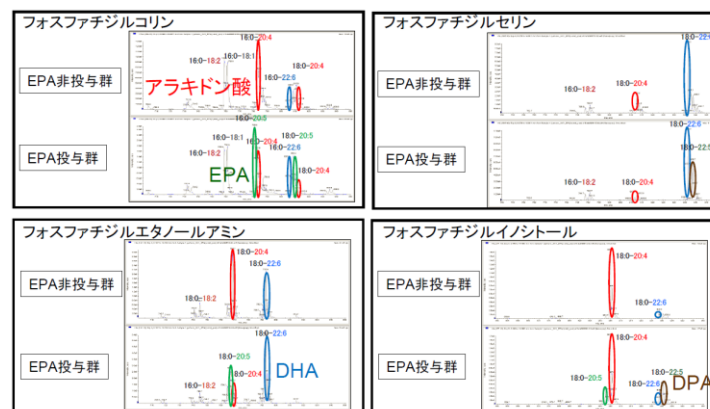


図1. EPA 経口投与による含有リン脂質組成の変化

2) 糖・脂質代謝異常にかかわる膵β細胞内候補因子の探索

糖・脂質異常によって膵β細胞機能障害が引き起こされることは知られているが、どのような代謝メディエーター、代謝経路の異常がこれに関わるのか、詳細は不明である。そこで、飽和脂肪酸負荷による膵β細胞インスリン分泌障害(脂肪毒性)に関与する因子および機序について検討した。ラット膵β細胞株 INS-1 を飽和脂肪酸であるパルミチン酸(600μM)に24時間曝露したところ、インスリン分泌は抑制され、脂肪毒性を誘導できることを確認した。またこの条件で、n-3系多価不飽和脂肪酸(EPA)を負荷すると、上記の飽和脂肪酸負荷による脂肪毒性が一部解除されることを見出した。次にこのような処置をした INS-1 細胞のインスリン分泌量、インスリン含有量を測定するとともに、経時的に細胞を回収して、RT-PCRにて脂肪毒性に関与する可能性のある候補因子を検索した。その過程で、タンパク質レベルでも発現量変化を認めた一価不飽和脂肪酸(C16 および C18)合成の律速酵素であり細胞膜脂質組成の調節に重要な役割を担っているステアロイル-CoA デサチュラーゼ(stearoyl-CoA desaturase:SCD-1)およびチロシンリン酸化酵素(tyrosine kinase)の一つである Src に着目してさらに検討を進めた。

SCD-1 は細胞膜の脂質組成の調節に関与し、膜流動性の維持に重要な役割を担っている。一価不飽和脂肪酸に対する飽和脂肪酸の適正な比率が、膜流動性に寄与し、比率の変化が、心血管疾患、肥満、糖尿病、高血圧、神経系疾患、免疫障害、癌など種々の病態への関与が指摘されている。そこで我々は、生理的条件下での SCD-1 の役割を検討するため、siRNA を利用したノックダウン実験を行った。その結果、SCD-1 の発現抑制により INS-1 細胞におけるグルコース応答性インスリン分泌が低下することを確認した(図2)。また、アポトーシスが促進されることも見出した。以上から、SCD-1 は膵β細胞における脂肪毒性に関与することが示唆された。

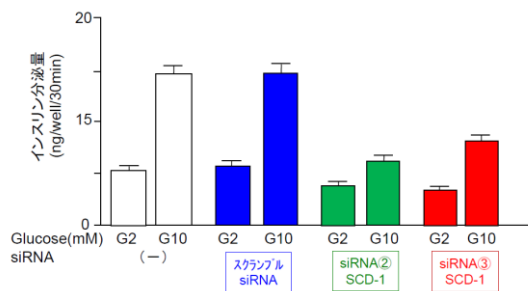


図2. SCD-1 発現抑制によるインスリン分泌への影響

Src は細胞構造、シグナル伝達、細胞成長を制御する種々のタンパク質のチロシン残基をリン酸化することで、これらのタンパク質を活性化する。我々は最近、消化管ホルモンであるインクレチンが、糖尿病状態で活性亢進している Src 活性を抑制することにより、ROS 産生を低下させ、膵β細胞の ATP 産生とインスリン分泌を改善することを明らかにした。次に我々は飽和脂肪酸負荷による脂肪毒性においても、Src の活性化と ROS 産生が、膵β細胞からのインスリン分泌の抑制に関与するかを検討した。600 μM パルミチン酸を 24 時間、INS-1 細胞に負荷したところ、Src 活性および ROS 産生が増加した。このパルミチン酸による ROS 産生増加は濃度依存的で、抗酸化剤(ビタミンE+ビタミンC)および ROS スカベンジャー (Tempol+Ebselen) 投与によって抑制された。さらにパルミチン酸負荷時に Src 特異的阻害薬(PP2)を処置すると、インスリン分泌抑制は改善された(図 3)。以上の結果から、膵β細胞における飽和脂肪酸負荷による脂肪毒性の発現には、Src が関与することが明らかになった。

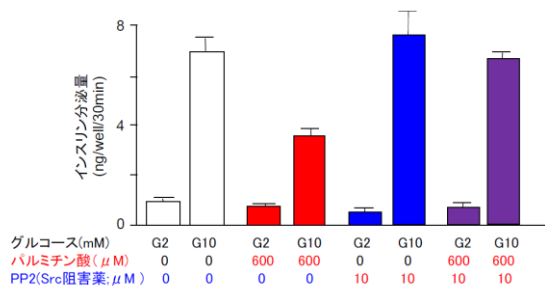


図3. 飽和脂肪酸(パルミチン酸)曝露によるインスリン分泌の抑制と Src 阻害薬による抑制解除

(2)研究成果の今後期待される展開

脂肪毒性による膵β細胞インスリン分泌障害機序に関する知見の蓄積は、現在、罹患患者数約 890 万人、患者予備軍も含めると約 2,210 万人と推計されている糖尿病や、同じく激増が懸念されているメタボリックシンドローム患者に対する食事介入、さらには糖・脂質代謝障害発生抑制のための予防・先制医療のための論拠となり、国民健康保持・増進および医療削減への貢献の面からも非常に有益なものであると考えられる。また、食事療法における脂質の取り扱いに関しても、現行区分から一歩進んで、摂取する脂質の質に関する、より深い考察を可能にする論拠の一つとなる可能性がある。

§ 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0件、国際(欧文)誌 45件)

2008年

1. Minami K, Okano H, Okumachi A, Seino S. Role of cadherin-mediated cell-cell adhesion in pancreatic exocrine-to-endocrine transdifferentiation. *J Biol Chem* 283:13753-13761, 2008
2. Saito T, Shibasaki T, Seino S. Involvement of Exoc3l, a protein structurally related to the exocyst subunit Sec6, in insulin secretion. *Biomed Res* 29:85-91, 2008
3. Tsutsumi T, Kosaka T, Ushiro H, Kimura K, Honda T, Kayahara T, Mizoguchi A. PASK (proline-alanine-rich Ste20-related kinase) binds to tubulin and microtubules and is involved in microtubule stabilization. *Arch Biochem Biophys* 477:267-278, 2008
4. Kominato R, Fujimoto S, Mukai E, Nakamura Y, Nabe K, Shimodahira M, Nishi Y, Funakoshi S, Seino Y, Inagaki N. Src activation generates reactive oxygen species and impairs metabolism-secretion coupling in diabetic Goto-Kakizaki and ouabain-treated rat pancreatic islets. *Diabetologia* 51:1226-1235, 2008
5. Naitoh R, Miyawaki K, Harada N, Mizunoya W, Toyoda K, Fushiki T, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N. Inhibition of GIP signaling modulates adiponectin levels under high-fat diet in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 376:21-25, 2008
6. Toyoda K, Okitsu T, Yamane S, Uonaga T, Liu X, Harada N, Uemoto S, Seino Y, Inagaki N. GLP-1 receptor signaling protects pancreatic beta cells in intraportal islet transplant by inhibiting apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 367:793-798, 2008
7. Fujita Y, Fukushima M, Suzuki H, Taniguchi A, Nakai Y, Kuroe A, Yasuda K, Hosokawa M, Yamada Y, Inagaki N, Seino Y. Short-term intensive glycemic control improves vibratory sensation in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 80:e16-19, 2008
8. Sassa M, Yamada Y, Hosokawa M, Fukuda K, Fujimoto S, Toyoda K, Tsukiyama K, Seino Y, Inagaki N. Glycemic instability in type 1 diabetic patients: Possible role of ketosis or ketoacidosis at onset of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 81:190-195, 2008
9. Harada N, Fukushima M, Toyoda K, Mitsui R, Izuka T, Taniguchi A, Nakai Y, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N. Factors responsible for elevation of 1-h postchallenge plasma glucose levels in Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 81:284-289, 2008
10. Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, Fujiwara H, Fujita Y, Ikeda K, Hamamoto Y, Hosokawa M, Seino Y, Inagaki N. Analysis of factors influencing pancreatic beta-cell function in Japanese patients with type 2 diabetes: association with body mass index and duration of diabetic exposure. *Diabetes Res Clin Pract* 82:353-358, 2008

2009年

11. Ravier MA, Nenquin M, Miki T, Seino S, Henquin JC. Glucose controls cytosolic Ca²⁺ and insulin secretion in mouse islets lacking adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channels owing to a knockout of the pore-forming subunit Kir6.2. *Endocrinology* 150:33-45, 2009
12. Zlatkovic J, Arrell DK, Kane GC, Miki T, Seino S, Terzic A. Proteomic profiling of K_{ATP} channel-deficient hypertensive heart maps risk for maladaptive cardiomyopathic outcome. *Proteomics* 9:1314-1325, 2009
13. Niimura M, Miki T, Shibasaki T, Fujimoto W, Iwanaga T, Seino S. Critical role of the N-terminal cyclic AMP-binding domain of Epac2 in its subcellular localization and function. *J Cell Physiol* 219:652-658, 2009
14. Sugawara K, Shibasaki T, Mizoguchi A, Saito T, Seino S. Rab11 and its effector Rip11 participate in regulation of Insulin granule exocytosis. *Genes to Cells* 14:445-465, 2009

15. Fujimoto W, Miki T, Ogura T, Zhang M, Seino Y, Satin LS, Nakaya H, Seino S. Niflumic acid-sensitive ion channels play an important role in the induction of glucose-stimulated insulin secretion by cyclic AMP in mice. *Diabetologia* 52:863-872, 2009
16. Zhang CL, Katoh M, Shibasaki T, Minami K, Sunaga Y, Takahashi H, Yokoi N, Iwasaki M, Miki T, Seino S. The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs. *Science* 325:607-610, 2009
17. Granot Z, Swisa A, Magenheim J, Stolovitch-Rain M, Fujimoto W, Manduchi E, Miki T, Lennerz JK, Stoeckert CJ Jr, Meyuhas O, Seino S, Permutt MA, Piwnicka-Worms H, Bardeesy N, Dor Y. LKB1 regulates pancreatic beta cell size, polarity, and function. *Cell Metab* 10:296-308, 2009
18. Noma K, Kimura K, Minatohara K, Nakashima H, Nagao Y, Mizoguchi A, Fujiyoshi Y. Triple N-glycosylation in the long S5-P loop regulates the activation and trafficking of the Kv12.2 potassium channel. *J Biol Chem* 284:33139-33150, 2009
19. Liu X, Harada N, Yamane S, Kitajima L, Uchida S, Hamasaki A, Mukai E, Toyoda K, Yamada C, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N. Effects of long-term dipeptidyl peptidase-IV inhibition on body composition and glucose tolerance in high fat diet-fed mice. *Life Sci* 84:876-881, 2009
20. Mukai E, Toyoda K, Kimura H, Kawashima H, Fujimoto H, Ueda M, Temma T, Hirao K, Nagakawa K, Saji H, Inagaki N. GLP-1 receptor antagonist as a potential probe for pancreatic beta-cell imaging. *Biochem Biophys Res Commun* 389:523-526, 2009

2010年

21. Yasuda T, Shibasaki T, Minami K, Takahashi H, Mizoguchi A, Uriu Y, Mori Y, Miyazaki J-i, Miki T, Seino S. Rim2 α determines docking and priming states in insulin granule exocytosis. *Cell Metab* 12:117-129, 2010
22. De Marinis YZ, Salehi A, Ward CE, Zhang Q, Abdulkader F, Bengtsson M, Braha O, Braun M, Ramracheya R, Amisten S, Habib AM, Moritoh Y, Zhang E, Reimann F, Rosengren AH, Shibasaki T, Gribble F, Renström E, Seino S, Eliasson L, Rorsman P. GLP-1 inhibits and adrenaline stimulates glucagon release by differential modulation of N- and L-type Ca²⁺ channel-dependent exocytosis. *Cell Metab* 11:543-553, 2010
23. Iwasaki M, Minami K, Shibasaki T, Miki T, Miyazaki J-I, Seino S. Establishment of new clonal pancreatic β -cell lines (MIN6-K) useful for study of incretin/cAMP signaling. *J Diabetes Invest* 1:137-142, 2010
24. Minami K, Miyawaki K, Hara M, Yamada S, Seino S. Tracing phenotypic reversibility of pancreatic β -cells *in vitro*. *J Diabetes Invest* 1:242-251, 2010
25. Yoshihara E, Fujimoto S, Inagaki N, Okawa K, Masaki S, Yodoi J, Masutani H. Disruption of TBP-2/Txnip ameliorates insulin sensitivity and secretion without affecting obesity. *Nature Communications* 1:127, 2010
26. Shimodahira M, Fujimoto S, Mukai E, Nakamura Y, Nishi Y, Sasaki M, Sato Y, Sato H, Hosokawa M, Nagashima K, Seino Y, Inagaki N. Rapamycin impairs metabolism-secretion coupling in rat pancreatic islets by suppressing carbohydrate metabolism. *J Endocrinol* 204:37-46, 2010
27. Kawasaki Y, Harashima S, Sasaki M, Mukai E, Nakamura Y, Harada N, Toyoda K, Hamasaki A, Yamane S, Yamada C, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N. Exendin-4 protects pancreatic beta cells from the cytotoxic effect of rapamycin by inhibiting JNK and p38 phosphorylation. *Horm Metab Res* 42:311-317, 2010
28. Fujita Y, Hosokawa M, Fujimoto S, Mukai E, Abudukadier A, Obara A, Ogura M,

Nakamura Y, Toyoda K, Nagashima K, Seino Y, Inagaki N. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis and lowers fasting blood glucose levels through reactive nitrogen species in mice. *Diabetologia* 53:1472-1481, 2010.

