

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K06859

研究課題名(和文) 膵細胞インスリン分泌制御における脂質代謝-細胞内カルシウムシグナル関連機構

研究課題名(英文) Cross-talk between lipid metabolism and calcium signaling in regulating insulin secretion in pancreatic beta cells

研究代表者

赤羽 悟美 (Adachi-Akahane, Satomi)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：00184185

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：脂質代謝異常はインスリン応答性の低下とともにインスリン分泌低下を来す。我々は、これまでにリン脂質転移蛋白(Stard10)が脂質代謝制御に関与し、また電位依存性L型Ca²⁺チャネル(CaV1.2)と相互作用することを見出してきた。最近、2型糖尿病のリスク遺伝子の解析から、Stard10が膵臓細胞のインスリン分泌制御に関わっている可能性が報告された。しかしながら脂質異常によるインスリン分泌低下の機序は不明である。そこで、脂質異常によるインスリン分泌低下のメカニズムを明らかにすることを目的として、Ca²⁺シグナル制御機構と脂質代謝のセンシング・調節の連携機構と脂質転移蛋白の関与を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂質異常によるインスリン分泌低下のメカニズム解明を目的として、Ca²⁺シグナル制御機構と脂質代謝のセンシング・調節の連携機構を、電位依存性L型Ca²⁺チャネル(CaV1.2)の分解機構と脂質転移蛋白の関与に注目して解析した。マウス細胞株(MING細胞)を用いてCaV1.2の発現、局在、細胞内Ca²⁺シグナル、インスリン分泌顆粒の動態をリアルタイム・イメージングにより解析し、脂質代謝の影響を解析した。その結果、脂肪酸依存的にCaV1.2の細胞膜発現量が制御されることを見出し、その制御を担う相互作用蛋白質候補を見出した。さらにインスリンを介したCaV1.2の細胞膜発現・局在の制御機構も見出した。

研究成果の概要(英文)：Dysregulation of lipid metabolism leads to impaired insulin responsiveness and reduced insulin secretion. We have previously shown that the phospholipid transfer protein (Stard10) is involved in regulating lipid metabolism and interacts with voltage-gated L-type Ca²⁺ channels (CaV1.2). Recently, analysis of risk genes for type 2 diabetes reported that Stard10 may be involved in the regulation of insulin secretion in pancreatic beta cells. However, the mechanism by which lipid abnormalities reduce insulin secretion is unknown. Therefore, to elucidate the mechanism of reduced insulin secretion due to lipid abnormalities, we elucidated the mechanism linking Ca²⁺ signal regulation and lipid metabolism sensing/regulation and the involvement of lipid transfer protein.

研究分野：薬理学 生理学

キーワード：カルシウムチャネル 細胞 インスリン 脂質 カルシウムシグナル

1. 研究開始当初の背景

脂質代謝異常は2型糖尿病の重大リスク因子の一つであり、インスリンに対する応答性の低下（インスリン抵抗性）を引き起こすことに加えて、膵臓ランゲルハンス島細胞におけるインスリン分泌機能の低下を来することが知られている。インスリン分泌の減少はインスリン作用不足を増悪させることから、2型糖尿病の治療戦略において、インスリン分泌機能の改善は重要な課題である。しかしながら、脂質代謝異常によって膵細胞からのインスリン分泌が低下するメカニズムの詳細は、未だ明らかではない。

