

令和 2 年 9 月 16 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09825

研究課題名(和文) インクレチンによる膵 細胞増殖制御機構の解明

研究課題名(英文) Understanding molecular mechanisms controlling incretin-induced beta cell proliferation

研究代表者

矢部 大介(Daisuke, Yabe)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60378643

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：若齢、高齢の野生型マウスに対して、一細胞レベルで転写解析を行い膵 細胞が4つの亜集団に分類されること、亜集団のひとつは細胞増殖に関連した遺伝子群を発現する増殖 細胞からなることを見出した。さらに若齢マウスにおいて、増殖 細胞からなる亜集団は、膵部分切除術により増加するが、高齢マウスでは増殖 細胞は刺激前後でほとんど認められなかった。興味深いことに膵 細胞増殖制御に関与すると考えられる新規転写因子を同定することに成功した。さらに、生体内における膵 細胞増殖を可視化すべく膵 特異的に細胞周期プローブを発現する遺伝子改変マウスの樹立にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病は膵 細胞の機能不全および膵 細胞量の低下を病因とし、その克服は世界的に最も重要な課題である。今回、膵 細胞量の制御機構の一部を明らかにすることができ、今後、膵 細胞量を標的にした糖尿病の発症予防および治療法の確立に大きく貢献するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Heterogeneity of gene expression and rarity of replication hampers molecular analysis of β -cell mass restoration in adult pancreas. Here, we show transcriptional dynamics in a sequence of replication process of the β -cell by single-cell RNA sequencing of islets in young and old mice after partial pancreatectomy, which identified 4 subpopulations of Ins1-expressing β -cells (Clusters 1-4). We identified the Cluster 4 cells as replicating β -cells with high expression of cell proliferation markers. A pseudo-time course analysis demonstrated cell cycle progression with switching expression of cyclins and grasped transient activation of ER stress responders and tumor suppressors, giving fine balance of cell cycle progression and arresting. Motif analysis supported change of gene network was regulated by critical transcription factors. In addition, we developed a novel tool that specifically labels replicating β cells.

研究分野：糖尿病学

キーワード：膵 細胞 増殖 老化 シングルセルRNA-Seq

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は膵細胞の機能不全および膵細胞量の低下を病因とし、その克服は世界的に最も重要な課題である。膵細胞機能不全については分子レベルでの研究が飛躍的に進み、多くの治療薬が開発されている。一方、膵細胞量については糖尿病患者で減少していることが報告され重要性は明確であるが、その分子基盤の全容は依然として不明であり、膵細胞量を標的にした糖尿病の発症予防および治療法は確立されていない。

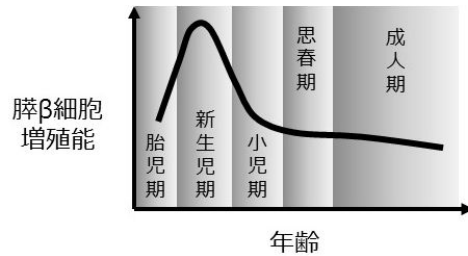


図1. 膵細胞増殖の経年的変化

膵細胞の増殖は、ヒトおよびげっ歯類において生後間もなく急激なピークを迎え、加齢とともに低下する(図1)。このため、若年では肥満、妊娠などのインスリン需要が増大する状況において代償的に膵細胞が増殖し糖代謝恒常性が維持されるが、高齢では代償できず容易に糖尿病に陥る。従ってこの加齢による膵細胞増殖低下のエピゲノム制御の分子基盤を解明できれば、糖尿病の発症および進展を抑制する手法が確立できる可能性がある。

しかしながら成体の膵島内において増殖膵細胞の割合が極めて低いこと、また増殖能に関する膵細胞の不均一性(増殖能を有する膵細胞と増殖能を失った膵細胞が混在した状態)から、従来の解析方法論では膵細胞増殖の機序解明は困難であった。

加えて、膵細胞増殖の研究において致命的な問題として、既存の核酸アナログおよびM期関連遺伝子の発現を二次元の免疫組織科学的手法により評価することには、特異度および定量性の問題で限界がある。このため、膵細胞特異的で、三次元的に増殖を評価できる系の樹立が必要不可欠である。