2011 年

29. Nakamura K, Minami K, Tamura K, Iemoto K, Miki T, and Seino S. Pancreatic β -cells are generated by neogenesis from non- β -cells after birth. *Biomed Res* 32:167-174, 2011
30. Mukai E, Fujimoto S, Sato H, Oneyama C, Kominato R, Sato Y, Sasaki M, Nishi Y, Okada M, Inagaki N. Exendin-4 suppresses Src activation and reactive oxygen species production in diabetic GK rat islets in an Epac-dependent manner. *Diabetes* 60:218-226, 2011
31. Nishi Y, Fujimoto S, Sasaki M, Mukai E, Sato H, Sato Y, Tahara Y, Nakamura Y, Inagaki N. Role of mitochondrial phosphate carrier in metabolism-secretion coupling in rat insulinoma cell line INS-1. *Biochem J* 435:421-430, 2011
32. Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Yamada C, Funakoshi S, Akitomo K, Takenaka K, Harada K, Koizumi A, Inagaki N: GCKR mutations in Japanese families with clustered type2 diabetes. *Mol Genet Metab* 102:453-460, 2011
33. Koyanagi M, Asahara S, Matsuda T, Hashimoto N, Shigeyama Y, Shibutani Y, Kanno A, Fuchita M, Mikami T, Hosooka T, Inoue H, Matsumoto M, Koike M, Uchiyama Y, Noda T, Seino S, Kasuga M, Kido Y. Ablation of TSC2 enhances insulin secretion by increasing the number of mitochondria through activation of mTORC1. *PLoS One* 6:e23238, 2011

2012 年

34. Matsubara T, Mita A, Minami K, Hosooka T, Kitazawa S, Takahashi K, Tamori Y, Yokoi N, Watanabe M, Matsuo E, Nishimura O, Seino S: PGRN is a key adipokine mediating high-fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. *Cell Metab* 15:38-50, 2012
35. Ogata S, Miki T, Seino S, Tamai S, Kasai H, Nemoto T. A novel function of Noc2 in agonist-induced intracellular Ca^{2+} increase during aymogen-granule exocytosis in pancreatic acinar cells. *PLoS One* 7: e37048, 2012
36. Shimizu S, Hosooka T, Matsuda T, Asahara SI, Koyanagi-Kimura M, Kanno A, Bartolome A, Etoh H, Fuchita M, Teruyama K, Takahashi H, Inoue H, Mieda Y, Hashimoto N, Seino S, Kido Y. DPP4 inhibitor vildagliptin preserves beta cell mass through amelioration of ER stress in C/EBPB transgenic mice. *J Mol Endocrinol* 49:125-135, 2012
37. Schieman J, Schlaudraff F, Klose V, Bingmer M, Seino S, Magill PJ, Zaghoul KA, Schneider G, Liss B, Roeper J. K-ATP channels in dopamine substantia nigra neurons control bursting and novelty-induced exploration. *Nat Neurosci* 15:1272-1280, 2012
38. Fujita H, Hara K, Shojima N, Horikoshi M, Iwata M, Hitota Y, Tobe K, Seino S, Kadowaki T. Variations with modest effects have an important role in the genetic background of type 2 diabetes and diabetes-related traits. *J Hum Genet* 57:776-779, 2012
39. Takabe, M., Matsuda, T., Hirota, Y., Hashimoto, N., Nakamura, T., Sakaguchi, K., Ogawa, W., Seino, S. C-peptide response to glucagon challenge is correlated with improvement of early insulin secretion by liraglutide treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 98:e32-35, 2012
40. Yamane S, Harada N, Hamasaki A, Muraoka A, Joo E, Suzuki K, Nasteska D, Tanaka D, Ogura M, Harashima S.-I., Inagaki, N. Sitagliptin add-on to low dosage sulphonylureas: efficacy and safety of combination therapy on glycemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 66:465-476, 2012
41. Yamane S, Harada N, Hamasaki A, Muraoka A, Joo E, Suzuki K, Nasteska D, Tanaka D,

- Ogura M, Harashima S.-I, Inagaki N. The effect of glucose and meal ingestion on incretin in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *J Diabetes Invest* 3:80-85, 2012
42. Harashima S-I, Horiuchi T, Wang Y, Notkins AL, Seino Y, Inagaki N. Sortingnexin 19 regulates the number of dense core vesicles in pancreatic β -cells. *J Diabetes Invest* 3:52-61, 2012
43. Harashima S-I, Ogura M, Tanaka D, Fukushima T, Wang Y, Koizumi T, Aono M, Murata Y, Seike M, Inagaki N. Sitagliptin add-on to low dosage sulfonylureas: efficacy and safety of combination therapy on glycemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 66:465-476, 2012

2013年

44. Suzuki K, Harada N, Yamane S, Nakamura Y, Nasteska D, Sasaki K, Joo E, Shibue K, Harada T, Hamasaki A, Toyoda K, Nagashima K, Inagaki N. Transcriptional regulatory factor X 6 (Rfx6) increases gastric inhibitory polypeptide (GIP) expression in enteroendocrine K-cells and is involved in GIP hypersecretion in high-fat diet-induced obesity. *J Biol Chem* 288:1929-1938, 2013
45. Sasaki M, Fujimoto S, Sato Y, Nishi Y, Mukai E, Yamano G, Sato H, Tahara Y, Ogura K, Nagashima K, Inagaki N. Reduction of reactive oxygen species ameliorates metabolism-secretion coupling in islets of diabetic GK rats by suppressing lactate overproduction. *Diabetes* in press

(2)その他の著作物(総説、書籍など) (英文総説・著書)

2008年

1. Minami K, Seino S. Pancreatic acinar-to-beta cell transdifferentiation in vitro. *Front Biosci* 13:5824-5837, 2008
2. Seino S, Miki T, Shibasaki T. PKA-independent mechanism of cAMP in insulin secretion. Pancreatic Beta Cell in Health and Disease. Seino S and Bell GI (eds.). Springer, 133-146, 2008

2009年

3. Seino S, Takahashi H, Fujimoto W, and Shibasaki T. Roles of cAMP signalling in insulin granule exocytosis. *Diabetes Obes Metab* 11:180-188, 2009
4. Ahrén B, Accili D, Boitard C, Efendic S, Henquin JC, Seino S, Steiner DF, Cerasi E. β -Cell research - A decade of rapid growth. *Diabetes Obes Metab* 11 Suppl 4:iv-ix, 2009

2010年

5. Seino S, Zhang CL, Shibasaki T. Sulfonylurea action re-revisited. *J Diabetes Invest* 1:37-39, 2010
6. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Pancreatic beta-cell signaling: toward better understanding of diabetes and its treatment. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 86:563-577, 2010
7. Accili D, Ahrén B, Boitard C, Cerasi E, Henquin JC, Seino S. What ails the β -cell? *Diabetes Obes Metab* 12 Suppl 2:1-3, 2010

2011年

8. Henquin JC, Accili D, Ahrén B, Boitard C, Seino S, Cerasi E. Long in the shade, glucagon

- re-occupies centre court. *Diabetes Obes Metab* 13 Suppl 1:v-viii, 2011
9. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest* 121:2118-25, 2011
 10. Fujimoto S, Mukai E, Inagaki N. Role of endogenous ROS production in impaired metabolism-secretion coupling of diabetic pancreatic β cells. *Prog Biophys Mol Biol* 107:304-310, 2011
 11. Fujimoto S, Inagaki N. Targeting β -cell functions in therapy for type 2 diabetes. *J Diabetes Invest* 2:178-179, 2011

2012年

12. Seino S, Takahashi H, Takahashi T, Shibasaki T. Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab* 14 Suppl 1:9-13, 2012
13. Boitard C, Accili D, Ahrén B, Cerasi E, Seino S, Thorens B. The hyperstimulated β -cell: prelude to diabetes? *Diabetes Obes Metab* 14 Suppl 3:iv-viii, 2012
14. Seino S. Cell signalling in insulin secretion: the molecular targets of ATP, cAMP and sulphonylurea. *Diabetologia* 55:2096-108, 2012
15. Shibasaki T. Elucidation of function and role of cAMP sensor Epac2A in insulin secretion. *Diabetology Int* 3:187-196, 2012

2013年

- 16 Minami K, Seino S. Current status of regeneration of pancreatic β -cells. *J Diabetes Invest* in press

(邦文総説・著書)

2008年

1. 南幸太郎、清野 進: 膵 β 細胞の機能、再生と幹/前駆細胞、アンチエイジング医学 4:790-794, 2008
2. 南幸太郎、清野 進: 糖尿病治療における再生医学の可能性、BioClinica 23:366-370, 2008
3. 南幸太郎、清野 進: 膵臓の再生、日本臨床 66:926-931, 2008
4. 柴崎忠雄、高橋晴美、清野 進: cAMP によるインスリン開口分泌の制御、糖尿病学の進歩 第42集 6-9, 2008
5. 豊田健太郎、稲垣暢也: インクレチン Mimetica 再生医療への応用、メディカル・サイエンス・ダイジェスト 34(4):143-146, 2008
6. 長嶋一昭、稲垣暢也: K_{ATP} チャネルを介するインスリン分泌調節機構、日本臨床 6(増刊号 3; 新時代の糖尿病学(1)):151-157, 2008
7. 濱崎暁洋、稲垣暢也: 2型糖尿病治療薬の進歩 GLP-1 誘導体と DPP-IV 阻害薬、Bio Clinica 23:514-519, 2008
8. 豊田健太郎、稲垣暢也、インクレチンによる膵 β 細胞増殖作用—膵 β 細胞増殖の基礎と臨床—、Progress in Medicine 28:1899-1904, 2008
9. 長嶋一昭、稲垣暢也: 新生児糖尿病の成因と治療、Diabetes Journal 36:132-134, 2008
10. 稲垣暢也: インスリンノーマ、消化管ホルモン産生腫瘍、今日の治療指針 2008 年版山口徹、北原光夫、福井次矢総編集、医学書院、588-589, 2008
11. 稲垣暢也、山田千積: 栄養とインスリン分泌、栄養学研究の最前線、日本栄養・食糧学会監修、小川 正、河田照雄、寺尾純二責任編、建帛社、33-43, 2008
12. 向 英里、稲垣暢也: 糖代謝異常と2型糖尿病の膵 β 細胞機能障害、2型糖尿病における膵 β 細胞研究の進歩、寺内康夫編、診断と治療社、49-58, 2008

2009年

13. 柴崎忠雄、高橋晴美、清野 進:インスリン開口分泌のダイナミクス、糖尿病学の進歩 第43集 29-33, 2009
14. 柴崎忠雄、張長亮、清野 進:糖尿病治療薬のあらたな標的としての cAMP センサー Epac2、医学のあゆみ 231:749-754, 2009
15. 高橋晴美、柴崎忠雄、藤本和歌子、清野 進:インクレチンの膵β細胞におけるインスリン分泌増強機構、月刊糖尿病(別冊・インクレチン) 2:29-36, 2009
16. 高橋晴美、柴崎忠雄、清野 進:インスリン開口分泌制御におけるcAMPの役割、糖尿病学の進歩 第43集 7-12, 2009
17. 横井伯英、清野 進:1型糖尿病の遺伝素因、ゲノム医学 9:99-106, 2009
18. 福島光夫、須永泰弘、清野 進:代謝動態シミュレーションー糖代謝調節機構のシミュレーション、実践ゲノムの最前線、77-90, 2009
19. 藤本新平、稲垣暢也:糖尿病診断の進め方、臨床と研究 86:6-11, 2009
20. 長嶋一昭、稲垣暢也:糖尿病:診断と治療の進歩、日本内科学会 98:25-29, 2009
21. 南幸太郎、清野 進:膵β細胞の特性と再生インスリン分泌細胞に必要な機能、月刊糖尿病 1:26-34, 2009

2010年

22. 柴崎忠雄、張長亮、清野 進:インスリン分泌におけるcAMPセンサーの役割、実験医学 28:1342-1346, 2010
23. 南幸太郎、清野 進:膵外分泌細胞からインスリン分泌細胞の誘導、実験医学 28:1368-1372, 2010
24. 南幸太郎、清野 進:再生膵β細胞ソースとしての膵外分泌細胞の有用性、糖尿病学 2010 診断と治療社 66-73, 2010
25. 柴崎忠雄、張長亮、清野 進:cAMPとスルホニル尿素薬の標的としてのEpac2、糖尿病学 2010 診断と治療社 38-41, 2010
26. 高橋晴美、柴崎忠雄、藤本和歌子、清野 進:インクレチンによるインスリン分泌増強機構、医学のあゆみ 233:346-351, 2010
27. 高橋晴美、柴崎忠雄、藤本和歌子、清野 進:インクレチンの膵島作用:膵β細胞、月刊糖尿病 2:18-25, 2010
28. 横井伯英、清野 進:1型糖尿病の動物モデル、糖尿病ナビゲーター 114-115, 2010
29. 長嶋一昭、稲垣暢也:経口糖尿病治療薬:作用機序とエビデンス1 スルホニル尿素薬、治療学、44:28-29, 2010
30. 藤田和代、原田範雄、稲垣暢也:インクレチンの膵作用と膵外作用とは、糖尿病レクチャー、1(1), 2010
31. 山田千積、稲垣暢也:インクレチン治療の夜明けーGLP-1受容体作動薬ー、糖尿病の最新治療 3:110-113, 2010
32. 豊田健太郎、稲垣暢也:肥満と消化管ホルモン、肥満と消化器疾患 51-67, 2010
33. 豊田健太郎、稲垣暢也:インクレチンの膵β細胞保護作用ーインクレチンの抗アポトーシス作用、医学のあゆみ 233:353-358, 2010
34. 豊田健太郎、稲垣暢也:GLP-1受容体作動薬、診断と治療 98:399-406, 2010
35. 豊田健太郎、稲垣暢也:膵β細胞 in vivo イメージングの現状と展望、実験医学 28:1357-1363, 2010
36. 綿田裕孝、金藤秀明、藤本新平、大杉満:糖尿病治療 糖尿病治療の実際とガイドライン。治療学 44:103-110, 2010
37. 高原志保、藤本新平:薬剤性低血糖(糖尿病薬を除く)。内分泌・糖尿病・代謝内科 30:168-171, 2010

38. 佐藤雄一、藤本新平:2 型糖尿病におけるインスリン分泌障害. プラクティス 27:359-362, 2010
39. 佐藤広規、藤本新平:膵 β 細胞におけるインスリン分泌機構とその障害. プラクティス 27:473-476, 2010
40. 高原志保、藤本新平:糖尿病臨床で遭遇する経口薬による低血糖症. プラクティス 27:607-609, 2010
41. 藤本新平、稲垣暢也:糖尿病治療薬の使い分け スルホニル尿素(SU)薬. medicina 47:1970-1973, 2010
42. 藤本新平、清野 裕、稲垣暢也:膵クレアティック・ポリペプチド(PP).日本臨床 68(増刊7):560-562, 2010
43. 藤田和代、原田範雄、稲垣暢也:インクレチンの膵作用と膵外作用とは. 糖尿病レクチャー、1:31-37, 2010
44. 山根俊介、稲垣暢也:DPP-4 阻害薬のすべて(清野 裕編) Part2 インクレチンの基礎をみる 2.GLP-1 の基礎. 33-46、先端医学社、東京、2010
45. 山根俊介、稲垣暢也:話題の新薬 シタグリプチン. Cardiac Practice 21:105-106, 2010
46. 山田千積、稲垣暢也:インクレチン治療の夜明け -GLP-1 受容体作動薬-. 糖尿病の最新治療 3:110-113, 2010
47. 豊田健太郎、稲垣暢也:膵島量測定法開発の現状. Diabetes Frontier 21:177-182, 2010
48. 豊田健太郎、稲垣暢也:膵 β 細胞イメージング法開発の現状. 内分泌・糖尿病・代謝内科 30:104-109, 2010
49. 長嶋一昭、稲垣暢也:グリニド薬とその併用は. 糖尿病レクチャー 1:137-142, 2010
50. 原島伸一、稲垣暢也:インクレチン関連薬の位置づけ. 肥満と糖尿病 9:497-501, 2010
51. 長嶋一昭、稲垣暢也:DPP-4 阻害薬の現状と展望. 臨床栄養 117:753-757, 2010
52. 長嶋一昭、稲垣暢也:新たに取り上げられた遺伝子異常による糖尿病. 月刊糖尿病 2:68-73, 2010
53. 長嶋一昭、稲垣暢也:糖尿病ナビゲーター(門脇 孝編) インスリン分泌における K_{ATP} チャンネルの役割. pp.46-47、メディカルレビュー社、東京、2010
54. 田中大祐、長嶋一昭、稲垣暢也:糖尿病の診断基準・病型分類・重症度. 内科 105:1462-1466, 2010
55. 清野 裕、南條輝志男、田嶋尚子、門脇 孝、柏木厚典、荒木栄一、伊藤千賀子、稲垣暢也、岩本安彦、春日雅人、花房俊昭、羽田勝計、植木浩二郎:糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 53:450-467, 2010
56. 原田範雄、稲垣暢也:薬物療法ーインクレチン関連薬ーDPP-4 阻害薬の適応. 糖尿病診療 2010 139:213-217, 2010
57. 原田範雄、稲垣暢也:インクレチン関連薬とその使い方, 最新医学(別冊) 112-123, 2010
58. 山根俊介、稲垣暢也:GLP-1 受容体作動薬, Current Therapy 28:50-54, 2010