膵細胞からのインスリン分泌は、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に依存している。細胞内 Ca^{2+} シグナルの制御において、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルは中心的な役割を担っている。細胞膜に発現し機能する電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネル α サブユニット (Cav1.2) の量は、転写、翻訳、翻訳後修飾、細胞膜への送達、リサイクリング機構、分解などにより精緻に制御されている。修飾サブユニット (β サブユニット、 α_2/δ サブユニット) は、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネル α サブユニット (Cav1.2) の細胞膜への送達およびリサイクリングに必須の役割を担っており、細胞膜で機能する電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの量の制御において、鍵となる役割を担っている。加えて、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルのリサイクリングや分解機構は、dynamine や E3 ligase をはじめ様々なタンパク質との相互作用を介して制御されている。我々は、これまでにリン脂質転移タンパク質 (Stard10) が心房、膵臓、肝臓、小腸などに組織特異的に発現し、脂質代謝ならびに脂肪滴サイズの制御に関わることを明らかにしてきた。よって、リン脂質転移タンパク質は、脂質代謝状態を検知し (センサー) その恒常性の維持に関わっている可能性が考えられる。さらに、リン脂質転移タンパク質 (Stard10) が電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネル サブユニット (Cav1.2) と相互作用することを見出した。加えて、過去に実施した予備実験において、細胞内 Ca^{2+} シグナルが Stard10 遺伝子の発現抑制により影響を受けたことから、細胞膜で機能する電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの量の制御に関わる可能性に注目した。最近、2型糖尿病のリスク遺伝子の解析から、Stard10 が膵細胞におけるインスリン分泌制御に関与する可能性が報告された。しかしながら、現在のところ、そのメカニズムは不明である。そこで、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルとリン脂質転移タンパク質 (Stard10) の相互作用を基軸として、膵臓細胞において脂質代謝を感知し制御するシステムと細胞内 Ca^{2+} シグナル制御との関連機構を解明し、脂質異常を背景としたインスリン分泌機能不全の新たなメカニズムを、細胞膜上で機能する電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの量の調節機構との関連に注目して、明らかにすることを目的として、本研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脂質代謝異常に起因したインスリン分泌機能の低下のメカニズムを明らかにすることである。申請者がこれまでの研究に独自に見出した電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルとリン脂質転移タンパク質との相互作用を基軸として、膵臓細胞における脂質代謝を感知し制御するシステムと細胞内 Ca^{2+} シグナル制御との関連機構を解明し、脂質代謝異常を背景としたインスリン分泌機能不全の新たなメカニズムを明らかにすることである。本研究の成果は、インスリン分泌の制御機構と2型糖尿病の病態の解明に向けて、新たな概念を開くものである。

膵細胞における脂質代謝 電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネル / 細胞内 Ca^{2+} シグナル インスリン分泌の関連機構について、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルのリサイクリング / 分解機構に関わる相互作用タンパク質およびリン脂質転移タンパク質の関与に注目して、解明を試みた。さらに、脂質代謝異常による膵細胞からのインスリン分泌低下の一因として、インスリン作用不足の影響に注目し、インスリン作用を介した電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの発現・細胞内局在の制御機構についても検討を行った。

3. 研究の方法

以下の実験を、当講座の大島大輔先生 (助教) 三上義礼先生 (助教) 富田太一郎先生 (講師) の協力の下に実施した。膵臓細胞におけるインスリン分泌 細胞内 Ca^{2+} シグナル 脂質代謝の関連機構を解析する目的で、マウス膵細胞株 (MIN6 細胞) を宮崎純一先生 (大阪大学特任教授) よりご分与頂き、本実験に用いた。MIN6 細胞には内在性の Stard10 の発現が認められなかったことから、Stard10 安定発現株を樹立した。インスリン分泌顆粒の細胞内動態、インスリンの開口放出、および細胞内局所の Ca^{2+} シグナルをリアルタイム・イメージングにより定量的に解析する実験系を構築した。加えて、画像データを定量的に解析するプロトコルを確立した。電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの発現は、フローサイトメトリー、Western blotting 法、蛍光免疫染色法を用いて解析した。電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの細胞表面 / 細胞内の局在は、レーザー共焦点顕微鏡を用いて定量的に解析した。細胞膜表面に発現する電位依存性 L

