

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03449

研究課題名(和文) 表皮細胞の恒常性を保つ生理機構と、その破綻による表皮水疱症病態の解明

研究課題名(英文) Homeostasis of the epidermal cells and its dysfunction in epidermolysis bullosa

研究代表者

泉 哲郎 (Izumi, Tetsuro)

群馬大学・生体調節研究所・教授

研究者番号：00212952

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：Rab27エフェクターExophilin-8は、ヒト表皮水疱症の原因遺伝子であることがわかっているが、その機能や作用機序の分子機構はわかっていない。本研究では、Exophilin-5について、野生型皮膚表皮細胞における、細胞内結合因子、細胞内局在の解析と共に、その発現抑制細胞における表現型の解析を行った。その結果、Exophilin-5は、ヘミデスモソームだけではなく、デスモソームやアドヘレンスジャンクションを構成するタンパク質と相互作用することにより、基底細胞-基底膜間、細胞間の接着装置形成に広く関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、体の外表を覆う表皮細胞の恒常性を保つ仕組みと共に、その破綻によって起こる、皮膚が脆弱でわずかな外力で全身に水疱、びらん形成が起こり、未だに対症療法しかない遺伝性疾患の表皮水疱症に関する病態生理に関して、その分子機序の一端が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Genetic mutation of exophilin-5, one of the Rab27 effectors, is known to cause epidermolysis bullosa in humans. However, the molecular mechanism for the function and action mechanism of exophilin-8 in epidermal cells is largely unknown. In this study, we investigated the pathophysiological function of exophilin-8 by exploring interacting proteins, intracellular localization, and phenotypes in knockdown/knockout cells. As a result, we obtained evidence that exophilin-8 is involved in cell adhesion and migration via interactions with proteins constituting hemidesmosomes, desmosomes, and adherence junctions.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：表皮細胞 細胞接着 細胞内膜輸送 Rabタンパク質 表皮水疱症

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

皮膚は、外界に接する側より、表皮、真皮、皮下組織で構成され、表皮と真皮の間には表皮基底膜と呼ばれる、ラミニン 332 や IV 型コラーゲン等で構成された細胞外マトリックスの薄い膜構造が存在する。最下層にある基底細胞は、ヘミデスモソームと呼ばれる細胞接着装置内の接着分子である、インテグリン $\alpha 6 \beta 4$ や XVII 型コラーゲンが、基底膜のラミニン 332 と結合して、強固に固定されている。また、細胞間はデスモソームやアドヘレンスジャンクションによって結合し、その結果、強固な表皮構造が形成される (図 1)。

表皮水疱症は、先天的に皮膚が脆弱で、わずかな外力で全身に水疱、びらんが起る遺伝性疾患であり、未だに対症療法しかない難病である。機械的刺激により生じる裂隙の形成部位により病型が分かれ、基底細胞内に裂隙を生じるものを単純型と呼び、細胞内のヘミデスモソーム関連タンパク質である、ケラチン 5 と 14 や、BP230、プレクチンの変異で引き起こされる。また、ラミニン 332、インテグリン $\alpha 6 \beta 4$ 、XVII 型コラーゲンの変異では、接合部型と呼ばれる表皮水疱症を引き起こす。表皮水疱症の多くは、基底細胞における、ヘミデスモソームを中心として構成されるタンパク質の変異によって起きる。

最近それとは全く別のタイプである、Exophilin-5 遺伝子の異常が単純型表皮水疱症を引き起こすことが示された

(McGrath et al., Am. J. Hum. Genet., 2012)。Exophilin-5 は、刺激に応じて、細胞膜や細胞外に生理活性分子や細胞膜タンパク質等を輸送する、調節性分泌を制御する単量体 GTPase Rab27 のエ