2011 年

59. 木戸良明、柴崎忠雄、清野 進:膵 β 細胞における cAMP 情報伝達系、Annual review 2011 糖尿病・代謝・内分泌、12-19, 2011
60. 柴崎忠雄、清野 進:スルホニル尿素薬とインクレチン、最新医学、1:113-119, 2011
61. 柴崎忠雄、清野 進:インスリン分泌における cAMP センサーEpac2A の役割、内科学会雑誌 100:1418-1424, 2011
62. 柴崎忠雄、清野 進:スルホニル尿素薬の新たな標的分子、日本薬理学会雑誌 138:260, 2011
63. 高橋晴美、柴崎忠雄、清野 進:新規標的分子 Epac:インスリン分泌における Epac2A の

- 役割、月刊 *Mebio* 4:132-139, 2011
64. 柴崎忠雄、清野 進:インクレチンの分泌調節機構、日本臨床 69: 803-807, 2011
 65. 高橋晴美、柴崎忠雄、清野 進:インスリン分泌における *Epac2A* の役割、*Diabetes Journal* 39:151-157, 2011
 66. 上西栄太、柴崎忠雄、清野 進:わかりやすい分子糖尿病学 インスリン分泌機構における cAMP シグナルの役割、*International Review of Diabetes* 3:30-33, 2011
 67. 南幸太郎:膵 β 細胞の機能分化とインスリン分泌細胞の再生誘導、胆と膵 32:1219-1225, 2011
 68. 長嶋一昭、稲垣暢也:特集:糖尿病の新しい診断基準「その他の特定の機序、疾患による糖尿病」、内分泌・糖尿病・代謝内科 32: 44-52,2011
 69. 原島伸一、稲垣暢也:DPP-4 阻害薬、*Medical Practice* 28:174-180,2011
 70. 豊田健太郎、稲垣暢也「インクレチンの膵 β 細胞保護作用」別冊・医学のあゆみ 29-34, 2011
 71. 長嶋一昭、稲垣暢也:2型糖尿病の成因、糖尿病病態の分子生物学 41-50, 2011
 72. 山根俊介、稲垣暢也:インクレチン関連薬、動脈硬化予防 10:105-106, 2011
 73. 稲垣暢也:GLP-1 受容体作動薬の特徴と DPP-4 阻害薬との相違点、インクレチン療法実践ブラッシュアップ 21-27, 2011
 74. 原島伸一、稲垣暢也:DPP-4 阻害薬のポイント、インクレチン療法実践ブラッシュアップ 56-67, 2011
 75. 原田範雄、稲垣暢也:体重におよぼすインクレチンの作用、インクレチン療法実践ブラッシュアップ 125-129, 2011
 76. 濱崎暁洋、稲垣暢也:新規糖尿病治療薬 GLP-1 関連薬の心血管作用、*Heart view* 15:308-313, 2011
 77. 濱崎暁洋、稲垣暢也:糖尿病が主体のメタボリックシンドロームの薬物療法 DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、日本臨床 69(増刊 1): 654-661, 2011
 78. 長嶋一昭、稲垣暢也:新生児糖尿病、月刊糖尿病 3:58-64, 2011
 79. 豊田健太郎、稲垣暢也:GLP-1 の膵島再生・膵島イメージングへの応用、最新医学 66:90-96, 2011
 80. 藤本新平、稲垣暢也:2型糖尿病のインスリン分泌障害において膵 β 細胞の機能低下あるいは mass の減少のどちらかが重要なのか?、内分泌・糖尿病・代謝内科 32:99-401, 2011
 81. 原島伸一、稲垣暢也:インクレチン関連薬の登場により糖尿病治療がどのように変わったかー現状と課題-、*Progress in Medicine* 31:9-14, 2011
 82. 山根俊介、稲垣暢也:1型糖尿病に対するインスリンと GLP-1 受容体作動薬の併用療法、内分泌・糖尿病・代謝内科 32:606-611, 2011
 83. 山根俊介、稲垣暢也:GLP-1 受容体作動薬、月刊糖尿病 11: 59-68, 2011
 84. 稲垣暢也、原田範雄、濱崎暁洋:インクレチン系の機序とその糖尿病治療への応用ー膵 β 細胞におけるインクレチン作用ー、糖尿病学の進歩 2011 241-246, 2011
 85. 田中大祐、山根俊介、稲垣暢也:インスリン分泌能を改善 ～DPP-4 阻害薬・速効型インスリン分泌促進薬・SU 薬～、実験治療 703:22-26, 2011
 86. 長嶋一昭、稲垣暢也:糖尿病とイオンチャネル、細胞 43:12-15, 2011
 87. 細川雅也、藤田義人、稲垣暢也:AMP キナーゼと一酸化窒素 (NO)ならびに活性窒素 (ONOO⁻)、内分泌・糖尿病・代謝内科 33:133-138, 2011
 88. 向英里、稲垣暢也:低血糖についての新しい知見 1.インクレチン関連薬とスルホニル尿素薬の併用による低血糖、糖尿病 54:874-876, 2011
 89. 原島伸一、稲垣暢也:特集:DPP-4 阻害薬ー併用治療に関する話題 インスリンと DPP-4 阻害薬、糖尿病の最新治療 *Current Diabetology* 3:32-39, 2011

90. 藤本新平、稲垣暢也:SU薬を見直す、Mebio 28:68-73, 2011

2012年

91. 高橋晴美、柴崎忠雄、清野 進:糖尿病 基礎分野での進歩 膵β細胞におけるEpc2Aの役割、Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 4-9, 2012
92. 柴崎忠雄、清野 進:インスリン分泌と作用の基本的分子機構, 糖尿病学イラストレイテッド 発症機序・病態と治療薬の作用機序 22-30, 2012
93. 長嶋一昭、稲垣暢也:新生児糖尿病. International Review of Diabetes, 3:35-39, 2012
94. 長嶋一昭、稲垣暢也:SU薬と速効型インスリン分泌促進薬(グリニド)—薬剤構造から薬理特性および薬効を考える—, 糖尿病治療薬のサイエンス, 28-37, 2012
95. 原田範雄、稲垣暢也:DPP-4阻害薬、臨床と研究 89:10-14, 2012
96. 濱崎暁洋、稲垣暢也:GLP-1受容体作動薬での臨床、Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 68-76, 2012
97. 山根俊介、稲垣暢也:インクレチン分泌・作用のメカニズム、Diabetes Update, 1:32-37, 2012
98. 原島伸一、稲垣暢也:インスリンとDPP-4阻害薬の併用、経口糖尿病薬の新展開—病態プロファイルと最適薬剤選択の決め手 185-189, 2012
99. 原島伸一:インクレチン関連薬併用療法の有効性—SU薬との併用。月刊糖尿病 4:71-77, 2012
100. 長嶋一昭、稲垣暢也:SU薬と速効型インスリン分泌促進薬、糖尿病学イラストレイテッド 244-249, 2012
101. 長嶋一昭、稲垣暢也:2型糖尿病診断法:概論、最新臨床糖尿病学(上) 426-432, 2012
102. 藤本新平、稲垣暢也. 代謝・栄養疾患栄養疾患—1. 糖尿病 2.インスリン分泌とその異常. 内科学. 1033-1035, 2012
103. 藤本新平、稲垣暢也. インクレチンとSU薬併用による低血糖. 月刊糖尿病. 4: 151-154, 2012
104. 長嶋一昭、稲垣暢也. SU薬とインクレチン関連薬併用による低血糖. 経口糖尿病治療薬の新展開—病態プロファイルと最適薬剤選択の決め手. 154—158, 2012
105. 小倉雅仁、稲垣暢也. インクレチン関連薬(DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬)日本臨床 増刊 医療品副作用学 第2版. 201-205, 2012
106. 山根俊介、稲垣暢也. 最新の疾患バイオマーカー研究. 日本臨床. 70:846-851, 2012
107. 原田範雄、稲垣暢也. GIPの肥満への影響. 月刊糖尿病、別冊「インクレチン療法」 35-40, 2012
108. 豊田健太郎、稲垣暢也. 膵β細胞のin vivoイメージングの現状と展望. 糖尿病学 2012. 11-17, 2012
109. 山根俊介、稲垣暢也. インクレチンを標的とした治療法—GLP-1受容体作動薬・DPP-4阻害薬—. ファーマナビゲーター インクレチン薬編. 114-121, 2012
110. 濱崎暁洋、稲垣暢也. 血糖降下薬としての位置づけ. ファーマナビゲーター インクレチン薬編. 164-168, 2012

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 59件、国際会議 47件)

2008年

1. 柴崎忠雄、高橋晴美、清野 進:cAMPによるインスリン開口分泌の制御、第42回糖尿病学の進歩(高松)、2008.2.16
2. Seino S, Takahashi H, Miki T, Shibasaki T: Roles of exocytosis-associated proteins in pancreatic β-cells. Keystone Symposia, Islet and Beta Cell Biology. (Snowbird, Utah,

- USA), 2008.4.9
3. 清野 進: 膵島機能研究の新たな展開、第 81 回日本内分泌学会学術総会(青森)、2008.5.17
 4. 清野 進: インスリン分泌顆粒動態とその調節機構、第 51 回日本糖尿病学会年次集会(東京)、2008.5.24
 5. Seino S: Physiology and Pathophysiology of Pancreatic β -cells. Diabetes and Endocrine Research Conference, University of Washington (Seattle, USA), 2008. 4.15
 6. Seino S: How elevating beta-cell cAMP stimulates insulin secretion. 68th Scientific Sessions, American Diabetes Association (San Francisco, USA), 2008.6.8
 7. Shibasaki T, Takahashi H, Miki T, Seino S: Dynamic of insulin granules. 6th Catholic International Stem Cell Symposium (Seoul, Korea), 2008.6.20
 8. Minami K, Seino S: Signaling mechanism of in vitro transdifferentiation of pancreatic acinar cells. 6th Catholic International Stem Cell Symposium (Seoul, Korea), 2008.6.20
 9. 清水謙多郎: アグリバイオインフォマティクスとは、日本バイオインフォマティクス学会アグリバイオインフォマティクス第 1 回研究会(東京)、2008.7.15
 10. 寺田透: 分子シミュレーションとアグリバイオへの応用。日本バイオインフォマティクス学会第 1 回研究会(東京)、2008.7.15
 11. 清水謙多郎: タンパク質構造予測、JST ゲノムリテラシー講座(東京)、2008.7.31
 12. Seino S: Beta Cell Dysfunction vs Decrease in Beta Cell Mass; which is the determining factor in Type 2. Asia Islet Biology & Incretin Symposium (Incheon, Korea), 2008.10.19
 13. Minami K: Mechanism of pancreatic exocrine-to-endocrine transdifferentiation. Asia Islet Biology & Incretin Symposium (Incheon, Korea), 2008.10.19
 14. Inagaki N: Diabetes Mellitus in Japanese. U.S.-Japan-Vietnam Joint Scientific Meeting, Japanese Panel of Nutrition and Metabolism, US-Japan Cooperative Medical Science Program (Ho Chi Minh, Vietnam), 2008.10.28
 15. 清野 進、柴崎忠雄、岩崎真宏、南幸太郎: 膵 β 細胞の代謝調節とインスリン分泌、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会(神戸)、2008.12.9
 16. 清野 進: 糖尿病の基礎知識、生活習慣病と運動-神戸での新たな取り組み、知的クラスター創成事業 関西広域地域(神戸)、2008.12.13

2009 年

17. 清野 進: インスリン分泌機構に関する最近の進歩、第 12 回日本病態栄養学会年次学術総会(京都)、2009.1.11
18. 清野 進: 膵 β 細胞シグナリング研究の現状と展望、第 43 糖尿病学の進歩(松本)、2009.02.20
19. 清野 進: 膵 β 細胞を標的とした糖尿病治療に向けて、第 13 回六甲動脈硬化性疾患カンファレンス(神戸)、2009.2.21
20. 柴崎忠雄、高橋 晴美、清野 進: インスリン開口分泌のダイナミクス、第 43 糖尿病学の進歩(松本)、2009.2.21
21. Seino S, Hagiwara Y, Minami K: Induction of insulin-secreting cells from pancreatic acinar cells in vitro and its mechanism. EMBO Workshop: Beta cell differentiation and regeneration (Peebles, UK), 2009.2.28
22. 清野 進: 第 6 回神戸薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム(神戸)「膵 β 細胞を標的とした糖尿病の新たな治療戦略」、2009.3.21
23. Seino S: Insulin granule recruitment to exocytosis. 10th IGIS Symposium (St. Jean-Cap-Ferrat), 2009.3.27
24. Seino S: Pancreatic beta-cell signaling: diverse roles of cAMP, Plenary Lecture, The 2nd

- Oriental Congress of Endocrinology and Metabolism (Shanghai, China) 2009.4.19
25. 清野 進:インクレチンとインスリン分泌、第 82 回日本内分泌学会学術総会(前橋)、2009.4.23
 26. Inagaki, N: Novel strategies for regulation of insulin secretion: Advanced Study Institute on Novel Signaling Pathways in Diabetes and Metabolic Disorders, The Croucher Foundation, The University of Hong Kong, Li Ka Shing Faculty of Medicine, (Hong Kong), 2009.4.24
 27. 藤本新平:ミトコンドリア異常と β 細胞:代謝-分泌連関の障害、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.22
 28. 黒江彰、谷口中、野村慶雄、福島光夫、長坂昌一郎、中井義勝、磯貝興久、稲垣暢也、清野 裕:糖尿病と炎症としての歯周病、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.23
 29. 興津輝、豊田健太郎、稲垣暢也、上本伸二:膵島移植のトランシレーショナルリサーチ、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.23
 30. 清野 進:糖尿病の再生医療の現状と展望、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業第 1 回講演会(於:近畿大学薬学部)(大阪)、2009.5.30
 31. Seino S: New approaches toward understanding mechanisms of insulin secretion, The 36th International Congress of Physiological Sciences, (Kyoto, Japan) 2009.7.28
 32. 南幸太郎:膵外分泌細胞からの膵 β 細胞再生、第 14 回静岡健康・長寿フォーラム(静岡)、2009.10.3
 33. Seino S: Diabetes, Research and Training Center (DRTC) Seminar: Pancreatic β -cell signaling: for better understanding and treatment of diabetes, Washington University School of Medicine (St Louis, USA), 2009.10.13
 34. Seino S: Recent Advanced in Beta Cell Biology: Scientific and Clinical Implications (hosted by the Banting and Best Diabetes Center, University of Toronto) Signal transduction in the islet beta cell (Toronto, Canada), 2009.10.16
 35. 稲垣暢也: インクレチン療法の位置づけ、第 46 回日本糖尿病学会近畿地方会(京都)、2009.11.3
 36. 清野 進:膵 β 細胞を標的とした糖尿病の新たな治療戦略、日本糖尿病学会中国四国地方会第 47 回総会(岡山)、2009.11.6
 37. Seino S: Molecular Mechanism on Insulin Secretion、The 25th Kumamoto Medical Bioscience & Global COE Cell Fate Regulation Research and Education Unit Joint Symposium (Kumamoto, Japan), 2009.11.13
 38. Seino S: Pancreatic beta cell signaling: for better understanding and treatment of diabetes, Plenary Lecture, 15th Korea-Japan Symposium on Diabetes Mellitus (Jeju, Korea), 2009.11.21
 39. Iwasaki M, Kitatani N, Minami K, Shibasaki T, Watanabe K, Hyo T, Yabe D, Kurose T, Seino Y, Seino S: Education for diabetic patients: Viewpoints from clinical nutrition and basic research, 15th Korea-Japan Symposium on Diabetes Mellitus (Jeju, Korea), 2009.11.21