型 Ca^{2+} チャネル α サブユニット (Cav1.2) を計測するために、Cav1.2 の細胞外領域にタグを導入した。一部の実験において、全反射照明蛍光顕微鏡 (TIRF) を用いて細胞膜局所における電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネル α サブユニット (Cav1.2) の局在およびインスリン開口放出を計測した。インスリン分泌は ELISA 法によっても測定した。これらの実験系を用いて、MIN6 細胞における電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの発現および局在、細胞内 Ca^{2+} シグナル、インスリン分泌顆粒のダイナミクス、インスリン分泌を計測し、脂質代謝異常により産生される様々な脂質の影響を定量的に解析した。さらに、細胞膜上に発現する電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルサブユニット (Cav1.2) の量の制御に関わる相互作用タンパク質の網羅的探索を、澤崎達也先生 (愛媛大学・教授) および高橋宏隆先生 (愛媛大学・准教授) のご協力の下に AlphaScreen 法を用いて実施した。インスリン作用を介した電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの発現および細胞内局在の制御機構については、MIN6 細胞と並行してストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病モデルマウスとコントロールマウスの心室筋細胞を用いて定量的に解析した。

4. 研究成果

MIN6 細胞を用いて、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの発現および細胞内局在、細胞内 Ca^{2+} シグナル、インスリン分泌顆粒の動態をリアルタイム・イメージングにより計測する実験系を構築し、インスリン分泌の膜電位依存性、グルコース依存性、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルを介した Ca^{2+} 流入への依存性、薬物感受性等を定量的に解析できることを検証した。併せてデータ解析のプロトコルを確立した。これらの実験系を用いて、インスリン分泌および細胞膜上に発現する電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの量に対する脂質代謝産物の影響を、定量的にスクリーニングした。その結果、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの細胞膜発現量を著明に減少させる脂質 X を同定した。脂質 X は、MIN6 からのグルコース依存的なインスリン分泌を濃度依存的に抑制した。一方、脂質 X は電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネル サブユニット (Cav1.2) の mRNA 発現量には影響を与えなかったことから、転写調節機構ではなく、Cav1.2 の細胞膜への送達またはリサイクリング/分解の過程を介して細胞膜発現量を減少させた可能性が考えられた。これらの結果に基づき、脂質 X の作用メカニズムを明らかにするために、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの細胞膜発現量の制御に関わる相互作用タンパク質を網羅的に探索した。その結果、複数の相互作用タンパク質を同定した。これらの結果を踏まえて、細胞膜における電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネル サブユニット (Cav1.2) の機能的発現量の制御における脂質 X の作用メカニズムおよびリン脂質転移タンパク質の関与の詳細について、解析を進めている。

さらに、1 型糖尿病モデルマウスの心室筋細胞を用いた実験により、インスリン受容体刺激を介して電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの細胞膜発現量と局在が維持されていることを見出した。1 型糖尿病モデルマウスにおいては、インスリン作用不足による電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの細胞膜局在と発現量の低下が、糖尿病性心筋症における左室収縮機能不全をもたらすことを明らかにした。そこで、インスリン受容体下流の細胞内シグナル経路を解析した結果、インスリン受容体/Akt 経路を介して制御されていることを見出した。これらの結果は、膵細胞において、インスリン作用不足が細胞膜上で機能する電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの減少を来とし、その結果、インスリン分泌が低下するという、インスリン作用不足の負のスパイラル機構のメカニズムを説明するものである。

上記の結果に基づき、今後、膵細胞からのインスリン分泌に対する脂質 X の影響およびリン脂質転移タンパク質の役割について、リン脂質転移タンパク質欠損マウス (Stard10^{-/-}) および野生型マウスを用いて、マウス初代培養膵臓細胞およびマウス *in vivo* モデルにおいて検証する予定である。さらに、現在、膵臓細胞の電気活動・細胞内 Ca^{2+} シグナル・エネルギー代謝 (脂肪酸酸化を含む)・インスリン分泌を統合した数理モデルの構築を進めており、上記の実験結果を組み込み、膵臓細胞からのインスリン分泌に対する攪乱因子や脂質代謝異常の影響のシミュレーション予測系を構築する予定である。