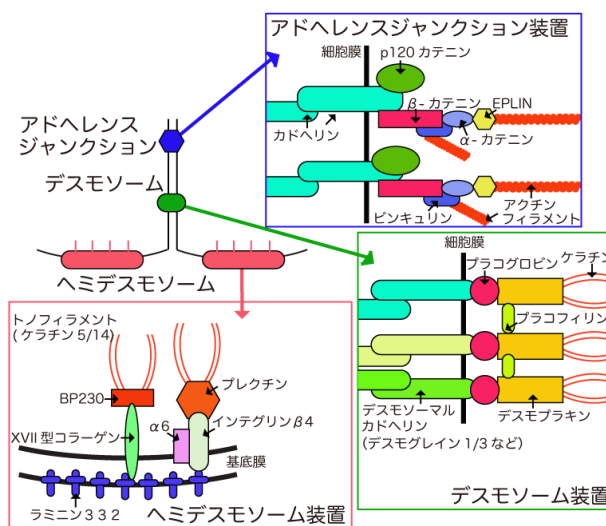


図 1：基底細胞における細胞接着装置の概要図。

フェクターであり、当研究室で発見した Exophilin (エキソフィリン) ファミリーの一つである (Izumi et al., Cell Struct. Funct., 2003)。Rab は、細胞内小胞輸送経路に応じて 60 種以上存在し、その GTP 型に結合するエフェクターを介して、膜輸送を行う。Rab27 のエフェクターは 10 種類以上存在するが、Exophilin-5 は、2000 近いアミノ酸数から成る巨大なタンパク質であり、Rab27 結合領域以外に明らかな機能ドメインは知られておらず、その作用機序はおろか、Rab27 以外の結合タンパク質の報告例がない。表皮ケラチノサイトと Exophilin-5 との関係は、最近エキソソーム輸送系と関わりがあるという報告がされたが (Bare et al., J. Invest. Dermatol., 2020)、その分子機構における知見はほとんどない。

2. 研究の目的

本研究では Exophilin-5 を介した新たな細胞接着装置制御機構を詳細に調べることにより、表皮形成の恒常性維持の仕組みを解明する。これらの知見を基にして、その破綻によって起る表皮水疱症の病態生理を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

3-1 新規 Exophilin-5 結合タンパク質の同定

One-STrEP タグを付与した Exophilin-5 を発現するアデノウイルスを、比較的遺伝子導入が容易な肺胞上皮細胞株 A549 に感染させた。48 時間後、細胞抽出液を回収し、Strep-Tactin Sepharose を用いたプルダウン法にて、細胞内の One-STrEP-Exophilin-5 結合タンパク質群を、SDS-PAGE と Oriole ゲルスチンを用いて検出し、特異的バンドについて質量分析を行い、タンパク質同定を試みた。同定された Exophilin-5 結合タンパク質候補群の中で、検出された分子量と合致し、かつ上皮・表皮細胞の恒常性維持に機能すると予想される候補については、ヒト表皮ケラチノサイト細胞株 HaCaT の細胞抽出液で Exophilin-5 抗体を用いた免疫沈降法を行い、内在性タンパク質との結合をウエスタンブロット法で確認した (図 2)。

3-2 Exophilin-5 欠失変異体を用いた結合領域の解析

3-1 にて確認された新規 Exophilin-5 結合タンパク質について、Exophilin-5 のどの領域に結合しているかを調べた。Exophilin-5 には、特徴的なドメイン構造が予測されていないため、表皮水疱症患者の遺伝子情報から得られた変異部位を元に、Exophilin-5 変異体発現アデノウイルスを作成した。これら変異は、いずれも塩基の欠失により生じたフレームシフト変異で、タンパク質は欠失変異体となる。A549 細胞へ導入後、抗 FLAG beads を用いたプルダウン法で、内在性タンパク質との結合をウエスタンブロット法で確認した (図 3)。

3-3 細胞接着分子の細胞内観察

Exophilin-5 は、これまでにその細胞内局在を示した知見はない。組換えタンパク質や合成ペプチドを抗原にして、12 種類の Exophilin-5 抗体を作製したが、いずれも細胞内免疫染色には使用できなかったため、myc-Exophilin-5 発現アデノウイルスと、GFP-Rab5 (初期エンドソーム)、GFP-Rab7 (後期エンドソーム・リソソーム)、GFP-Rab11 (リサイクリングエンドソーム)、各オルガネラマーカー発現アデノウイルスを共に A549 細胞に感染させ、GFP 蛍光と抗 myc 抗体を用いて細胞内免疫染色を行い、局在を調べた (図 4)。また、in vivo での皮膚組織を観察するため、野生型マウスと Exophilin-5 ノックアウトマウスの皮膚切片を採取し、細胞接着装置の抗体により染色し、皮膚層構造での細胞接着装置の分布を比較した (図 5)。