2010 年

40. 稲垣暢也: インスリン分泌機構からみた新しい糖尿病治療. 第 24 回日本糖尿病・肥満動物学会(大阪)、2010.1.23
41. 清野 進:日本人糖尿病の特徴とその対策 - 将来への展望、第 5 会兵庫県医師会糖尿病学術講演会(神戸)、2010.1.31
42. 清野 進:膵 β 細胞を標的とした糖尿病治療の新戦略、文部科学省知的クラスター創生

- 事業(第Ⅱ期)関西広域バイオクラスター成果発表会(神戸)、2010.2.8
43. 清野 進:“Pancreatic beta-cell signaling: toward better understanding and treatment of diabetes”、熊本大学大学院医学教育部組織的な大学院教育改革推進プログラム「臨床・基礎・社会医学一体型先端教育の実践」平成 21 年度合同プログレスレポート(熊本)、2010.3.1
 44. 稲垣暢也、向英里、豊田健太郎: β 細胞の可視化はどこまで可能か? 第 44 回糖尿病学の進歩(大阪)、2010.3.5
 45. 清野 進: インスリン分泌促進薬に関する最近の知見、第 51 回三九会(神戸)、2010.3.13
 46. Shibasaki T, Zhang C-L, Takahashi T, Takahashi H, Seino S: Epac2-mediated signaling to insulin secretion, 10th Annual Rachmiel Levine Diabetes and Obesity Symposium (Las Vegas, USA), 2010.3.16
 47. Seino S: Role of Epac2 in insulin secretion, Danish-Japanese Workshop on Molecular Diabetology (Copenhagen, Denmark), 2010.3.23
 48. Inagaki, N. Incretins and diabetes. 14th International Congress of Endocrinology (Kyoto, Japan), 2010.3.28
 49. Seino S: Cell signaling in insulin secretion. Donald Steiner Award Lecture. The 5th Annual Chicago Diabetes Day, The University of Chicago Diabetes Research and Training Center (Chicago, USA), 2010.5.15
 50. 南幸太郎、清野 進: シンポジウム「膵内分泌機能の再生～移植から再生医療まで～」: 分化転換によるインスリン分泌細胞の分化誘導、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.27
 51. 興津 輝、豊田健太郎、一戸辰夫、稲垣暢也、上本伸二: シンポジウム「膵移植の現状と課題」、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.27
 52. Shibasaki T, Zhang CL, Takahashi T, Takahashi H, Seino S: シンポジウム「膵 β 細胞研究の最前線(1)『インスリン分泌』」: Epac2 is a direct target of both cAMP and sulfonylurea in insulin secretion、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.28
 53. 豊田健太郎、稲垣暢也: シンポジウム「Protective effect of GLP-1 on pancreatic β -cells and our attempt of evaluate β -cell mass」、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.28
 54. 稲垣暢也: ディベートセッション「2 型糖尿病の発症に果たす役割として膵 β 細胞の機能低下あるいはその mass の減少のどちらがむしろ重要なのか?」、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.29
 55. Seino S: Symposium on “Insulin Secretion”: SUR1 to Epac2. 70th Scientific Sessions, American Diabetes Association (Orlando, USA), 2010.6.29
 56. 清野 進: インスリン分泌機構: Epac2 の役割、国立国際医療研究センター研究所 第 53 回医薬会セミナー(東京)、2010.8.23
 57. 稲垣暢也: シンポジウム「糖尿病の新たな治療戦略ーインクレチン関連薬を中心にー」、第 51 回日本人間ドッグ学会学術大会(旭川)、2010.8.27
 58. Seino S: The cell signaling in insulin secretion: a story of molecular targets of ATP, cAMP, and sulfonylurea. The 46th Annual Meeting of EASD, The 4th Albert Renold Lecture (Stockholm, Sweden), 2010.9.21
 59. Seino S: Novel aspects on the molecular regulation of insulin secretion. EASD islet study meeting 2010 (ISG2010) (Tällberg, Sweden), 2010.9.24
 60. Seino S: The cell signaling in insulin secretion: Epac2-mediated mechanisms. The 8th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress (Busan, Korea), 2010.10.19
 61. 高橋晴美: インクレチンのインスリン分泌増強作用における Epac2 の役割、第 47 回日本糖尿病学会近畿地方会(大阪)、2010.11.13
 62. 清野 進: バイオマーカー(メタボロームの観点から)、JST-CRDS「先制医療」ワークショップ

ブ(東京)、2010.12.10

2011年

63. 稲垣暢也、原田範雄、浜崎暁洋: シンポジウム「膵β細胞におけるインクレチン作用」、第45回糖尿病学の進歩(福岡)、2011.2.18
64. Seino S: Mechanisms of insulin secretion: interplay of glucose metabolism, cAMP signaling, and sulfonylurea. Kick-off Workshop, Strategic Japanese-Danish Cooperative Program on Molecular Diabetology (Kobe, Japan), 2011.3.8
65. Iwasaki M: Establishment of new clonal pancreatic beta-cell lines (MIN-K) useful for study of incretin/cAMP signaling. Kick-off Workshop, Strategic Japanese-Danish Cooperative Program on Molecular Diabetology (Kobe, Japan), 2011.3.8
66. Shibasaki T, Takahashi H, Yasuda T, Zhang C-L, Seino S: Molecular mechanisms of insulin granule exocytosis. 第84回日本薬理学会年会(横浜)、2011.3.22
67. Inagaki N: The potential of incretin in the treatment of type 2 diabetes. The 6th International Symposium on Receptor Mechanisms, Signal Transduction, and Drug Effects (Kyoto, Japan), 2011.4.1
68. 清野 進: 新たなインスリン分泌機構とその意義、第84回日本内分泌学会学術総会(神戸)、2011.4.21
69. 稲垣暢也: 糖尿病治療におけるインクレチンホルモンの臨床応用、第84回日本内分泌学会学術総会(神戸)、2011.4.22
70. 稲垣暢也: インクレチン関連薬への期待と限界、第84回日本内分泌学会学術総会(神戸)、2011.4.23
71. Fujimoto S, Mukai E, Yoshihara Y, Inagaki N: Impaired insulin secretion due to mitochondrial dysfunction in diabetes, Croucher Foundation Advance Study Institute (ASI) on "Mitochondrial Stress in Diabetes and Aging" (Hong Kong, China), 2011.4.29
72. Shibasaki T, Yasuda T, Takahashi H, Seino S: Molecular mechanisms of insulin granule exocytosis、第54回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.19
73. 稲垣暢也: Analysis of GIP Secretion by High-Fat Diet Loading Using GIP-GFP Knock in Mice、第54回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.19
74. 稲垣暢也: インクレチンと肥満. 第29回日本肥満症治療学会学術総会(京都)、2011.6.11
75. 稲垣暢也: 糖尿病とインクレチン. 第29回日本小児内分泌学会学術総会(さいたま)、2011.10.7
76. 清野 進: インクレチンとスルホニル尿素薬のインタープレイ、第54回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.20
77. Inagaki N: Incretin effect in Japanese, The 3rd Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of the Diabetes (Beijing, China), 2011.7.24
78. Seino S: Control of insulin granule exocytosis, FASEB Summer Research Conferences (Colorado, USA), 2011.8.14
79. 清野 進: 膵β細胞のシグナリング: インクレチン/cAMPによるインスリン分泌増強メカニズム、第84回日本生化学学会大会(京都)、2011.9.21
80. Harada N, Suzuki K, Nasteska D, Yamane S, Hamasaki A, Inagaki N: The effect of high-fat diet induced obesity on secretion of gastric inhibitory polypeptide from K-cells. 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus (Tokyo, Japan), 2011.10.21
81. Seino S: Control of insulin granule exocytosis, Danish-Japanese Workshop "Molecular Diabetology" (Copenhagen, Denmark), 2011.10.21
82. Minami K: Pancreatic exocrine-to-endocrine transdifferentiation *in vitro*. Danish-Japanese Workshop "Molecular Diabetology" (Copenhagen, Denmark), 2011.10.21
83. Minami K: Development of tools for beta cell research: pancreatic beta cell lines and gene-modified animals. Beta Cell Workshop 2011: Programming Beta Cell Development, Impairment and Regeneration (Helsingør, Denmark), 2011.10.24
84. Seino S: Mechanisms of insulin secretion and type 2 diabetes, Beta Cell Workshop 2011:

- Programming Beta Cell Development, Impairment and Regeneration (Helsingør, Denmark), 2011.10.25
85. 清野 進: インスリン分泌研究の最前線、第 48 回日本糖尿病学会近畿地方会(大阪)、2011.10.29
 86. Seino S: Treating diabetes today: a matter of selectivity, Satellite Symposium of International Diabetes Federation World Diabetes Congress -Treatment of type 2 diabetes: a matter of proof (Dubai, United Arab Emirates), 2011.11.4
 87. Seino S: Control of insulin granule exocytosis, 2011 International Conference of Diabetes and Metabolism (Seoul, Korea), 2011.11.10

2012 年

88. 清野 進: 新たなインスリン分泌メカニズムとその意義、第 46 回糖尿病学の進歩(盛岡)、2012.3.2
89. 清野 進: 膵 β シグナリングと糖尿病治療薬、第 85 回日本薬理学会年会(京都)、2012.3.14
90. 浅井加奈枝、幣憲一郎: 血糖管理に難渋している膵全摘を行った糖尿病患者の一例、第 3 回日本病態栄養学会症例研究分科会(大阪)、2012.2.11
91. 原田範雄、藤田和代、浜崎暁洋、山根俊介、Nasteska Daniela、佐々木香月、中村靖彦、稲垣暢也: 高脂肪食負荷状態における GIP 分泌の検討、第 26 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、(名古屋)、2012.2.17
92. 稲垣暢也: 非侵襲的イメージングによる膵 β 細胞定量の試み、第 85 回日本内分泌学会学術総会(名古屋)、2012.4.19
93. 稲垣暢也: インクレチン作用とは、第 85 回日本内分泌学会学術総会(名古屋)、2012.4.20
94. Seino S: Mechanisms of insulin secretion-interplay of glucose metabolism, cAMP, and sulfonylurea. The 3rd Annual Stefan S. Fajans Lecture in Diabetes, University of Michigan, (Ann Arbor, USA), 2012.5.4
95. 柴崎忠雄: (受賞講演) インスリン分泌における cAMP センサー EpacA の機能とその役割の解明、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.17
96. 稲垣暢也: 非侵襲的膵 β 細胞イメージングの試みと現状、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.17
97. 原田範雄: 高脂肪食負荷状態における GIP 分泌及び作用の検討、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.18
98. Seino S: Cell signaling in insulin secretion – interplay of glucose metabolism, cAMP, and sulfonylurea. The Kroc Lecture, Uppsala University, (Stockholm, Sweden), 2012.5.28
99. 稲垣暢也. 非侵襲的イメージングによる膵 β 細胞定量の試み. 第 85 回日本内分泌学会学術総会(名古屋)、2012.4.19
100. 稲垣暢也. インクレチン作用とは. 第 85 回日本内分泌学会学術総会(名古屋)、2012.4.20
101. 稲垣暢也. 非侵襲的膵 β 細胞イメージングの試みと現状. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.17
102. Seino S: Elucidation of the mechanisms of insulin secretion by metabolomics. 2012 International Conference on Diabetes and Metabolism (Seoul, Korea), 2012.11.9
103. Seino S: New approach to the study on cell signaling in insulin secretion. Plenary Lecture 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.25
104. Seino S: Application of metabolomics of pancreatic beta-cell biology. The 3rd GCOE International Symposium on Signal Transduction Medicine in the Coming Generation (Kobe, Japan), 2012.12.10
105. Inagaki, N. Canagliflozin: Potential Role of SGLT2 Inhibition in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto,

- Japan), 2012.11.25
106. Harada N, Yamane S, Hamasaki A, Inagaki N. Effect of Insufficient GIP Secretion on High-Fat Diet Induced Obesity. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.27

② 口頭発表 (国内会議 67 件、国際会議 18 件)

2008 年

1. 山田千積、山田祐一郎、月山克史、山田耕太郎、宇田川信行、高橋直之、田中 清、Daniel Drucker、清野 裕、稲垣暢也 GLP-1 はカルシトニンを介して骨吸収の調節に関与する、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会(東京)、2008.5.23
2. 豊田健太郎、興津 輝、山根俊介、魚永多恵子、原田範雄、清野 裕、稲垣暢也 マウス同系膵島移植モデルを用いた Exendin-4 の生体内における膵島保護効果の証明、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会(東京)、2008.5.23
3. 原田範雄、山田祐一郎、劉 喜宝、山根俊介、月山克史、中村靖彦、山田千積、浜崎暁洋、豊田健太郎、向 英里、清野 裕、稲垣暢也 GLI 受容体 Splicing Variant の肥満状態における膵 β 細胞の GIP 感受性への影響、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会(東京)、2008.5.23
4. 船越生吾、藤本新平、浜崎暁洋、藤原秀哉、藤田義人、池田香織、山田千積、細川雅也、清野 裕、稲垣暢也 空腹時、食事負荷、グルカゴン負荷 CPR 値における寄与因子の検討、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会(東京)、2008.5.24
5. 長嶋一昭、佐々木真弓、中村靖彦、桑村尚充、河崎祐貴子、稲垣暢也 Kir6.28 遺伝子異常糖尿病での遺伝子変異部の違いによる薬剤反応性変化についての比較検討、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会(東京)、2008.5.24
6. 南幸太郎、岡野宏俊、清野 進:カドヘリン依存性細胞接着による膵細胞分化転換制御、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会(東京)、2008.5.24
7. 尾山和信、川口美穂、鎗木康志、南幸太郎、三木隆司、清野 進、安田和基:血糖値回復に至るための膵 β 細胞再生機構の解明、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会(東京)、2008.5.24
8. Toyoda K, Okitsu T, Yamane S, Uonaga T, Liu X, Umemoto S, Seino Y, Inagaki N: GLP-1 Receptor Signaling Protects Pancreatic Beta-Cells in the Intraportal Islet Transplant by Inhibiting Apoptosis. 68th Scientific Sessions, American Diabetes Association (San Francisco, USA), 2008.6.8
9. Minami K, Okano H, Seino S: Role of cadherin-mediated cell-cell adhesion in transdifferentiation of pancreatic acinar cells. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Rome, Italy), 2008.9.8
10. Takahashi H, Shibasaki T, Seino S: Both the first and second phases of glucose-induced insulin secretion involve insulin granules newly recruited to the plasma membrane. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Rome, Italy), 2008.9.9