以上の通り、本研究により、MIN6 細胞を用いて、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの細胞膜における機能的局在およびグルコース刺激に応答した細胞内 Ca^{2+} シグナル機構とインスリン分泌が、脂質代謝産物 X により著明に減弱することを見出した。さらに、インスリン受容体刺激は、細胞膜上で機能する電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの量の維持に重要な役割を担っており、インスリン作用不足は、機能的な電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルの量の減少をもたらす、インスリン分泌の低下と更なるインスリン作用不足に繋がることを明らかにした。

本研究の成果は、脂質代謝異常を背景とした膵細胞のインスリン分泌機能不全のメカニズムと治療法の解明に繋がる新たな知見を提供するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Nishina T, Deguchi Y, Ohshima D, Takeda W, Ohtsuka M, Shichino S, Ueha S, Yamazaki S, Kawauchi M, Nakamura E, Nishiyama C, Kojima Y, Adachi-Akahane S, Hasegawa M, Nakayama M, Ohshima M, Yagita H, Shibuya K, Mikami T, Inohara N, Matsushima K, Tada N, Nakano H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Interleukin-11-expressing fibroblasts have a unique gene signature correlated with poor prognosis of colorectal cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22450-3	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 Isobe K, Yoshizawa T, Sekiya M, Miyoshi S, Nakamura Y, Urabe N, Isshiki T, Sakamoto S, Takai Y, Tomida T, Adachi-Akahane S, Iyoda A, Homma S, Kishi K	4. 巻 59
2. 論文標題 Quantification of BIM mRNA in circulating tumor cells of osimertinib-treated patients with EGFR mutation-positive lung cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respiratory Investigation	6. 最初と最後の頁 535-544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2021.03.010	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 Hayama H, Moroi M, Adachi-Akahane S, Uejima T, Hara H, Hiroi Y	4. 巻 86
2. 論文標題 A Novel Non-Invasive Method for Estimating Elevated Pulmonary Vascular Resistance Based on Echocardiographic Assessment of Pulmonary Artery Wave Reflection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 947-955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0646. Epub 2021 Dec 9.	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 Tei Y, Mikami Y, Ito M, Tomida T, Ohshima D, Hori Y, Adachi-Akahane S	4. 巻 63
2. 論文標題 Pathogenic Mechanism of Dry Eye-Induced Chronic Ocular Pain and a Mechanism-Based Therapeutic Approach	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.63.1.7	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 Isobe K, Yoshizawa T, Sekiya M, Miyoshi S, Nakamura Y, Urabe N, Isshiki T, Sakamoto S, Takai Y, Tomida T, Adachi-Akahane S, Iyoda A, Homma S, Kishi K.	4. 巻 59
2. 論文標題 Quantification of BIM mRNA in circulating tumor cells of osimertinib-treated patients with EGFR mutation-positive lung cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Respir Investig	6. 最初と最後の頁 535-544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2021.03.010.	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 Nishina T, Deguchi Y, Ohshima D, Takeda W, Ohtsuka M, Shichino S, Ueha S, Yamazaki S, Kawauchi M, Nakamura E, Nishiyama C, Kojima Y, Adachi-Akahane S, Hasegawa M, Nakayama M, Oshima M, Yagita H, Shibuya K, Mikami T, Inohara N, Matsushima K, Tada N, Nakano H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Interleukin-11-expressing fibroblasts have a unique gene signature correlated with poor prognosis of colorectal cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 2281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22450-3.	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 Tomida T, Adachi-Akahane S	4. 巻 155
2. 論文標題 Roles of p38 MAPK signaling in the skeletal muscle formation, regeneration, and pathology.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nihon Yakurigaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 241-247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj20030.	査読の有無 無
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 Ohshima D, Mikami Y, Adachi-Akahane S	4. 巻 52
2. 論文標題 Importance of lipid metabolism-calcium signaling axis in regulating insulin secretion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 386-389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Tatebayashi K, Yamamoto K, Tomida T, Nishimura A, Takayama T, Oyama M, Kozuka-Hata H, Adachi-Akahane S, Tokunaga Y, Saito H	4. 巻 39
2. 論文標題 Osmostress enhances activating phosphorylation of Hog1 MAP kinase by mono-phosphorylated Pbs2 MAP2K.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO J	6. 最初と最後の頁 e103444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2019103444	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 Murai S, Yamaguchi Y, Shirasaki Y, Yamagishi M, Shindo R, Hildebrand JM, Miura R, Nakabayashi O, Totsuka M, Tomida T, Adachi-Akahane S, Uemura S, Silke J, Yagita H, Miura M, Nakano H	4. 巻 9
2. 論文標題 A FRET biosensor for necroptosis uncovers two different modes of the release of DAMPs.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 4457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-06985-6	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 Oda S, Tsuneoka Y, Yoshida S, Adachi-Akahane S, Ito M, Kuroda M, Funato H	4. 巻 526
2. 論文標題 Immunolocalization of muscarinic M1 receptor in the rat medial prefrontal cortex.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Comp Neurol.	6. 最初と最後の頁 1329-1350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24409	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 Mikami Y, Iwase F, Ohshima D, Tomida T, Adachi-Akahane S*	4. 巻 153
2. 論文標題 Compensatory role of neuregulin-1 in diabetic cardiomyopathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J. Pharmacol. Sci	6. 最初と最後の頁 130-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2023.08.009.	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60件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 14件）