2. 研究の目的

インクレチンは膵細胞からのインスリン分泌増強に加えて、膵細胞増殖促進作用を発揮するが、その分子メカニズムは不明である。申請者は、2型糖尿病におけるインクレチンの役割を研究する過程でインクレチンの膵細胞増殖促進作用に興味をもち、本研究を着想した。特にインクレチンの膵細胞増殖促進作用は加齢と共に減弱することに着目し、本研究では若齢・高齢マウス由来の膵細胞に対して、網羅的遺伝子発現解析が可能なRNA-Seqと少ない細胞数でクロマチン構造解析が可能なATAC-Seqを組み合わせ、インクレチンによる膵細胞増殖制御に重要な遺伝子群を明確化し、発現制御を担う新規転写因子を同定する。同定した因子に対して膵細胞特異的に発現を制御可能なマウスを作成し、新規転写因子の膵細胞増殖制御における役割を明確化する。

3. 研究の方法

インクレチンの膵細胞増殖促進作用が加齢と共に減弱することに着目し、インクレチン刺激ありと刺激なしの若齢(8週齢)及び高齢(1年齢)のC57BL/6Jマウスから膵島単離を行い、膵島からの微量なRNAでも網羅的遺伝子発現解析を可能にするRNA-Seqを用いて比較検討を行うことを計画した。しかし後述の通り、インクレチンの膵β細胞増殖促進作用が確認できなかったことから、膵細胞増殖を強力に促進する膵部分切除術(PPTx)を行い、術後2日において以下の解析を行った。まず、術後2日にマウスを解剖、膵摘出およびパラホルムアルデヒド固定を行ったのち切片を作成し、膵細胞増殖を免疫組織学的に検討した。続いて、術後2日のマウスから膵島を単離し、その単離膵島に対して従来型のRNAシーケンシング(RNA-seq)およびシングルセルRNAシーケンシング(scRNA-seq)を行い解析した。特にscRNA-seqは近年、臓器を構成する細胞の不均一性の解明や、その中の稀少集団の解析において画期的な進歩が期待されている手法である(Science 2014; 344(6190):1396-1401)。また、発現変動遺伝子のネットワーク解明と下流ターゲットのエピジェネティックな制御機序解明のため、Assay for Transposase Accessible Chromatin Sequencing (ATAC-seq)によるオープン・クロマチン領域の解析を行った。

同時に、臓器特異的に細胞周期プロンプを発現する遺伝子改変マウスを膵細胞特異的にCreを発現するマウスと交配することによりFucci2aRマウスを作成、その膵組織を摘出、透明化することにより三次元的に膵細胞増殖の評価を行なった。

4. 研究成果

膵細胞増殖率を若齢マウスと高齢マウスで比較したところ、若齢マウスではPPTx応答性にBrdUで標識される増殖膵細胞が増加する一方、高齢マウスでは増殖膵細胞が一部確認されるものの、若齢マウスと比して圧倒的に少なかった(図2)。

高齢マウスにおいて膵細胞が増殖しない分子メカニズムを明らかにすべく、PPTx群、対照群のマウスから単離した膵島に対してRNA-seq解析を行なった。結果のVolcano plotを図3に示す。若齢では、PPTxにより693の発現上昇遺伝子および573の発現低下遺伝子を認め、一方高齢では、52の発現上昇遺伝子と31の発現低下遺伝子を認め、Gene Ontology解析にて発現変動遺伝子の傾向を確認したところ、若齢では細胞周期、有糸分裂等に関連した遺伝子群が上昇していたのに対し、高齢では炎症反応や免疫反応に関連した遺伝子群が上昇していた。このことから、若齢では強力な膵細胞増殖の誘導を反映した遺伝子発現プロファイルの変化が起こっているのに対し、高齢ではPPTxの侵襲に対する反応を反映しているのみで、膵細胞増殖を誘導する遺伝子、およびそれらの下流で誘導される遺伝子については誘導されない可能性が考えられた。しかしながら、前述のように膵島内の細胞の中にも異なった遺伝子発現を持つ亜集団が存在し、増殖能の点で異なっていること、膵島内には細胞、細胞、PP細胞、血球系細胞などの他の細胞集団も存在していることから、これらの発現変動遺伝子の中で、どの遺伝子が膵細胞増殖を制御しているのかを明らかにするためには、膵島全体での遺伝子発現のみで議論を行うには限界があると考えた。そこで、scRNA-seqを用いてこれら単離膵島内の1細胞レベルでの遺伝子発現プロファイル調べた。