2009 年

11. Minami K, Miyawaki K, Seino S: A novel strategy for in vitro cell tracing reveals phenotypic reversibility of mouse pancreatic beta-cells. EMBO Workshop: Beta cell differentiation and regeneration (Peebles, UK), 2009.2.28
12. 横井伯英、清野 進: F2 交配系を用いた 1 型糖尿病モデル KDP ラットにおける修飾遺伝子座の解析. 第 52 回日本糖尿病学会(大阪)、2009.5.22
13. 浜崎暁洋、藤田和代、長井一高、榛葉孝弘、山田千積、原田範雄、浜本芳之、藤本新

- 平、細川雅也、稲垣暢也：インスリン製剤の多様化とインスリン療法選択の検討、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.22
14. 南幸太郎、萩原慶明、浅野優、石崎勝彦、清野 進：膵組織前駆細胞の誘導と特性解析、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.23
 15. 河崎祐貴子、原島伸一、向英里、佐々木真弓、中村靖彦、原田範雄、山田千積、豊田健太郎、山田祐一郎、清野 裕、稲垣暢也：Exendin-4 は JNK と p38 の脱リン酸化を介して Rapamycin 誘発性膵 β 細胞アポトーシスを抑制する、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.23
 16. 内藤玲、宮脇一真、原田範雄、水野谷航、豊田健太郎、伏木亨、山田祐一郎、清野 裕、稲垣暢也：GIP シグナルの遮断は高脂肪食負荷マウスにおけるアディポネクチンレベルを変化させる、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.23
 17. 福島光夫、三井理瑛、谷口中、中井義勝、鱸 英彦、河北俊子、村上雅義、稲垣暢也、黒瀬健、清野 裕：空腹時血糖値正常高値群(IFG₁₀₀₋₁₀₉:準空腹時血糖異常)のインスリン分泌能と抵抗性、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.23
 18. 佐藤雄一、藤本新平、向英里、小湊理恵子、西 勇一、佐藤広規、佐々木真弓、稲垣暢也：GK ラットのインスリン分泌障害には、膵島における Src シグナルによる内因性活性酸素種産生が関与する、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.23
 19. 原島伸一、清野 裕、稲垣暢也：Sorting nexin (SNX)19 は IA-2 の発現を調節してインスリン含有量に影響を及ぼす、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.23
 20. Yamane S, Hamamoto Y, Harada N, Toyoda K, Seino Y, Inagaki N: Evaluation of the effect of GLP-1 receptor activation on ER stress mediated beta cell damage in Akita mice. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Vienna, Austria), 2009.9.30
 21. 飯塚美知郎、柴崎忠雄、南幸太郎、岩崎真宏、清野 進、貝淵弘三、溝口明：胎仔マウス腸組織におけるインクレチン産生細胞の発現パターン 日本解剖学会第 69 回中部支部学術集会、(浜松)、2009.10
 22. 浜本芳之、浜崎暁洋、稲垣暢也：ピオグリタゾンの β 細胞機能に対する影響の検討、第 46 回日本糖尿病学会近畿地方会(京都)、2009.11.3

2010 年

23. Minami K, Miyawaki K, Seino S: Tracing phenotypic reversibility of pancreatic beta-cells in vitro. 14th International Congress of Endocrinology (Kyoto, Japan), 2010.3.30
24. 横井伯英、森本浩史、金星仁、篠原雅巳、清野 進：2型糖尿病モデル SDT ラットにおける耐糖能関連遺伝子座 *Gisdt1* の病因的意義、第 57 回日本実験動物学会(京都)、2010.5.13
25. 岩崎真宏、南幸太郎、柴崎忠雄、中山泰宗、原田和生、馬場健二、三木隆司、宮崎純一、福崎英一郎、清野 進：膵 β 細胞内代謝とインクレチンによる cAMP シグナルとの相互作用、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.27
26. 安田貴雄、柴崎忠雄、三木隆司、高橋晴美、宮崎純一、南幸太郎、清野 進：インスリン顆粒の開口放出機構における *Rim2 α* の役割、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.27
27. 藤田和代、浜崎暁洋、原田範雄、山根俊介、村岡敦、城尾恵里奈、稲垣暢也：GIP-GFP-knock-in マウスを用いた高脂肪食肥満における GIP 分泌の検討、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.27
28. 向英里、藤本新平、佐藤広規、小根山千歳、佐藤雄一、佐々木真弓、西勇一、岡田雅人、稲垣暢也：exendin-4GK ラット膵島において *Epac* 依存症に *Src* 活性を抑制することにより ROS 産生を減少させる、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.27

29. 田中大祐、長嶋一昭、佐々木真弓、山田千積、船越生吾、穂友絹美代、小泉昭夫、稲垣暢也: 糖尿病多発家系を対象とした全ゲノム連鎖解析による疾患感受性遺伝子の検索、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.27
30. 吉原栄治、藤本新平、稲垣暢也、淀井淳司、増谷弘: 糖尿病モデルにおける TBP-2 の糖・脂質代謝制御機構、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.27.
31. 高木伴幸、古田浩人、宮脇正和、長嶋一昭、西理宏、佐々木秀行、稲垣暢也、吉川徳茂、南條輝志男: ABCC8 遺伝子の Pro1198Leu 変異は K_{ATP} チャンネルの ATP 感受性を低下させ永続型新生児糖尿病の原因となる、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.27
32. 浜崎暁洋、村岡敦、原田範雄、山根俊介、豊田健太郎、藤田和代、城尾恵里奈、稲垣暢也. 日本人におけるインクレチン効果の検討、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.28
33. 山根俊介、原田範雄、浜崎暁洋、村岡敦、藤田和代、城尾恵里奈、劉喜宝、稲垣暢也: 日本人健常者における糖負荷後インクレチン分泌と関連因子についての検討、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.28
34. 小倉雅仁、中村靖彦、田中大祐、庄暁桐、藤田義人、小原章央、浜崎暁洋、細川雅也、稲垣暢也: SIRT5 は carbamoyl phosphate synthetase1 を介して尿素回路を調節する、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.28
35. 金子至寿佳、佐藤雄一、桑原佳宏、稲垣暢也: 日本人 2 型糖尿病患者に対する適切なインスリン治療開始時期の検討、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.28
36. 喜田岡正史、稲垣暢也、門脇孝、高本誠介、佐藤謙、寺内康夫、布井清秀、山田祐一郎、清野 裕: 日本人 2 型糖尿病患者の病態生理に適した経口薬物治療ーインスリン分泌促進薬とインスリン抵抗改善薬の比較試験、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.28
37. Hamasaki A, Harada N, Muraoka A, Yamane S, Joo E, Toyoda K, Inagaki N: Incretin effect in Japanese subjects. The 2nd Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Okayama, Japan), 2010.5.28
38. Sugawara K, Yabe D, Kuroe A, Lee S, Deacon CF, Watanabe K, Hyo T, Hishizawa M, Kurose T, Holst JJ, Inagaki N, Seino Y: Little enhancement of meal-induced GLP-1 secretion in Japanese: Comparison of type 2 diabetes and healthy controls. The 2nd Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Okayama, Japan), 2010.5.28
39. 横井伯英、田辺幸子、大矢美紀、清野 進: 1 型糖尿病モデル KDP ラットにおける膵島炎および甲状腺炎の遺伝解析、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.29
40. 村岡敦、浜崎暁洋、原田範雄、山根俊介、藤田和代、城尾恵里奈、稲垣暢也: 減量による肥満の改善に伴うインクレチン分泌と効果の経過を評価しえた 1 例、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.29
41. 藤本裕之、豊田健太郎、向英里、劉喜宝、庄暁桐、魚永多恵子、興津輝、稲垣暢也: 移植膵島の新規三次元イメージング技術の確立、第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.29
42. Harada N, Hamasaki A, Inagaki N: Incretin secretion and incretin effect in Japanese. Asia Islet Biology& Incretin Symposium (AIBIS) (Kyoto, Japan), 2010.7.31-8.1
43. Yoshihara E, Fujimoto S, Inagaki N, Yodoi J, Masutani H: Disruption of TBP-2/Txnip ameliorates insulin sensitivity and insulin secretion without affecting obesity、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会(神戸)、2010.12.10

2011年

44. 細川雅也、小川栄一、原田範雄、山根俊介、濱崎暁洋、豊田健太郎、藤田義人、藤本新平、清野 裕、稲垣暢也:外因性 GIP 投与によるマウス小腸でのブドウ糖吸収抑制の作用機序の検討、第 14 回日本病態栄養学会年次学術集会(横浜)、2011.1.15
45. 横井伯英、日高志保美、大矢美紀、清野 進:1 型糖尿病モデル KDP ラットにおける感受性遺伝子座の全体像の解明、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.19
46. 小川栄一、細川雅也、原田範雄、山根俊介、濱崎暁洋、豊田健太郎、藤田義人、藤本新平、福田一仁、月山克史、山田祐一郎、Drucker Daniel J、清野 裕、稲垣暢也:マウス小腸における外因性 GIP 投与によるブドウ糖吸収制御の作用機序の検討、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.19
47. 藤田和代、原田範雄、濱崎暁洋、Daniela Nasteska、山根俊介、城尾恵里奈、村岡敦、菱澤方洋、近藤八重子、劉 喜宝、稲垣暢也:GIP 分泌抑制のインスリン分泌と高脂肪食肥満に及ぼす影響、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.19
48. 田中大祐、長嶋一昭、佐々木真弓、山田千積、船越生吾、穂友絹美代、菱澤方洋、小泉昭夫、稲垣暢也:日本人糖尿病多発家系を用いた全ゲノム連鎖解析と疾患感受性遺伝子の同定、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.19
49. 豊田健太郎、木村寛之、藤本裕之、小川 佑、向英里、庄暁桐、河嶋秀和、平尾 佳、松田洋和、佐治英郎、稲垣暢也:GLP-1 受容体を標的とする非侵襲的膵島イメージングのための PET 用プローブの開発、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.19
50. 山根俊介、原田範雄、濱崎暁洋、村岡敦、藤田和代、城尾恵里奈、Daniela Nasteska、近藤八重子、菱澤方洋、稲垣暢也:日本人健常者における糖負荷後・食事負荷後のインクレチン分泌についての検討、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.19
51. 濱崎暁洋、原田範雄、村岡敦、山根俊介、城尾恵里奈、藤田和代、近藤八重子、菱澤方洋、稲垣暢也:日本人の耐糖能とインクレチン効果の検討、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.19
52. 南幸太郎、糠谷大樹、萩原慶明、清野 進:ヒト膵外分泌細胞からのインスリン分泌細胞の誘導、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.20
53. 田村香楠子、南幸太郎、中村維文、家本啓祐、三木隆司、清野 進:誘導性 Cre/loxP システムを用いた膵 β 細胞の運命追跡、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.20
54. 長嶋一昭、依藤亨、佐々木真弓、田中大祐、船越生吾、菱澤方洋、穂友絹美代、稲垣暢也:本邦における新生児糖尿病発症頻度および発症原因遺伝子に関する検討、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.20
55. 船越生吾、藤本新平、濱崎暁洋、藤原秀哉、藤田義人、池田香織、高原志保、長嶋一昭、細川雅也、清野 裕、稲垣暢也:良好な血糖コントロール達成のためのインスリン治療選択における C ペプチドを用いた指標の日本人 2 型糖尿病での有用性、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.20
56. 坂本英里子、尾崎信暁、清野祐介、深見亜也子、佐藤寛之、原田範雄、恒川新、豊田行康、三輪一智、稲垣暢也、大磯ユタカ:高シヨ糖食負荷は肝臓グルコキナーゼ活性低

下と GLP-1 分泌不全を伴う耐糖能障害を引き起こす、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.20

57. 高橋晴美、柴崎忠雄、高橋利匡、清野 進:インクレチンと SU 薬によるインスリン分泌における Epac2/Rap1 シグナルの役割、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.21
58. 藤本裕之、豊田健太郎、木村寛之、小川 有、向英里、庄暁桐、河嶋秀和、平尾 佳、松田洋和、佐治英郎、稲垣暢也:GLP-1 受容体を標的とする SPECT 用膵島イメージンググローブの開発、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.21
59. 西勇一、藤本新平、佐々木真弓、向英里、佐藤広規、佐藤雄一、田原裕美子、中村靖彦、稲垣暢也:膵 β 細胞の代謝分泌連関におけるミトコンドリア酸キャリアの役割、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.21
60. 横井伯英、日高志保美、大矢美紀、清野 進:1 型糖尿病モデル KDP ラットにおける修飾遺伝子座の同定:戻し交配系を用いたアプローチ、第 58 回日本実験動物学会(東京)、2011.5.26
61. Aini W, Iwasaki M, Ogura M, Shibasaki T, Minami K, Seino S: Induction of incretin responsiveness from incretin-unresponsive clonal beta-cells by formation of pseudoislets. The 3rd Asian Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Beijing, China), 2011.7.23
62. Nagashima K, Yorifuji T, Sasaki M, Tanaka D, Inagaki N: Functional analysis of KCNJ11 mutation in neonatal diabetes. The 3rd Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of the Diabetes (Beijing, China), 2011.7.23
63. Minami K, Tamura K, Iemoto K, Nakamura K, Seino S: Self-replication is not the only mechanism of maintenance of pancreatic beta-cell mass after birth. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Lisbon, Portugal), 2011.9.13
64. Nishi Y, Fujimoto S, Sasaki M, Mukai E, Sato H, Sato H, Tahara Y, Nakamura Y, Inagaki, N: Role of Mitochondrial Phosphate Carrier in Metabolism-Secretion Coupling in Rat Insulinoma Cell Line INS-1. 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus (Tokyo, Japan), 2011.10.22
65. Ikeda K, Fujimoto S, Uchida Y, Takahara S, Carroll AE, Morling B, Inagaki N: Impact of Cultural View of Self and Perceived Emotional Support on Diabetes Self-care Outcomes. 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus (Tokyo, Japan), 2011.10.22
66. 船越生吾、藤本新平、浜崎暁洋、藤原秀哉、藤田義人、池田香織、高原志保、清野 裕、稲垣暢也:2 型糖尿病における食事負荷 CPR への寄与因子の解析—グルカゴン負荷試験との比較—、第 48 回日本糖尿病学会近畿地方会(大阪)、2011.10.29
67. 向英里、藤本新平、佐藤広規、小根山千歳、小湊理恵子、佐藤雄一、佐々木真弓、西勇一、岡田雅人、稲垣暢也:exendin-4 は GK ラット膵島において Epac 依存性に Src 活性を抑制することにより ROS 産生を減少させる、第 25 回日本糖尿病・肥満動物学会(東京)、2011.11.5

2012 年

68. 吉田衣里、横井伯英、星川律子、日高志保美、大矢美紀、篠原雅巳、清野 進:2 型糖尿病モデル GK ラットおよび SDT ラットの包括的代謝プロファイリング、第 26 回日本糖尿病・肥満動物学会(名古屋)、2012.2.18
69. 上西栄太、柴崎忠雄、高橋晴美、濱口ひとみ、大磯ユタカ、清野 進:膵 β 細胞の N-WASP と cofilin による F-アクチンリモデリングの制御とそのインスリン分泌における役