1. 発表者名 大島大輔, 三上義礼, 富田太郎, 赤羽悟美
2. 発表標題 インスリン分泌小胞の動態に関する新しい解析
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mikami Y, Iwase F, Satomi Adachi-Akahane
2. 発表標題 Upregulation of neuregulin-1/ErbB signaling attenuates the progression of diabetic cardiomyopathy in the mouse model of type 1 diabetes mellitus
3. 学会等名 第39回 国際心臓研究学会 日本部会（心血管代謝週間 CVMW2022）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大島大輔, 三上義礼, 富田太郎, 赤羽悟美
2. 発表標題 インスリン分泌小胞の動態に関する解析
3. 学会等名 2022年度生理研心血管研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤羽悟美
2. 発表標題 電位依存性カチオンチャネルの制御機構と生体恒常性維持における意義（シンポジウム）
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三上義礼、伊藤雅方、富田太郎、大島大輔、赤羽悟美
2. 発表標題 糖尿病性心筋症早期ステージの心室筋細胞における junctophilin-2の発現と局在の異常
3. 学会等名 第145回 日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 ドライアイモデルラットにおける神経障害性疼痛メカニズムとプレガバリン治療効果
2. 発表標題 鄭有人、三上義礼、富田太郎、大島大輔、堀裕一、赤羽悟美
3. 学会等名 第41回日本眼薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三上義礼、伊藤雅方、大島大輔、窪田哲也、富田太郎、諸井雅男†、赤羽悟美
2. 発表標題 糖尿病性心筋症早期ステージの左室拡張機能障害に対するSGLT2阻害薬 Luseogliflozinの改善作用
3. 学会等名 第31回日本循環薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ohshima D, Mikami Y, Tomida, T Adachi- Akahane S
2. 発表標題 A novel mechanism of CaV1.2 degradation by lipotoxicity in pancreatic β -cell line MIN6.
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ohshima D, Mikami Y, Tomida, T Adachi- Akahane S
2. 発表標題 Analysis of the dynamics of insulin secretory granules
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomida T, Yamaguchi K, Mikami Y, Ohshima D, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Gene regulation of excitation-contraction coupling initiated by cell-cell fusion of skeletal myogenesis
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Homeostatic regulation of calcium signal in cardiac myocytes and its failure in diastolic dysfunction
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三上義礼、赤羽悟美
2. 発表標題 心 - 腎連関を介した心機能の恒常性維持機構
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三上義礼、伊藤雅方、富田太郎、大島大輔、赤羽悟美
2. 発表標題 糖尿病性心筋症早期ステージにおける左室拡張機能障害と心腎関連機構
3. 学会等名 第30回 日本循環薬理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mikami Y, Ito M, Tomida T, Ohshima D, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Mislocalization of junctophilin2 in the ventricular cardiomyocytes of diabetic cardiomyopathy model mice
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ito M, Ohshima D, Mikami Y, Tomida T, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Disruption of steroidogenic acute regulatory protein-related lipid transfer domain containing 10 (STARD10) prevents the development of nonalcoholic steatohepatitis (NASH)
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomida T, Yamaguchi K, Ito M, Mikami Y, Ohshima D, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Regulatory mechanism of cell fusion in skeletal myogenesis
3. 学会等名 NIPS International Workshop Holistic understanding of cardiovascular system by mechanistic analysis of physiological and pathological conditions (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mikami Y, Ito M, Tomida T, Ohshima D, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Cardioprotective effect of insulin on left ventricular diastolic dysfunction of diabetic cardiomyopathy through direct and indirect pathways.