若齢および高齢マウスの術後2日目の膵島を単離し、トリプシン処理で単細胞化したのちscRNA-seqを施行した。最終的に1623細胞の遺伝子プロファイルが確認された。シーケンス結果を次元削減処理したtSNE plotの結果を図4に示す。クラスタリングにより、0から6までの7つの細胞集団が観察された。このうち、クラスター0、2、3、5はインスリン陽性の細胞、クラスター1はグルカゴン、ソマトスタチンまたはPancreatic Polypeptide陽性の非内分泌細胞、クラスター4は膵管細胞、クラスター6は血球系細胞であった。これらのクラスターの中で、クラスター5はM期関連遺伝子や細胞周期関連遺伝子を含む、増殖膵細胞と考えられた。続いてクラスター5と、クラスター0、2、3を比較することにより、増殖膵細胞集団に特異的な遺伝子を抽出した。結果、若齢でPPTxにより発現亢進がみられた693の遺伝子のうち、104の遺伝子が増殖膵細胞集団で発現亢進していることが確認された。

また、術後2日目の単離膵島に対してATAC-seqによるオープンクロマチン領域の検索を行い、若齢、高齢マウスそれぞれでPPTx群に特異的なオープンクロマチン領域の同定を行なった。若年PPTx群では9225の、高齢PPTx群では4142の領域を特異的なオープンクロマチン領域として同定した。これらの特異的なオープン領域の塩基配列からコンセンサス配列の抽出を行なった。

現在これらのscRNA-seqで得られた候補遺伝子について、詳細なネットワーク解析により、最上流に位置するもの、およびネットワーク全体を制御する新規上流因子について解析を行い、Atf6やE2F7、E2F8など、いくつかの候補となる転写因子を得た。また、それらの転写因子の結合モチーフと、ATAC-seq解析から得られたコンセンサス配列との統合解析により、候補転写因子の下流のゲノム領域がエピジェネティックに制御されている知見を得た。

加えて、生体内における膵細胞増殖を可視化すべく膵特異的に細胞周期プローブを発現する遺伝子改変マウス(Fucci2aRマウス)を樹立し、膵細胞増殖を刺激するインスリン受容体拮抗薬S961を投与下にBrdUラベルしたFucci2aRマウスの膵島を免疫組織染色により解析したところ、BrdUによる従来の評価系と矛盾することなく膵細胞増殖を評価できることを確認した。また透明化技術を組み合わせることで、個体における膵細胞増殖をより簡便に定量化することに成功した(論文発表2, 図5)。