- 割、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.17
70. 佐々木真弓、藤本新平、西勇一、向英里、佐藤雄一、佐藤広規、田原裕美子、小倉かさね、山野言、長嶋一昭、稲垣暢也. 活性酸素種抑制による Warburg 効果改善を介する GK ラットインスリン分泌障害改善効果 -癌代謝類似代謝障害制御の重要性-. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.17
 71. 城尾恵里奈、山根俊介、浜崎暁洋、原田範雄、松永哲郎、村岡 敦、鈴木和代、Nastesta Daniela、林 達也、辻 秀美、幣 憲一郎、津田謹輔、稲垣暢也:機能性食品 GFO による潰瘍性大腸炎の改善効果と glucagon-like peptide 分泌に対する作用の検討、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.18
 72. 大川哲司、神谷英紀、姫野龍仁、清野祐介、林良敬、加藤二郎、深見亜也子、藤谷敦、濱田洋司、恒川新、原田範雄、山田雄一郎、稲垣暢也、清野 裕、大磯ユタカ、中村二郎:GIP シグナルの末梢神経機能における役割の検討、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.18
 73. 福島光夫、青山沙絵、谷口中、中井義勝、森中朋子、矢部大介、安田浩一朗、黒瀬健、稲垣暢也、清野 裕:非肥満若年者におけるインスリン分泌能とインスリン感受性の解析、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.18
 74. 横井伯英、吉田衣里、星川律子、日高志保美、大矢美紀、清野 進:メタボロミクスによる 2 型糖尿病バイオマーカーの探索 -自然発症モデルを用いたアプローチ-、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.18
 75. 佐々木香月、原田範雄、鈴木和代、濱崎暁洋、山根俊介、Nasteska Daniela、城尾恵里奈、渋谷公尊、原田貴成、菱澤方洋、近藤八重子、中村靖彦、稲垣暢也. 腸管内分泌 K 細胞における発現遺伝子の検討. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.19
 76. 吾甫尔江艾尼、岩崎真宏、小倉雅仁、柴崎忠雄、南幸太郎、清野 進:膵β細胞間相互作用によるインクレチン/cAMPシグナル応答性の誘導、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.19
 77. 小倉雅仁、岩崎真宏、吾甫尔江 艾尼、南幸太郎、柴崎忠雄、中山泰宗、原田和生、馬場健史、三木隆司、宮崎純一、福崎英一郎、清野 進:膵β細胞におけるインクレチン/cAMPシグナルとグルコース代謝の相互作用、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.19
 78. 高橋利匡、高橋晴美、小野愛夏、柴崎忠雄、清野 進:SU薬による Epac2A 活性化機構の解明、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.19
 79. 田村香楠子、南幸太郎、中村維文、家本啓佑、清野 進:Ins2-CreER/R26R-YFP ダブルノックインマウスを用いた出生後における膵β細胞の特性分析、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.19
 80. Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Funakoshi S, Koizumi, A, Inagaki, N: Exome sequencing identifies a new diabetes susceptibility mutation in a Japanese family with highly aggregated type 2 diabetes, American Diabetes Association 72nd Scientific Sessions (Philadelphia, USA), 2012.6.9
 81. Yokoi N, Yoshida E, Hoshikawa R, Hidaka S, Beppu M, Oya M, Seino S: Search for biomarkers of type 2 diabetes by metabolome analysis. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.27
 82. Wang Y, Harashima S, Yamane S, Inagaki N. SKIP Inhibits Glucose-Stimulated and

Incretin-Enhanced Insulin Secretion. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.25

83. Takeda Y, Amano A, Noma A, Nakamura Y, Fujimoto S, Inagaki N. A Modeling Analysis of GLP-1 Receptor Signaling in Pancreatic β -Cells. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.26

2013年

84. 城尾恵里奈,山根俊介,原田範雄,濱崎暁洋,辻秀美,幣憲一郎,津田謹輔,稲垣暢也. 栄養素に対するインクレチン分泌の検討. 第16回日本病態栄養学会年次学術集会(京都)2013.1.13
85. 横井伯英,星野雅行,日高志保美,別府正悠,星川律子,清野 進: 新規肥満・糖尿病モデル Zucker fatty diabetes mellitus (ZFDM) ラットの確立, 第27回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(東京), 2013.2.23

③ ポスター発表 (国内会議 52 件, 国際会議 65 件)

2008年

1. 浜崎暁洋,谷口孝夫,荒牧 陽,岡本元純,山根俊介,稲垣暢也 2型糖尿病における血糖値コントロールの経過予測指標としての血中 C ペプチドと遊離脂肪酸,第51回日本糖尿病学会年次学術集会(東京),2008.5.23
2. 山根俊介,原田範雄,山田千積,豊田健太郎,浜本芳之,清野 裕,稲垣暢也 GLP-1 シグナルの増強は Akita マウスの膵 β 細胞障害を抑制する,第51回日本糖尿病学会年次学術集会(東京),2008.5.23
3. 河崎祐貴子,山田祐一郎,向 英里,中村靖彦,長嶋一昭,原田範雄,豊田健太郎,清野 裕,稲垣暢也 ラパマイシンによる膵 β 細胞のアポトーシスは Exendin-4 により抑制される,第51回日本糖尿病学会年次学術集会(東京),2008.5.23
4. 劉 喜宝,原田範雄,山根俊介,浜本芳之,豊田健太郎, Daniel J Drucker, 山田祐一郎,清野 裕,稲垣暢也 長期 DPPIV 阻害によるインクレチンシグナルの体重,糖代謝への影響,第51回日本糖尿病学会年次学術集会(東京),2008.5.23
5. Yasuda T, Shibasaki T, Miki T, Takahashi H, Miyazaki J, Minami K, Seino S: Critical role of Rim2 in insulin granule exocytosis. 68th Scientific Sessions, American Diabetes Association (San Francisco, USA), 2008.6.7
6. Kominato R, Fujimoto S, Mukai E, Nakamura Y, Nabe K, Shimodahira M, Nishi U, Funakoshi S, Seino Y, Inagaki N: Src Activation Generates Reactive Oxygen Species and Impairs Metabolism-Secretion Coupling in Diabetic and Ouabain-Treated Pancreatic Islets. 68th Scientific Sessions, American Diabetes Association (San Francisco, USA), 2008.6.7
7. 安田貴雄,南幸太郎,柴崎忠雄,高橋晴美,宮崎純一,三木隆司,清野 進: Critical role of Rim2 in insulin granule exocytosis, 第60回日本細胞生物学会大会(横浜), 2008.6.30
8. Iwasaki M, Minami K, Shibasaki T, Miki T, Miyazaki J, Seino S: Induction of cyclic AMP responsiveness in pseudoislets constituted from β cell- β cell interaction. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Rome, Italy), 2008.9.8
9. Kawasaki Y, Harashima S, Mukai E, Nakamura Y, Harada N, Toyoda K, Hamamoto Y, Seino Y, Yamada Y, Inagaki N: Exendin-4 restores rapamycin-induced apoptosis in pancreatic beta cells by inhibiting JNK and p38 signalling pathways. 44th Annual Meeting

- of the European Association for the Study of Diabetes (Rome, Italy), 2008.9.8
10. Yamane S, Hamamoto Y, Harada N, Toyoda K, Seino Y, Inagaki N: GLP-1 receptor activation attenuates beta cell damage in Akita mice. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Rome, Italy), 2008.9.8
 11. Hamamoto Y, Inagaki N: Pancreatic duodenal homeobox1 expression is not essential for differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells into insulin-producing cells. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Rome, Italy), 2008.9.9
 12. Mukai E, Toyoda K, Kimura H, Kawashima H, Ueda M, Temma T, Hirano K, Nagakawa K, Seino Y, Saji H, Inagaki N: Non-invasive imaging of pancreatic islets targeting glucagon-like peptide-1 receptors. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Rome, Italy), 2008.9.10
 13. Toyoda K, Okitsu T, Uonaga T, Liu X, Yamane S, Seino Y, Inagaki N: Improved glucose metabolism by islet transplant at periportal site than intraportal site. 4th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Rome, Italy), 2008.9.10
 14. Fujita Y, Hosokawa M, Fujimoto S, Abudukadier H, Fujiwara H, Mukai E, Sasaki M, Ogawa E, Seino Y, Inagaki N: Metformin action is mediated through reactive nitrogen species in primary mouse hepatocytes. 4th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Rome, Italy), 2008.9.10
 15. 安田貴雄、柴崎忠雄、三木隆司、高橋晴美、宮崎純一、南幸太郎、清野 進:インスリン顆粒の開口放出機構における Rim2 の重要性、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会(神戸)、2008.12.12
 16. Katoh M, Zhang C-L, Shibasaki T, Seino S: Development of a full-length Epac2 FRET sensor and its application. 44th Annual Meeting, The American Society for Cell Biology (San Francisco, USA), 2008.12.13

2009 年

17. Iwasaki M, Minami K, Shibasaki T, Miki T, Fukusaki E, Miyazaki J, Seino S: Characterization of insulin secretory properties of pseudoislets constituted from newly established clonal β -cells. 10th IGIS Symposium (St. Jean-Cap-Ferrat), 2009.03.26
18. 飯塚美知郎、鳥井美江、堤智斉、貝淵弘三、溝口明:胎仔および新生仔マウスにおける消化管ホルモン・インクレチン分泌細胞の形態学的解析 第 114 日本解剖学会総会・全国学術集会(岡山)、2009.3.28
19. 南幸太郎、清野 進:膵腺房細胞における分化転換のシグナリングメカニズム、第 82 回日本内分泌学会学術総会(前橋)、2009.4.23
20. 原田範雄、浜崎暁洋、豊田健太郎、山根俊介、浜本芳之、劉 喜宝、Jens J. Holst、山田祐一郎、清野 裕、稲垣暢也:日本人糖尿病患者における活性型 GIP 濃度の検討、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.21
21. 山根俊介、原田範雄、豊田健太郎、浜本芳之、清野 裕、稲垣暢也:GLP-1 アナログによる Akita マウス小胞体ストレス減少効果、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.21
22. 岩崎真宏、南幸太郎、柴崎忠雄、川原類、三木隆司、宮崎純一、福崎英一郎、清野 進:膵 β 細胞メタボローム解析によるインスリン分泌機構の解明、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.22
23. 金星仁、横井伯英、森本浩史、篠原雅巳、清野 進:自然発症糖尿病モデル SDT ラットにおける耐糖能関連遺伝子座 Gisd1 および Gisd2 の病態生理的役割の解明。第 52 回日本糖尿病学会(大阪)、2009.5.22
24. 森本浩史、横井伯英、金星仁、篠原雅巳、清野 進:新規血糖制御モデル(神戸モデル)

- ル)を用いた自然発症糖尿病動物 SDT ラット由来コンジュニク系統の病態評価. 第 52 回日本糖尿病学会(大阪)、2009.5.22
25. 山野言、藤本新平、佐藤雄一、小倉かさね、池田香織、浜崎暁洋、稲垣暢也: 高純度 EPA の投与が Goto-Kakizaki(GK)Rat の耐糖能に及ぼす影響、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.22
 26. 西勇一、藤本新平、向英里、佐々木真弓、佐藤広規、佐藤雄一、中村靖彦、稲垣暢也: 膵 β 細胞の Ca^{2+} 非依存性インスリン分泌における代謝シグナルの検討代謝分泌連関におけるミトコンドリアリン酸キャリアの役割、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.23
 27. 長嶋一昭、Pascal Beguin, Walter Hunziker、稲垣暢也: 新規電位依存性 Ca^{2+} チャネル調節因子の同地および膵 β 細胞インスリン分泌調節への影響に関する検討、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.23
 28. 中村靖彦、王建武、藤本新平、野間昭典、稲垣暢也: 膵 β 細胞シミュレーションモデルによる膜電位オシレーション機構の解析、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.23
 29. 向英里、豊田健太郎、藤本裕之、木村寛之、河嶋秀和、平尾佳、永川健児、上田真史、天満 敬、清野 裕、佐治英郎、稲垣暢也: GLP-1 受容体をターゲットにして分子プローブによる膵島の非侵襲的イメージング、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)、2009.5.24
 30. Sugawara K, Shibasaki T, Mizoguchi A, Saito T, Seino S: Rab11 and its effector Rip11 participate in regulation of insulin granule exocytosis. Asia Islet Biology and Incretin Symposium 2009, (Seoul, Korea), 2009.8.1
 31. Liu X, Harada N, Yamane S, Hamasaki A, Mukai E, Toyoda K, Yamada C, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N: Effects of long-term dipeptidyl peptidase-IV inhibition on body composition and glucose tolerance under high-fat diet in mice. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Vienna, Austria), 2009.9.30
 32. Nakamura Y, Fujimoto S, J-W Wang, Himeno Y, Cha C, Shimayoshi T, Noma A, Inagaki N: Analysis of membrane potential oscillation mechanism in the novel pancreatic beta cell simulation model. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Vienna, Austria), 2009.9.30
 33. Harashima S, Sasaki M, Seino Y, Inagaki N: Sorting nexin 19 regulates the number of insulin-containing secretory vesicle and insulin content by affecting IA-2 expression. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Vienna, Austria), 2009.10.1
 34. Hamasaki A, Harada N, Muraoka A, Yamane S, X Liu, Okumachi A, Toyoda K, Inagaki N: GIP and GLP-1 concentration are prescribed by different factors during oral glucose load in Asian subjects. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Vienna, Austria), 2009.10.2
 35. Iizuka M, Shibasaki T, Minami K, Iwasaki M, Seino S, Kaibuchi K, Mizoguchi A: Expression patterns of incretin-producing cells in mouse intestine during embryonic development. The 9th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides, (Kagoshima, Japan), 2009.10.5
 36. 山野言、長嶋一昭、藤本新平、稲垣暢也: 組織リン脂質組成変化の糖代謝に及ぼす影響ーリン脂質メタボローム解析を用いた検討ー、代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御基盤技術”研究領域 第 2 回公開シンポジウム(東京)、2009.10.16
 37. 浅野優、石崎勝彦、南幸太郎、清野 進: 膵前駆細胞としての DBA 結合細胞の特性解析、第 82 回日本生化学会大会(神戸)、2009.10.22
 38. Shibasaki T, Sugawara K, Seino S: Participation of Rab11 and its effector Rip11 in the regulation of insulin secretion. 第 32 回日本分子生物学会年会(横浜)、2009.12.12
 39. Takahashi H, Shibasaki T, Seino S: Regulation of insulin granule dynamics by glucose in the pancreatic β -cell. 第 32 回日本分子生物学会年会(横浜)、2009.12.12