3. 学会等名 NIPS International Workshop Holistic understanding of cardiovascular system by mechanistic analysis of physiological and pathological conditions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomida T, Yamaguchi K, Ito M, Mikami Y, Ohshima D, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Mechanisms for Temporal Information Coding in Inflammatory JNK Signaling
3. 学会等名 Experimental Biology 2020 Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田太郎、山口君空、伊藤雅方、三上義礼、大島大輔、赤羽悟美
2. 発表標題 骨格筋分化における細胞融合因子Minionの役割
3. 学会等名 第5回日本筋学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mikami, Hamaguchi, Ito M, Murakami S, Namekata I, Tomida T, Ohshima D, Tanaka H, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Impaired insulin signaling is responsible for left ventricular diastolic dysfunction in the early stage of diabetic cardiomyopathy.
3. 学会等名 The 3rd JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三上義礼, 瀧口正悟, 伊藤雅方, 村上慎吾, 行方衣由紀, 富田太郎, 大島大輔, 田中 光, 赤羽悟美
2. 発表標題 糖尿病性心筋症の発症・進展に関わる因子 - Ca ²⁺ シグナル制御の破綻とその分子機序
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤雅方, 大島大輔, 富田太郎, 三上義礼, 赤羽悟美
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の発症における脂質転移タンパク質STARD10の役割
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三上義礼, 瀧口正悟, 伊藤雅方, 村上慎吾, 行方衣由紀, 富田太郎, 大島大輔, 田中 光, 赤羽悟美
2. 発表標題 インスリンシグナル破綻に伴う 1 型糖尿病に合併した心筋症発症の分子機序
3. 学会等名 第29回日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会合同学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田太郎, 山口君空, 伊藤雅方, 三上義礼, 大島大輔, 赤羽悟美
2. 発表標題 炎症応答JNKシグナルの時間的制御のメカニズム
3. 学会等名 日本生理学会 生理学東京談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mikami Y, Hamaguchi S, Ito M, Murakami S, Namekata I, Tomida T, Tanaka H, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Loss of insulin signaling gives rise to diastolic dysfunction in the early stage of diabetic cardiomyopathy in T1DM model mice.
3. 学会等名 The 36th Annual Meeting of the Japanese Section (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomida T, Yamaguchi K, Ito M, Mikami Y, Ohshima D, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Temporal information coding mechanism in stress-activated MAPK signaling.
3. 学会等名 42nd Annual meeting of the the Molecular Biology Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Ventricular diastolic dysfunction in the early stage of diabetic cardiomyopathy: involvement of insulin-mediated regulation of Ca ²⁺ signaling
3. 学会等名 The 50th NIPS International symposium 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mikami Y, Ito M, Tomida T, Ohshima D, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Contribution of the loss of insulin signaling to diastolic dysfunction in the early onset of diabetic cardiomyopathy
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ito M, Ohshima D, Tomida T, Mikami Y, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 The role of steroidogenic acute regulatory protein-related lipid transfer domain containing 10 (STARD10) in the development of nonalcoholic steatohepatitis (NASH).