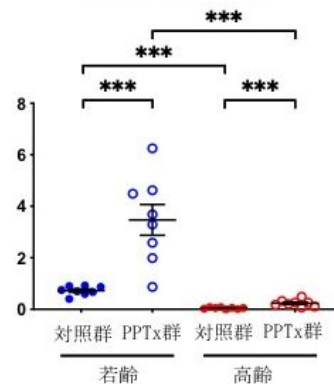


図2. PPTxによる膵細胞増殖率の変化

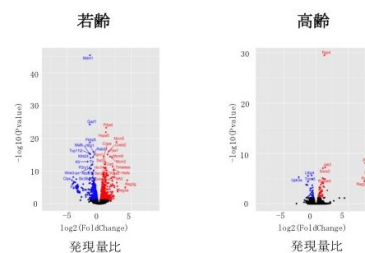


図3. 従来型RNA-seqにより同定された発現変動遺伝子

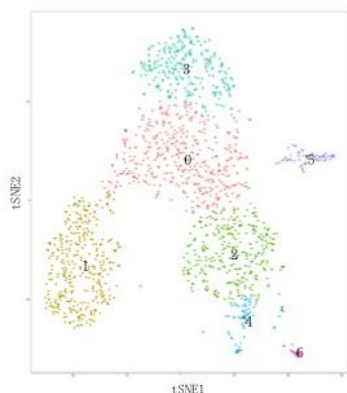


図4. tSNE plotで示すscRNA-seqによる膵島内細胞の遺伝子発現

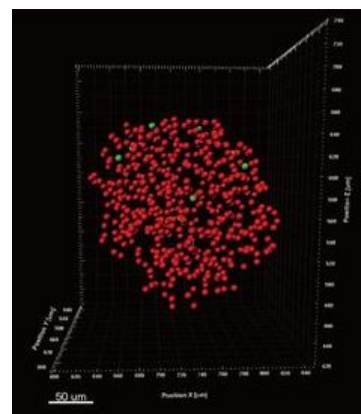


図5. 透明化技術による増殖膵細胞の可視化

一方、生体内における膵 細胞増殖のリアルタイム・モニタリングを試みたが、増殖する細胞が少ないことに加え、マウスを生存状態で G0 から M 期まで全細胞周期を観察することは難しく、現在条件検討を行っている。

今後の研究の方向性として、候補となる上流の転写因子が膵 細胞増殖をどのように制御しているのか、候補転写因子を欠失するマウスモデルを作成し、その機序解明を行う。並行して候補転写因子の、膵 細胞におけるゲノム結合部位の同定、膵 細胞増殖ネットワークの解明も行う。

引き続き高齢マウスにおいてこの膵 細胞増殖機構が機能しない機序の解明も行う。最終的には候補転写因子を活性化できる因子を検索し、膵 細胞増殖促進薬の実用化が期待される。さらに、今回シングルセル解析によって、背景 細胞に3つの亜集団が認められたが、その中から増殖刺激に反応する集団およびその分子マーカーの検索を行なっている。Fucci マウスおよび透明化技術と組み合わせることにより、この亜集団と増殖膵 細胞、脈管系、神経系の位置関係についても解明を計画している。同時にインスリン分泌の点で機能分化した 細胞集団の検索も行なっている。増殖、分泌、それぞれの分子マーカーを解明し、iPS 細胞からの 細胞作成に応用すれば、機能、量、それぞれの点で目的にあった 細胞を効率的に作成することができると考えられ、糖尿病治療に大きく貢献できる可能性がある。

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yamauchi Y, Kodama Y, Shiokawa M, Kakiuchi N, Marui S, Kuwada T, Sogabe Y, Tomono T, Mima A, Morita T, Matsumori T, Ueda T, Tsuda M, Nishikawa Y, Kuriyama K, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Masuda A, Tatsuoka H, Yabe D, Minamiguchi S, Masui T, Inagaki N, Uemoto S, Chiba T, Seno H	4. 巻 80(17)
2. 論文標題 Distinctive roles of Rb and p53 in the development of pancreatic neuroendocrine tumors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 3620-3630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-2232	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Murakami T, Fujimoto H, Fujita N, Hamamatsu K, Yabe D, Inagaki N	4. 巻 .
2. 論文標題 Association of glucagon like peptide 1 receptor targeted imaging probe with in?vivo glucagon like peptide 1 receptor agonist glucose lowering effects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 .
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13281	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hayami T, Yokoi N, Yamaguchi T, Honda K, Murao N, Takahashi H, Wang S, Seino Y, Kamiya H, Yabe D, Sweet IR, Mizoguchi A, Nakamura J, Seino S	4. 巻 .
2. 論文標題 Tumor like features of gene expression and metabolic profiles in enlarged pancreatic islets are associated with impaired incretin induced insulin secretion in obese diabetes: A study of Zucker fatty diabetes mellitus rat	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 .
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Usui R, Yabe D, Fauzi M, Goto H, Botagarova A, Tokumoto S, Tatsuoka H, Tahara Y, Kobayashi S, Manabe T, Baba Y, Kurosaki Tomohiro, , Herrera PL, Ogura M, Nagashima K, Inagaki N	4. 巻 9
2. 論文標題 GPR40 activation initiates store-operated Ca ²⁺ entry and potentiates insulin secretion via the IP3R1/STIM1/Orai1 pathway in pancreatic -cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 .
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52048-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Liu Y, Harashima SH, Wang Y, Suzuki K, Tokumoto S, Usui R, Tatsuoka H, Tanaka D, Yabe D, Harada N, Hayashi Yo, Inagaki N	4. 巻 33
2. 論文標題 Sphingosine kinase 1-interacting protein is a dual regulator of insulin and incretin secretion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 6239 ~ 6253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801783RR	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tokumoto S, Yabe D, Tatsuoka H, Usui R, Fauzi M, Botagarova A, Goto H, Herrera PL, Ogura M, Inagaki N	4. 巻 .
2. 論文標題 Three-dimensional analysis of β -cell proliferation by a novel mouse model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 .
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/659904	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Usui R, Sakuramachi Y, Seino Y, Murotani K, Kuwata H, Tatsuoka H, Hamamoto Y, Kurose T, Seino Y, Yabe D.	4. 巻 9
2. 論文標題 Retrospective analysis of liraglutide and basal insulin combination therapy in Japanese type 2 diabetes patients: The association between remaining β -cell function and the achievement of the glycated hemoglobin target 1 year after initiation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 822-830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12773	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 18件)