2010年

40. Shibasaki T, Takahashi H, Seino S: Regulation of insulin granule exocytosis by glucose. 14th International Congress of Endocrinology (Kyoto, Japan), 2010.3.27
41. 飯塚美知郎、貝淵弘三、溝口明:胎仔マウス消化管上皮組織におけるインクレチン産生細胞の組織学的解析、第115回日本解剖学会総会・全国学術集会(盛岡)、2010.3.28
42. 上西栄太、柴崎忠雄、濱口ひとみ、大磯ユタカ、清野 進: cAMP を介したインスリン分泌における Cdc42 の役割、第53回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.27
43. 小原章央、細川雅也、藤田義人、Abudukadier Abulizi、藤本新平、小倉かさね、向英里、佐藤広規、佐藤雄一、小倉雅仁、清野 裕、稲垣暢也: Metformin の血糖降下作用には eNOS 由来の ONOO-産生による肝組織 AMPK 活性化が関与する、第53回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.27
44. 下田平眞生子、藤本新平、向英里、中村靖彦、西勇一、佐々木真弓、佐藤雄一、佐藤広規、清野 裕、稲垣暢也: rapamycin 慢性暴露は TCA 回路における代謝障害を介してインスリン分泌を低下させる、第53回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.27
45. 小原章央、細川雅也、藤田義人、Abudukadier Abulizi、藤本新平、小倉かさね、向英里、佐藤広規、佐藤雄一、小倉雅仁、清野 裕、稲垣暢也: Metformin の血糖降下作用には eNOS 由来の ONOO-産生による肝組織 AMPK 活性化が関与する、第53回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.27
46. 菊池方利、岩本安彦、稲垣暢也、吉岡卓也、三森信幸: 2型糖尿病におけるビルダグリップチンの臨床評価: プラセボ対照多施設ランダム化二重盲検比較試験、第53回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.27
47. 佐々木真弓、藤本新平、向英里、西勇一、佐藤雄一、佐藤広規、稲垣暢也: 活性酸素種産生抑制条件での培養による GK ラット膵島におけるインスリン分泌障害の改善効果、第53回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.28
48. Iwasaki M, Minami K, Shibasaki T, Miki T, Miyazaki J-I, Seino S: Establishment of new clonal pancreatic β -cell lines (MIN6-K) useful for study of incretin/cAMP signaling. The 2nd Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Okayama, Japan), 2010.5.28
49. Yokoi N, Morimoto H, Kim T, Shinohara M, Seino S: Etiological role of the glucose intolerance locus on chromosome 1 in the Spontaneously Diabetic Torii rat. The 2nd Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Okayama, Japan), 2010.5.28
50. Harada N, Hamasaki A, Yamane S, Muraoka A, Joo E, Fujita K, Inagaki N: Plasma GIP and GLP-1 levels are associated with distinct factors after glucose loading in Japanese subjects. The 2nd Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Okayama, Japan), 2010.5.28
51. 山野言、藤本新平、長嶋一昭、中西広樹、田島陽子、田口良、稲垣暢也: 糖尿病モデル動物におけるメタボローム解析を用いた組織リン脂質組成の検討、第53回日本糖尿病学会年次学術集会(岡山)、2010.5.29
52. Iwasaki M, Minami K, Shibasaki T, Miki T, Miyazaki J-I, Seino S: Induction of cAMP responsiveness from cAMP unresponsive β -cells by formation of pseudoislets. 70th Scientific Sessions, American Diabetes Association (Orland, FL, USA), 2010.6.26
53. Fujimoto S, Mukai E, Sato H, Oneyama C, Kominato R, Okada M, Inagaki N: Exendin-4 suppresses Src Activation and reactive oxygen species production in diabetic GK rat islets in an Epac-dependent manner. American Diabetes Association 70th Scientific Sessions (Orland, FL, USA), 2010.6.26
54. Harada N, Hamasaki A, Muraoka A, Yamane S, Joo E, Fujita K, Takano T, Inagaki N: GIP and GLP-1 levels are associated with distinct factors after glucose loading in Japanese subjects. American Diabetes Association 70th Scientific Sessions (Orland, FL, USA), 2010.6.26

55. Mukai E, Fujimoto S, Sato S, Oneyama C, Kominato R, Okada M, Inagaki N: Exendin-4 suppresses Src activation and reactive oxygen species production in diabetic GK rat islets in an Epac-dependent manner. American Diabetes Association 70th Scientific Sessions (Orland, FL, USA), 2010.6.26
56. Toyoda K, Kimura H, Mukai E, Fujimoto H, Ogawa Y, Kawashima H, Ueda M, Temma T, Hirao K, Nagakawa K, Seino Y, Saji H. Inagaki N: Non-Invasive PET Imaging of pancreatic islets targeting glucagon-like peptide-1 receptors. American Diabetes Association 70th Scientific Sessions (Orland, FL, USA), 2010.6.28
57. Iwasaki M, Minami K, Shibasaki T, Miki T, Miyazaki J-I, Seino S: Newly established clonal pancreatic β -cell lines (MIN6-K) are useful for study of incretin/cAMP signaling. Asia Islet Biology & Incretin Symposium (Kyoto, Japan), 2010.7.31
58. Yasuda T, Shibasaki T, Minami K, Takahashi H, Miyazaki J-I, Miki T, Seino S: Rim2 α determines docking and priming states in insulin granule exocytosis in pancreatic β -cells. Asia Islet Biology & Incretin Symposium (Kyoto, Japan), 2010.7.31
59. Fujita K, Harada N, Hamasaki A, Yamane S, Muraoka A, Joo E, Inagaki N: The effects of glucose and meal ingestion on incretin secretion in Japanese subjects. Asia Islet Biology & Incretin Symposium (AIBIS) (Kyoto, Japan), 2010.7.31-8.1.
60. Sasaki M, Fujimoto S, Mukai E, Nishi Y, Sato Y, Sato H, Inagaki N: Persistent reduction of reactive oxygen species (ROS) improves metabolism-secretion coupling in cultured diabetic GK islets. EASD islet study meeting 2010 (ISG2010) (Tällberg, Sweden), 2010.9.25
61. Nishi Y, Fujimoto S, Mukai E, Sasaki M, Sato H, Sato Y, Nakamura Y, Inagaki N: Role of mitochondrial phosphate carrier in metabolism-secretion coupling in pancreatic beta cells. EASD islet study meeting 2010 (ISG2010) (Tällberg, Sweden), 2010.9.25
62. Hamasaki A, Harada N, Muraoka A, Yamane S, Joo E, Fujita K, Toyoda K, Seino Y, Inagaki N: Incretin effect in Japanese subjects. The 8th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress (Busan, Korea), 2010.10.17
63. Yokoi N, Hidaka S, Ohya M, Tanabe S, Seino S: Genetics of the KDP rat: Major and modifier genes for autoimmune type 1 diabetes. The 18th International Workshop on Genetic Systems in the Rat (Kyoto, Japan), 2010.12.1
64. 柴崎忠雄、松村公男、建部将夫、岸本亜野、宮澤康太郎、藤本和歌子、三木隆司、岩永敏彦、清野 進 インクレチンホルモン GLP-1 分泌における Noc2 の役割、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会(神戸)、2010.12.7
65. 岩崎真宏、南幸太郎、柴崎忠雄、三木隆司、宮崎純一、清野 進: 膵 β 細胞のメタボローム解析、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会(神戸)、2010.12.10

2011 年

66. Shibasaki T, Takegawa K, Matsumoto T, Sunaga Y, Fukushima M, Tamaki H, Seino S: "Simulation model of insulin granule dynamics in a pancreatic beta-cell" International Symposium "Computational physiology of cardiac myocytes and pancreatic β -cells; Interaction between energy metabolism and membrane excitability", (Kyoto, Japan), 2011.1.30
67. 柴崎忠雄、安田貴雄、高橋晴美、清野 進: インスリン顆粒の開口放出機構、第 3 回バイオスーパーコンピューティングシンポジウム、(神戸)、2011.2.22
68. Takahashi H, Shibasaki T, Takahashi T, Seino S: Interaction of cAMP and sulfonylurea through Epac2 in insulin secretion. XII Servier-IGIS Symposium (Saint-Jean-Cap-Ferrat, France), 2011.4.2
69. 松原稔哉、三田綾子、南幸太郎、田守義和、北澤荘平、渡辺真、松尾英一、西村紀、清野 進: 新規アディポカイン Progranulin (PGRN) の同定とインスリン抵抗性ならびに肥満における役割、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.20

70. 岸本亜野、柴崎忠雄、松村公男、建部将夫、宮澤康太郎、藤本和歌子、三木隆司、岩永敏彦、清野 進: Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 分泌における Noc2 の役割、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.19
71. 菅原健二、柴崎忠雄、溝口 明、斉藤鉄也、清野 進: インスリン開口分泌における Rab11 およびそのエフェクター Rip11 の役割、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.19
72. 竹田有加里、天野晃、野間昭典、藤本新平、稲垣暢也: 膵 β 細胞における GLP-1 受容体を介する cAMP 制御機構の数理モデル化と総合的理解、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.19
73. 村岡敦、浜崎暁洋、原田範雄、山根俊介、城尾恵里奈、藤田和代、Nasutesuka Daniela、近藤八重子、菱澤方洋、辻秀美、幣憲一郎、稲垣暢也: 粉末飲料 GFO によるインクレチン分泌の検討、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.19
74. 上西栄太、柴崎忠雄、高橋晴美、濱口ひとみ、大磯ユタカ、清野 進: Cdc42/N-WASP によるアクチンダイナミクスの制御とそのインスリン分泌における役割、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(札幌)、2011.5.21
75. Toyoda K, Kimura H, Fujimoto H, Xiaotong Z, Mukai E, Ogawa E, Hirao K, Matsuda H, Kawashima H, Ueda M, Temma T, Saji H and Inagaki N: Development of Non-Invasive PET Probe for Quantifying Pancreatic β -Cell Mass Using Fluorine-18-Labeled Exendin-4. American Diabetes Association 71th Scientific Sessions (San Diego, USA), 2011.6.25
76. Shibasaki T, Uenishi E, Takahashi H, Hamaguchi H, Tatebe M, Oiso Y, Seino S: Role of actin dynamics regulated by Cdc42/N-WASP signaling in insulin secretion. American Diabetes Association 71th Scientific Sessions (San Diego, USA), 2011.6.26
77. Fujimoto H, Toyoda K, Kimura H, Ogawa Y, Mukai E, Xiaotohg Z, Kawashima H, Matsuda H, Hirao K, Saji H, Inagaki N: Non-Invasive SPECT Imaging of Pancreatic Islets Targeting Glucagon-Like Peptide-1 Receptors. American Diabetes Association 71th Scientific Sessions (San Diego, USA), 2011.6.26
78. Tanaka D, Nagashima K, Sasaki M, Yamada C, Funakoshi S, Akitomo K, Koizumi A, Inagaki N: Pedigree analysis of a highly aggregated Japanese family with diabetes mellitus. American Diabetes Association 71th Scientific Sessions (San Diego, USA), 2011.6.26
79. Inagaki N, Kondo K, Iwasaki T, Maruyama N, Susuta Y, Kuki H: Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter2 (SGLT2) improves glycemic control and reduces body weight in Japanese Type2 diabetes mellitus (T2DM) American Diabetes Association 71th Scientific Sessions(San Diego, USA), 2011.6.27
80. Tamura K, Minami K, Nakamura K, Iemoto K, and Seino S. Elucidation of pancreatic beta-cell fate using inducible Cre/loxP system. The 3rd Asian Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Beijing, China), 2011.7.23
81. Abulizi Abudukadier, Fujita Y, Hosokawa M, Fujimoto S, Mukai E, Obara A, Ogura M, Nakamura Y, Toyoda T, Nagashima K, Seino Y, Inagaki N: Metformin Suppresses Hepatic Gluconeogenesis and Lowers Fasting Blood Glucose Levels through Reactive Nitrogen Species. The 3rd Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of the Diabetes (Beijing, China), 2011.7.23
82. Abudukadier A, Fujita Y, A, Obara A, Hosokawa M, Fujimoto S, Fukushima T, Sato Y, Ogura M, Nakamura Y, Inagaki N: The endothelial nitric oxide synthase (eNOS) co-factor tetrahydrobiopterin (BH4) suppresses hepatic gluconeogenesis and lowers blood glucose levels. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Lisbon, Portugal), 2011.9.13
83. Muraoka A, Hamasaki A, Harada N, Tsuji H, Yamane S, Joo E, Suzuki K, Nasteska D, Kondo Y, Hishizawa M, Shide K, Seino Y, Inagaki N: Enteral supplementation with glutamine, fibre and oligosaccharide modulates incretin secretion. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Lisbon, Portugal), 2011.9.13
84. Harashima S, Wang Y, Seino Y, Inagaki N: Sorting nexin 19 regulates the number of dense core vesicles in pancreatic beta cells. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Lisbon, Portugal), 2011.9.14

85. Hamasaki A, Harada N, Muraoka A, Yamane S, Joo E, Suzuki K, Nasteska D, Kondo Y, Hishizawa M, Takano T, Seino Y, Inagaki N: Not glucose tolerance but obesity impairs the numerical incretin effect in Japanese subjects. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Lisbon, Portugal), 2011.9.14
86. Yamane S, Harada N, Hamasaki A, Muraoka A, Joo E, Fujita K, Daniela N, Takano T, Seino Y, Inagaki N: The effects of glucose and meal ingestion on incretin secretion in Japanese subjects with normal glucose tolerance. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Lisbon, Portugal), 2011.9.15
87. Nasteska D, Harada N, Hamasaki A, Suzuki K, Yamane S, Joo E, Muraoka A, Hishizawa M, Kondo Y, Liu X, Inagaki N: Effects of inhibited GIP secretion on high fat diet-induced obesity and insulin secretion. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Lisbon, Portugal), 2011.9.15
88. Shibasaki T, Uenishi E, Takahashi H, Hamaguchi H, Seino S: Role of actin dynamics in insulin secretion through Cdc42/N-WASP signaling、第 34 回日本分子生物学会年会(横浜)、2011.12.15

2012 年

89. 柴崎忠雄、田畑直紀、須永泰弘、福島光夫、玉置 久、横田秀夫、清野 進: インスリン分泌シミュレーターの研究開発、次世代ナノ統合シミュレーションソフトウェアの研究開発 / 次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発 公開シンポジウム(神戸)、2012.3.5
90. 南幸太郎、清野 進: タモキシフェン誘導性細胞標識システムを用いた膵 β 細胞の運命追跡、第 85 回日本内分泌学会学術総会(名古屋)、2012.4.21
91. 原島伸一、田中大祐、長嶋一昭、佐々木真弓、王宇、稲垣暢也: DPP-4 阻害薬シタグリプチンが有効であった MODY3 一家系、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.17
92. 米田紘子、豊田健太郎、村田敦、山根俊介、原田範雄、濱崎暁洋、稲垣暢也: シタグリプチン不応例に対する GLP-1 作動薬投与後の検討、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.17
93. 松原稔哉、三田綾子、南幸太郎、細岡哲也、北澤荘平、高橋健一、田守義和、横井伯英、西村紀、清野 進: Progranulin (PGRN): インスリン抵抗性を惹起する新規アディポカイン、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.17
94. 高橋晴美、柴崎忠雄、高橋利匡、清野 進: インクレチンと SU 薬によるインスリン顆粒開口分泌、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.19
95. 村岡敦、濱崎暁洋、原田範雄、山根俊介、鈴木和代、Daniela Nasteska、城尾恵里奈、佐々木香月、近藤八重子、菱澤方洋、渋江公尊、原田貴成、稲垣暢也: 日本人正常耐糖能者におけるインクレチン効果と体重との関連についての検討、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.19
96. 尾方秀忠、三浦英里子、清野祐介、尾崎信暁、原田範雄、石川孝太、大川哲司、藤谷淳、上西栄太、加藤二郎、姫野龍仁、深見亜也子、神谷英紀、濱田洋司、中村二郎、稲垣暢也、恒川 新、大磯ユタカ: グルコースとフルクトースの GIP, GLP-1 分泌に及ぼす影響、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.19
97. 長嶋一昭、今村博臣、田中喬、田中大祐、稲垣暢也: 蛍光プローブを用いた膵 β 細胞内 ATP および Ca 濃度同時測定を試み、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜)、2012.5.19
98. Sasaki M, Fujimoto S, Nishi Y, Mukai E, Yamano G, Sato Y, Sato H, Tahara Y, Nagashima K, Inagaki N. Persistent Reduction of ROS Ameliorates Metabolism-Secretion Coupling in Cultured Diabetic GK Islets by Suppressing Warburg Effect. American Diabetes Association 72nd Scientific Sessions (Philadelphia, USA), 2012.6.10
99. Matsubara T, Minami K, Yokoi N, Nishimura O, Seino S: PGRN: a novel therapeutic target and biomarker for insulin resistance and obesity identified by differential proteome analysis. 19th International Mass Spectrometry Conference (Kyoto, Japan), 2012.9.18