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomida T, Yamaguchi K, Ito M, Mikami Y, Ohshima D, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Temporal regulation of IL-1 induced JNK signaling dynamics.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤 雅方, 富田 太郎, 三上 義礼, 大島 大輔, 赤羽 悟美
2. 発表標題 脂質転移タンパク質とリゾリン脂質アシル基転移酵素による脂肪滴形成促進機構
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三上義礼, 伊藤雅方, 瀧口正悟, 村上慎吾, 富田太郎, 大島大輔, 行方衣由紀, 田中光, 赤羽悟美
2. 発表標題 糖尿病に起因した心室拡張障害の分子機序
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田太郎, 山口君空, 伊藤雅方, 三上義礼, 大島大輔, 赤羽悟美
2. 発表標題 骨格筋形成の細胞融合のシグナル伝達
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤雅方, 富田太郎, 三上義礼, 大島大輔, 赤羽悟美
2. 発表標題 肝細胞脂肪滴形成における脂質転移タンパク質STARD10の役割について
3. 学会等名 第248回生理学東京談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三上義礼, 伊藤雅方, 瀧口正悟, 村上慎吾, 富田太郎, 大島大輔, 行方衣由紀, 田中光, 赤羽悟美
2. 発表標題 糖尿病性心筋症の病態進展に寄与するCa ²⁺ シグナル制御破綻の分子機序
3. 学会等名 第28回 日本循環薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富田太郎, 山口君空, 伊藤雅方, 三上義礼, 大島大輔, 村上慎吾, 赤羽悟美
2. 発表標題 炎症シグナルにおけるJNK制御の1細胞可視化解析
3. 学会等名 第28回 日本循環薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤雅方, 富田太一郎, 三上義礼, 大島大輔, 高橋佳一, 進藤英雄, 清水孝雄, 赤羽悟美
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝炎モデルマウスを利用した脂肪滴形成におけるリン脂質転移タンパク質とリン脂質産生酵素の役割
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mikami Y, Ito M, Hamaguchi S, Murakami S, Tomida T, Namekata I, Tanaka H, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Molecular mechanism of diastolic dysfunction in the early stage of diabetic cardiomyopathy
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taichiro Tomida, Kimitaka Yamaguchi, Masanori Ito, Yoshinori Mikami, Daisuke Ohshima, Satomi Adachi-Akahane
2. 発表標題 Temporal coding of MAPK activation dynamics revealed by FRET imaging.
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤雅方, 富田太一郎, 三上義礼, 大島大輔, 赤羽悟美
2. 発表標題 肝細胞における脂質転移タンパク質とPC産生酵素による脂肪滴形成促進機構
3. 学会等名 平成30年度生理学研究所研究会「心臓・血管系の頑健性と精緻な制御を支える分子基盤の統合的解明」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三上義礼, 伊藤雅方, 瀨口正悟, 村上慎吾, 富田太郎, 大島大輔, 行方衣由紀, 田中光, 赤羽悟美
2. 発表標題 糖尿病性心筋症早期ステージにおけるHFpEFの分子機序
3. 学会等名 平成30年度生理学研究所研究会「心臓・血管系の頑健性と精緻な制御を支える分子基盤の統合的解明」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口君空, 富田太郎, 三上義礼, 伊藤雅方, 大島大輔, 赤羽悟美
2. 発表標題 骨格筋形成における筋芽細胞融合の役割の解明
3. 学会等名 第139回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村井 晋, 山口 良文, 白崎 義隆, 進藤 綾大, 中林 修, Hildebrand Joanne, 富田 太郎, 赤羽 悟美, Silke John, 三浦 正幸, 中野 裕康
2. 発表標題 FRETバイオセンサーによるネクロプトーシス実行の1細胞イメージング
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ito M, Tomida T, Mikami Y, Ohshima D, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 STARD10 promotes lipid droplet formation cooperatively with LPCAT1.
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mikami Y, Ito M, Hamaguchi S, Murakami S, Tomida T, Namekata I, Tanaka H, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Insulin signaling deficiency is responsible for diastolic dysfunction of diabetic cardiomyopathy.
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taichiro Tomida, Kimitaka Yamaguchi, Masanori Ito, Yoshinori Mikami, Daisuke Ohshima, Satomi Adachi-Akahane
2. 発表標題 Single-cell imaging analysis of inflammatory JNK signaling.