3-4 shRNA によるノックダウン・CRISPR/Cas9 法によるノックアウト細胞の解析

Exophilin-5 をターゲットとした shRNA 発現レンチウイルスを作成して、Exophilin-5 安定ノックダウン HaCaT 細胞を樹立した。さらに CRISPR/Cas9 法を利用した、gRNA、Cas9 同時発現レンチウイルスを使って、Exophilin-5 ノックアウト HaCaT 細胞を作成した。これら細胞をインサート入りディッシュに培養し、インサート除去後の細胞間隙を遊走細胞が埋めるまでの経過を観察する創傷治癒アッセイを行い、野生型細胞と比較した。次に表皮の細胞外マトリックス、ラミニン 332 をコートしたディッシュに撒き、一定時間後に洗浄し、ディッシュに張り付いて残っている細胞数を計測する、細胞接着アッセイを行った。ケラチノサイトは、カルシウム濃度の変化によって角化細胞への分化が制御されていることがわかっている。30 μM では、細胞は基底細胞様の特徴を示し、接地面にヘミデスモソームを多数形成する一方、2.8 mM では、より角化が進んだ細胞の特徴を示す。それぞれの条件下で、野生型と比べ、Exophilin-5 ノックアウト細胞で、ヘミデスモソームや他の細胞接着装置の形成に変化がある

かどうか、各マーカータンパク質に対する抗体による細胞染色によって調べた (図 6)。

4. 研究成果

4-1 Exophilin-5 は、複数の細胞接着装置を構成するタンパク質と結合する。

上記 3-1 により、Exophilin-5 結合タンパク質の網羅的探索を行った結果、ヘミデスモソームを構成するタンパク質の一つの他に、デスモソームやアドヘレンスジャンクションを構成するタンパク質や、これまで機能未解明のケラチン結合タンパク質の一つを、ケラチン 5 と共に同定した (図 2A)。これらタンパク質の内在性結合を、HaCaT 細胞抽出液中の Exophilin-5 抗体を用いた免疫沈降法により確認した (図 2B)。これらの結果より、Exophilin-5 は、表皮水疱症の直接的な原因となる、ヘミデスモソームのような細胞-基質接着だけでなく、他の細胞間接着装置形成にも機能する可能性が示唆された。

4-2 Exophilin-5 は、C 末領域に

新規結合タンパク質結合ドメインが存在する。

上記 3-2 の通り、Exophilin-5 欠失変異体を発現させ、同定された新規結合タンパク質の結合ドメインを探索した。その結果、細胞接着タンパク質は Exophilin-5 の C 末領域に結合しすること、一方、ケラチン結合タンパク質は異なる領域で結合することが明らかになった (図 3)。これらの結果から、Exophilin-5 遺伝子変異を原因とする表皮水疱症は、その C 末領域欠損により、細胞接着装置にアクセスできないことによって引き起こされる可能性が予想された。

4-3 Exophilin-5 と細胞接着装置は後期エンドソーム・リソソームに局在する。

上記 3-3 の通り、細胞内免疫染色を行った結果、Exophilin-5 は、後期エンドソーム・リソソームに局在することがわかった (図 4)。また、Exophilin-5 は、インテグリン $\beta 4$ と共に、全てのリソソームに一樣に局在するのではなく、一部の画分に存在することが観察された。これらの観察結果より、Exophilin-5 には、Rab27 を介した調節性分泌機構を用い、インテグリンなどの細胞接着装置を、細胞表面へと輸送する機能があることが考えられた。さらに