100. Yokoi N, Seino S: GC-MS-Based Metabolomics Approach to Identification of Biomarkers for Type 2 Diabetes. CREST symposium “New Frontiers of Metabolism Research in Biomedical Sciences” (Tokyo, Japan), 2012.9.27
101. Minami K, Kitanoya H, Takahashi H, Seino S: Induction of gastrointestinal hormones in pancreatic islets of a mouse model of beta cell regeneration. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Berlin, Germany), 2012.10.4
102. Fujimoto H, Toyoda K, Kimura H, Ogawa Y, Matsuda H, Takagi M, Kon A, Ono M, Saji H, Inagaki N. Development of ¹²³I-labeled exendin probe targeting GLP-1 receptors for detecting insulinoma cells. 48th EASD Annual Meeting (Berlin, Germany), 2012.10.4
103. Ogura K, Nagashima K, Shoji T, Sato Y, Tahara Y, Yamano G, Sato H, Ogura M, Mukai E, Fujimoto S, Inagaki N. Apple Procyanidins Improve Glucose Tolerance in Diabetic *ob/ob* Mice. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.25
104. Suzuki K, Harada N, Yamane S, Hamasaki A, Nasteska D, Sasaki K, Joo E, Shibue K, Harada T, Muraoka A, Kondo Y, Nakamura Y, Inagaki N. The Effect of High-Fat Diet Induced Obesity on GLP Secretion from K-Cells. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.25
105. Sato Y, Fujimoto S, Mukai E, Sato H, Tahara Y, Ogura K, Yamano G, Ogura M, Nagashima K, Inagaki N. Palmitate Induces Beta-Cell Dysfunction by Activating NADPH Oxidase Through via the Src Kinase Signaling. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.26
106. Ogura M, Nakamura Y, Tanaka D, Zhuang X, Fujita Y, Obara A, Hmasaki A, Hosokawa M, Inagaki N. SIRT5 Regulates Urea Cycle by Deacetylation and Activation of Carbamoyl Phosphate Synthetase 1. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.26
107. Sasaki K, Harada N, Yamane S, Hamasaki A, Suzuki K, Nasteska D, Muraoka A, Joo E, Kondo Y, Shibue K, Harada T, Inagaki N. Assessment of Gene Expression in Enteroendocrine K-Cells. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.26
108. Zhuang X, Toyoda K, Fujimoto H, Kimura H, Ogawa Y, Mukai E, Ueda M, Temma T, Hirai M, Takagi M, Kon A, Matsuda H, Ono M, Saji H, Inagaki N. Development of ¹²³I-Labeled Exendin Derivative Targeting to GLP-1 Receptor for Insulinoma SPECT Imaging. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.26
109. Shibasaki T, Uenishi1 E, Takahashi H, Hamaguchi1 H, Oiso Y, Seino S: Regulation of actin dynamics by N-WASP and cofilin in pancreatic β -cells and its role in insulin secretion. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.27
110. Minami K, Kitanoya H, Tamura K, Kudo M, Takahashi H, Seino S: Expression of gastrin in pancreatic islets of a mouse model of beta cell regeneration. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.27
111. Tamura K, Minami K, Iemoto K, Nakamura K, Seino S: Elucidation of pancreatic beta-cell fate after birthing Ins2-CreER/R26R-YFP double knock-in mouse. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.27
112. Ghupurjan G, Iwasaki M, Ogura M, Yokoi N, Shibasaki T, Minami K, Seino S: Critical role of malate-aspartate shuttle in induction of incretin responsiveness by formation of

- pseudoislets. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.27
113. Takahashi H, Shibasaki T, Hidaka S, Takahashi T, Ono A, Seino S: Interaction of incretin and sulfonylurea through Epac2 in insulin secretion. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.27
114. Sato H, Fujimoto S, Nagashima K, Mukai E, Ogura M, Saoto Y, Yamano G, Tahara Y, Ogura K, Sgizaki K, Inagaki N. Src Regulates Insulin Secretion by Modulating Glucokinase Activity in INS-1 Cells. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.27
115. Fujimoto H, Toyoda K, Kimura H, Ogawa Y, Mukai E, Zhuang X, Ueda M, Temma T, Hirai M, Matsuda H, Saji H, Inagaki N. Development of Non-Invasive PET Probe for Quantifying Pancreatic B-Cell Mass Using Fluorine-18-Labeled Exendin-4. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.27
116. Yamane S, Harada N, Hamasaki A, Muraoka A, Joo E, Suzuki K, Nasteska D, Tanaka D, Ogura M, Harashima S, Inagaki N. Effects of Glucose and Meal Ingestion on Incretin Secretion in Japanese Subjects with Normal Glucose Tolerance. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress/4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (Kyoto, Japan), 2012.11.27
117. Shibasaki T, Uenishi E, Takahashi H, Hamaguchi H, Seino S: Role of actin dynamics regulated by N-WASP and cofilin in insulin secretion in pancreatic beta-cells. 第35回日本分子生物学会年会(福岡)、2012.12.13

(4)知財出願

国内出願 (2件)

1. 発明の名称:インスリン分泌増強剤のスクリーニング法、発明者:清野 進、張長亮、加藤めぐみ、柴崎忠雄、出願人:国立大学法人神戸大学、日本ケミカルリサーチ株式会社、出願日:2009年4月17日、出願番号:2009-100794
2. 発明の名称:血中インスリン抵抗性及び糖尿病マーカープログラニュリン、採血試料中のプログラニュリン濃度の分析方法、及び、インスリン抵抗性を改善及び糖尿病を改善又は抑制する物質のスクリーニング方法、発明者:清野 進、南幸太郎、西村紀、三田綾子、松原稔哉、渡辺真、出願人:国立大学法人神戸大学、株式会社島津製作所、出願日:2010年9月1日、出願番号:特願 2010-195871

(5)受賞・報道等

①受賞

- ・ 清野 進:第5回 The Donald F. Steiner Award for Outstanding Achievement in Diabetes Research (シカゴ大学) 2010年5月 米国シカゴ大学が糖尿病研究で著明な成果をあげた研究者に毎年一名授与する国際賞で日本人として初めての受賞
- ・ 清野 進:第4回 The Albert Renold Prize (第46回欧州糖尿病学会) 2010年9月 欧州糖尿病学会 (European Association for Study of Diabetes: EASD) が隣島研究で著明な成果をあげた研究者に毎年一名授与する国際賞で欧州以外の研究者として初めての受賞
- ・ 清野 進:The Kroc Lectureship (ウプサラ大学) 2011年5月28日 Kroc財団が糖尿病研究で有名な欧米の大学に助成する賞で、糖尿病の基礎・臨床における

先導的研究者にそれぞれの大学から毎年1名に授与される

- ・ 清野 進:紫綬褒章 2011年11月3日
- ・ 清野 進:第3回 Stefan S. Fajans Lecture in Diabetes (ミシガン大学) 2012年5月4日 米国ミシガン大学が代謝・内分泌・糖尿病分野で顕著な業績をあげた研究者や医師に授与する国際賞
- ・ 柴崎忠雄:リリー賞(第55回日本糖尿病学会年次学術集会) 2012年5月17日 日本糖尿病学会が糖尿病研究で著明な成果をあげた若手研究者(46歳未満)に授与する賞

②マスコミ(新聞・TV等)報道(プレス発表をした場合にはその概要もお書き下さい。)

- ・ サイエンス誌上に発表したインスリンの分泌を促進する Epac2 に関する研究成果をプレス発表し (JST、神戸大学共同発表:2009年7月31日)、以下の新聞に報道された。:読売新聞、日経産業新聞、日刊工業新聞、化学工業日報(2009年7月31日)、毎日新聞(2009年8月7日)、朝日新聞(2009年8月21日)
- ・ サイエンス誌上に発表したインスリンの分泌を促進する Epac2 に関する研究成果が、「技術トレンド調査(2009年度第3回)」において、新たな糖尿病治療薬の開発を促すものとして最上位にランクされた。:日経産業新聞2009年10月6日
- ・ サイエンス誌上に発表したインスリンの分泌を促進する Epac2 に関する研究成果が、AAAS(全米科学振興協会)協賛の日本向け冊子「Japanese Scientists in Science 2009 - サイエンス誌に載った日本人研究者」に掲載された。: Japanese Scientists in Science、2009年12月
- ・ Cell Metabolism 誌上に発表したPGRNに関する研究成果が新聞紙上で報道された。:毎日新聞「糖尿病原因?たんぱく質:神戸大などマウス実験で発見」(2012年1月4日)、毎日新聞(東京版)「インスリン効果減のたんぱく質:肥満、糖尿病治療に応用も」(2012年1月5日)

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

- ・ 本研究で得られた cAMP シグナル活性化スクリーニング技術について、糖尿病治療薬の開発を目指して複数の民間企業と共同研究 중이다。
- ・ 神戸大学連携創造本部による産学官連携推進の技術シーズとして、「Epac2 FRET システムを用いた薬剤スクリーニング」を神戸大学の HP で掲載された。また、本シーズは近畿経済産業局 HP「近畿地域における大学等研究者技術シーズ 2010」でも公開された。
- ・ 本研究で得られたプログラニューリンを血中指標としたインスリン抵抗性検出技術について、特許出願を行った。また、プログラニューリンを標的とした抗体医薬や、タンデム質量分析法を駆使した血中存在様式の解析技術についても、インスリン抵抗性あるいは肥満の新規診断法および治療法の開発を目指して複数の民間企業と共同研究 중이다。

②社会還元的な展開活動

- ・ サイエンス誌上に発表したインスリンの分泌を促進する Epac2A に関する研究成果は JST のプレスリリース(<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20090731/index.html>)に掲載し、公開している。
- ・ Cell Metabolism 誌上に発表した Rim2α のインスリン分泌における役割に関する研究成果は文部科学省委託研究開発事業「統合データベースプロジェクト」(<http://lifesciencedb.jp/>)の日本語コンテンツ「新着論文レビュー」に掲載し、公開している。
- ・ Cell Metabolism 誌上に発表した PGRN の肥満・インスリン抵抗性における役割に関する

研究成果は文部科学省委託研究開発事業「統合データベースプロジェクト」(<http://lifesciencedb.jp/>)の日本語コンテンツ「新着論文レビュー」に掲載し、公開している。

§ 6 研究期間中の活動(主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動)

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2011.3.8	Kick-off Workshop, Strategic Japanese-Danish Cooperative Program on Molecular Diabetology	臨床情報研究 センター (TRI)	約 100 人	日本とデンマークによる糖尿病 共同研究に関するワークショッ プ

§7 結び

本プロジェクトにおける最初の大きな成果は、SU薬がEpac2Aに直接結合して活性化し、インスリン分泌を引き起こすことの発見でした(*Science*誌に発表)。SU薬は長年にわたり最も広範に使用されている糖尿病治療薬ですが、そのメカニズムとしては膵β細胞膜上のSU受容体に結合してインスリン分泌を促すことであると考えられていました。SU薬の標的因子として新たに判明したEpac2Aは、膵β細胞におけるcAMPセンサーであります。最近上市されて期待が集まっているインクレチン関連薬は、膵β細胞のcAMPシグナルを活性化してインスリン分泌を増強することが分かっています。SU薬とインクレチン関連薬の併用療法も一般的に行われるようになり、我々の研究は、それらの相互作用の解明のための基盤を担うものとして大変重要な意味を持っています。さらに我々は、この成果をもとにして計算機科学によるドッキングシミュレーションを応用し、Epac2A結合分子の探索研究に着手しており、まったく新しい糖尿病治療薬の開発に結びつくことを期待しています。

また、本プロジェクトにおいて、質量分析計を用いた比較プロテオームの技術を駆使して、インスリン抵抗性に関連する新たなアディポカインPGRNを同定することができました(*Cell Metabolism*誌に発表)。大変興味深いことにPGRNは、インスリン抵抗性の成立に関与するだけではなく、神経変性に関与する遺伝子としても数多くの報告があり、家族性の前頭側頭型認知症(FTD)において、PGRN遺伝子の機能欠損変異が認められることが知られています。さらには、筋萎縮性側索硬化症やアルツハイマー型認知症、クロイツフェルト・ヤコブ病などでは、脳におけるPGRN発現の上昇も報告されています。最近では、インスリン抵抗性や2型糖尿病と神経変性疾患との関係が注目されており、脳における高濃度のPGRNは神経細胞のインスリン抵抗性を惹起し、神経変性疾患の発症や病態の進展に関与するのかも知れません。したがって、PGRNは、高脂肪食によるインスリン抵抗性、肥満や2型糖尿病と神経変性疾患をリンクする因子である可能性もあり、その機能の解明は非常に大きな意義を持つと考えられます。

質量分析計を用いたメタボローム解析については、本領域における最も重要な基盤技術であることを考慮して、神戸大学大学院医学研究科に「質量分析総合センター」を設置しました。成体における糖代謝恒常性の維持には膵島(膵β細胞)がきわめて重要な役割を果たしていますが、その機能や運命の制御機構には不明な点が少なくありませんでした。本研究では、独自に樹立した特性の異なる膵β細胞株を利用して、包括的比較メタボローム解析を行うことによって、膵β細胞の最も重要な機能であるインスリン分泌の新たな代謝シグナルを探索することを1つの大きな目標として掲げました。その結果として、これまでまったく不明であった膵β細胞内のグルコース代謝とcAMPシグナルを繋ぐ候補分子を同定することができました。この成果は、通常の方法では決して得られなかったものであると認識しており、包括的なメタボローム解析の有用性を如実に示す結果であると考えています。1)メタボローム解析によるシグナルとなる候補代謝物を同定、2)当該代謝物の産生の阻害や添加による影響の解析、3)生理機能を発揮するメカニズムの解明という、本領域で想定されたまさに王道ともいえる研究戦略によって、きわめて重要な発見に至った事実は特筆に値するものであり、当初の目標は十分に達成されたと考えております。質量分析計を用いたメタボローム解析については、本プロジェクト終了後も当研究室の主要な研究手法として継続していく計画で、特に、糖尿病の超早期診断マーカーの開発は道半ばで研究期間を終了しておりますので、是非とも実現させたいと思います。この5年間、CRESTによる支援のおかげで、これまでの研究を新たな方向へ展開することができ、ご報告の通り、思いがけない成果もあげることができました。本研究を遂行するにあってお世話になりましたJSTの関係者の皆様方、アドバイザーの先生方、並びに、研究総括の西嶋正弘先生に深く感謝いたします。また、当初、研究総括であられた鈴木紘一先生には、特に適切なお指導と励ましをいただきました。鈴木先生に感謝申し上げるとともにご冥福をお祈りいたします。



清野研究室メンバー(平成 22 年 8 月)