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mikami Y, Ito M, Hamaguchi S, Murakami S, Tomida T, Namekata I, Tanaka H, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Mechanisms for Ca ²⁺ signaling defects underlying diastolic dysfunction in diabetic cardiomyopathy.
3. 学会等名 The 2nd JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamaguchi K, Tomida T, Ito M, Murakami S, Mikami Y, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 p38 plays a crucial role in myoblast fusion by induction of fusion factors.
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ito M, Tomida T, Mikami Y, Murakami S, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Crucial role of STARD10 in regulating lipid storage in mouse model of nonalcoholic steatohepatitis (NASH).
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomida T, Yamaguchi K, Ito M, Murakami S, Mikami Y, Ohshima D, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Systems-analysis of inflammatory JNK signaling using live-cell FRET imaging.
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mikami Y, Ito M, Hamaguchi S, Murakami Y, Tomida T, Namekata I, Tanaka H, Adachi-Akahane S
2. 発表標題 Defective Ca ²⁺ signaling contributes to diastolic dysfunction in diabetic cardiomyopathy.
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤羽悟美
2. 発表標題 糖尿病性心筋症における拡張不全のメカニズム
3. 学会等名 第4回心筋症研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三上義礼, 岩瀬奎輝, 大島大輔, 富田太一郎, 赤羽悟美
2. 発表標題 The up-regulation of Neuregulin-1-ErbB signaling contributes to preventing the onset of systolic dysfunction in diabetic cardiomyopathy
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三上義礼 岩瀬奎輝, 赤羽悟美
2. 発表標題 Contribution of circulating factors to the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy via inter-organ communication
3. 学会等名 国際心臓研究会 (心血管代謝週間 CVMW2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三上義礼, 岩瀬奎輝, 大島大輔, 富田太一郎, 赤羽悟美
2. 発表標題 糖尿病における臓器連関と細胞間連関を介した心保護の分子メカニズム
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤羽悟美
2. 発表標題 Mechanisms of diastolic dysfunction and HFpEF in diabetic cardiomyopathy
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 赤羽悟美
2. 発表標題 カルシウムシグナルの制御機構と細胞恒常性維持における意義
3. 学会等名 第76回日本薬理学会西南部会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satomi Adachi-Akahane, Yoshinori Mikami, Fumiki Iwase, Daisuke Ohshima, Taichiro Tomida
2. 発表標題 Compensatory Upregulation and Cardioprotective Roles of Neuregulin-1 in Diabetic Cardiomyopathy
3. 学会等名 The 10th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshinori Mikami, Fumiki Iwase, Daisuke Ohshima, Taichiro Tomida, Satomi Adachi-Akahane
2. 発表標題 The up-regulation of Neuregulin-1 in diabetic cardiomyopathy and its physiological significance
3. 学会等名 19th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Daisuke Ohshima, Yoshinori Mikami, Taichiro Tomida, Satomi Adachi-Akahane
2. 発表標題 Advanced Analysis of Insulin Secretory Granule Dynamics in Response to Calcium Signaling
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野
https://www.toho-u.ac.jp/med/lab/lab_uniphysio.html

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------