1. 発表者名 Liu Y, Harashima SI, Wang Y, Suzuki K, Tokumoto S, Tanaka D, Yabe D, Harada N, Hayshi Y, Inagaki N
2. 発表標題 Sphingosine kinase 1-interacting protein (SKIP) is a dual regulator of insulin and incretin.
3. 学会等名 11th Asian Association for the Study of Diabetes Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Tokumoto S, Yabe D, Tatsuoka H, Usui R, Fauzi M, Goto H, Ogura M, Inagaki N
2 . 発表標題 Generation of a Novel Mouse Model to study beta cell proliferation
3 . 学会等名 11th Asian Association for the Study of Diabetes Scientific Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Tatsuoka H, Yabe D, Sakamoto S, Watanabe A, Usui R, Tokumoto S, Usui R, Ainura B, Otani D, Goto H, Fauzi M, Ogura M, Inagaki N
2 . 発表標題 Difference in epigenetic regulations between young and old mice explored the mechanisms of beta cell proliferation
3 . 学会等名 11th Asian Association for the Study of Diabetes Scientific Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Murakami T, Fujimoto H, Fujita N, Hamamatsu K, Yabe D, Inagaki N
2 . 発表標題 Possible Availability of Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R)-targeting imaging to predict GLP1R agonist 's efficacy
3 . 学会等名 11th Asian Association for the Study of Diabetes Scientific Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Tatsuoka H, Yabe D, Sakamoto S, Watanabe A, Usui R, Tokumoto S, Usui R, Ainura B, Otani D, Goto H, Fauzi M, Ogura M, Inagaki N
2 . 発表標題 Single Cell RNA-Sequencing Dissects Proliferation of Pancreatic Beta Cells
3 . 学会等名 78th scientific sessions of the American diabetes association (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Usui R, Yabe D, Fauzi M, Goto H, Botagarova A, Tokumoto S, Tatsuoka H, Tahara Y, Kobayashi S, Manabe T, Baba Y, Kurosaki T, Herrera PL, Ogura M, Nagashima K, Inagaki N
2 . 発表標題 Store-Operated Ca ²⁺ Entry Activated by STIM1 Plays an Essential Role in GPR40-Mediated GLIS Potentiation.
3 . 学会等名 78th scientific sessions of the American diabetes association (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Tokumoto S, Yabe D, Tatsuoka H, Usui R, Fauzi M, Goto H, Ogura M, Inagaki N
2 . 発表標題 Generation of a Novel Mouse Model to Study beta-Cell Proliferation.
3 . 学会等名 78th scientific sessions of the American diabetes association (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Liu Y, Harashima SI, Wang Y, Suzuki K, Tokumoto S, Tanaka D, Yabe D, Harada N, Hayshi Y, Inagaki N
2 . 発表標題 Sphingosine kinase 1-interacting protein (SKIP) is a dual regulator of insulin and incretin.
3 . 学会等名 AIBIS2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Tatsuoka H, Yabe D, Sakamoto S, Watanabe A, Usui R, Tokumoto S, Usui R, Ainura B, Otani D, Goto H, Fauzi M, Ogura M, Inagaki N
2 . 発表標題 Single Cell RNA-Sequencing Dissects Proliferation of Pancreatic Beta Cells.
3 . 学会等名 AIBIS2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Tokumoto S, Yabe D, Tatsuoka H, Usui R, Fauzi M, Goto H, Ogura M, Inagaki N
2. 発表標題 Generation of a Novel Mouse Model to Study beta-Cell Proliferation.
3. 学会等名 AIBIS2019 (YIA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tokumoto S, Yabe D, Tatsuoka H, Usui R, Fauzi M, Goto H, Ogura M, Inagaki N
2. 発表標題 Generation of a Novel Mouse Model to Study beta-Cell Proliferation.
3. 学会等名 55th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiizuka K, Yabe D
2. 発表標題 The importance of islet, hepatic, and intestinal ChREBP in metabolic disease
3. 学会等名 AIBIS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 龍岡久登、矢部大介、坂本智子、渡辺亮、徳本信介、バタガロワ・アイヌラ、臼井亮太、後藤久典、ファウジ・ムハンマド、小倉雅仁、稲垣暢也
2. 発表標題 RNAシーケンスとATACシーケンスを用いた加齢による膵 細胞増殖低下のメカニズムの解析
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳本信介、矢部大介、龍岡久登、臼井亮太、後藤久典、ファウジ・ムハンマド、バタガロワ・アイヌラ、小倉雅仁、稲垣暢也
2. 発表標題 細胞周期可視化蛍光プローブFucci2aRを用いた膵 細胞増殖の新規定量法の開発
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 (YIA)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 臼井亮太、矢部大介、ファウジ・ムハンマド、バタガロワ・アイヌラ、後藤久典、龍岡久登、田原裕美子、小林静香、真鍋俊也、黒崎知博、ペドロ・ルイス・ヘレラ、小倉雅仁、長嶋一昭、稲垣暢也
2. 発表標題 膵 細胞におけるGPR40シグナルに注目したストア依存性カルシウム流入の意義の解明
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 (YIA)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 劉彦彦、原島伸一、王宇、鈴木和代、徳本信介、臼井亮太、龍岡久登、田中大祐、矢部大介、原田範雄、林良敬、稲垣暢也
2. 発表標題 Sphingosine kinase 1-interacting proteinはインスリン及びインクレチン分泌の双方の制御因子である
3. 学会等名 第56回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yabe D, Kuwata H, Fujiwara Y, Murotani K, Asano H, Mishima H, Hideto T, Noriyasu O, Seino Y, Hamamoto Y, Kurose T, Seino Y.
2. 発表標題 Effects of Dietary Instructions Including Meal-Sequence for Prediabetes Subjects: Comparison with Conventional Approach.
3. 学会等名 78th scientific sessions of the American diabetes association, Late breaking abstract (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Usui R, Yabe D, Goto H, Fauzi M, Botagarova A, Tokumoto S, Tatsuoka H, Tahara Y, Ogura M, Nagashima K, Inagaki N.
2. 発表標題 ER Ca ²⁺ sensor, stromal interaction molecule 1 (STIM1) plays an important role in GPR40-mediated potentiation of glucose-induced insulin secretion.
3. 学会等名 Asia Islet Biology & Incretin Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Usui R, Yabe D, Goto H, Fauzi M, Tokumoto S, Tatsuoka H, Tahara Y, Ogura M, Nagashima K, Inagaki N.
2. 発表標題 The role of ER Ca ²⁺ -sensor, stromal interaction molecule 1 (STIM1) in GPR40-mediated potentiation of glucose-induced insulin secretion.
3. 学会等名 54th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢田俊彦、岩崎有作、徳田雅明、矢部大介、清野裕
2. 発表標題 内因性GLP-1による迷走神経シグナリングと糖尿病・肥満・摂食リズム障害の改善
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡辺亮、中村正裕、龍岡久登、矢部大介、稲垣暢也
2. 発表標題 膵臓の再生を明らかにするシングルセル遺伝子発現及びマルチオミックス解析
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢部大介
2. 発表標題 膵 細胞機能障害に対する治療戦略
3. 学会等名 第32回日本糖尿病合併症学会/第23回日本糖尿病眼学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Daisuke Yabe
2. 発表標題 Incretin in the management of Asian type 2 diabetes: what is known and what remains to be investigated
3. 学会等名 3rd Korea Japan Diabetes Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Daisuke Yabe
2. 発表標題 Incretins and incretin-related drugs in the management of type 2 diabetes: From Asian perspectives
3. 学会等名 9th Asian Association for the Study of Diabetes Scientific Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	渡辺 亮 (Watanabe Akira) (60506765)	京都大学・iPS細胞研究所・特定准教授 (14301)	