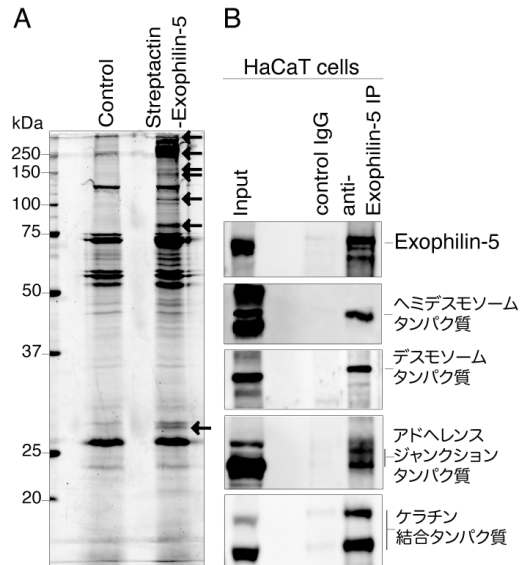


図 2 : A. Exophilin-5 結合タンパク質の探索。矢印は特異的バンド。B. Exophilin-5 抗体による免疫沈降実験。

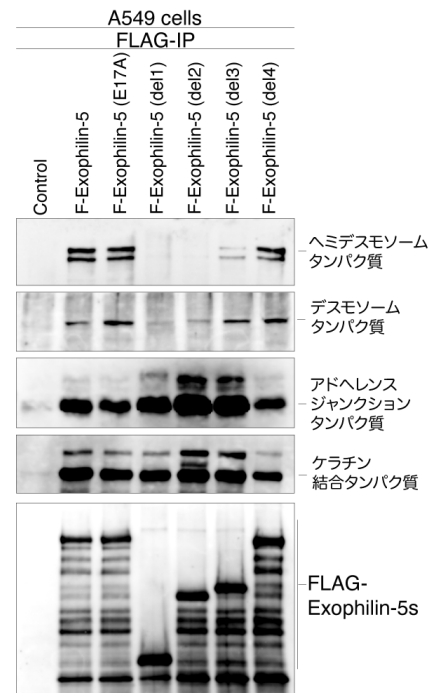
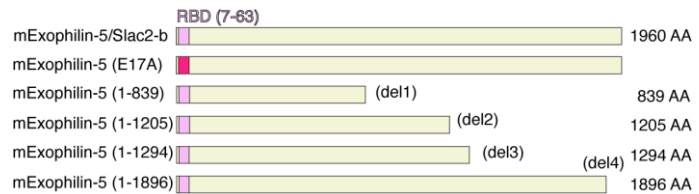


図 3 Exophilin-5 欠失変異体の結合解析。E17A Rab27 結合変異体、del1～del4 欠失変異体 (上) を用いた結合解析の結果 (下)

Exophilin-5 ノックアウトマウスから皮膚切片を取り出し、ヘミデスモソームマーカーであるインテグリン B4、XVII 型コラーゲンに対する抗体を用いて組織染色を行い、野生型と比較したところ、基底膜領域の染色が弱く、乱れていることが観察された。このことから Exophilin-5 欠失により、ヘミデスモソーム形成が減少し、基底膜-基底細胞間の接着が減弱している可能性が示唆された (図 5)。

4-4 Exophilin-5 は、ヘミデスモソーム形成に必須で、デスモソーム、アドヘレンスジャンクション形成にも関与する。

上記 3-4 の通り、細胞遊走能と接着能に違いがあるかどうかを調べた。

Exophilin-5 欠損細胞では、野生型と比べ、細胞接着能が著しく低下し、一方で遊走能は上昇していることがわかった。この結果は Exophilin-5 欠損により、ヘミデスモソーム形成が減少していることを示唆した。次にインテグリン α6 と B4 に対する抗体による細胞染色により、ヘミデスモソーム形成を観察した。野生型細胞では、低カルシウム濃度で二週間培養後、接地面にヘミデスモソームを多数形成し、特徴的な染色像を示すが、Exophilin-5 欠損細胞では、その形成が著しく減少した。一方、高カルシウム濃度では、ヘミデスモソーム形成は強く阻害されるが、野生型細胞で認められる、デスモソームやアドヘレンスジャンクションのマーカーであるデスモグレイン 3 や E-カドヘリンの細胞間隙における局在が、Exophilin-5 欠損細胞で阻害されることもわかった (図 6)。これらの知見から、Exophilin-5 は表皮ケラチノサイトが基底細胞から角化細胞へと分化していく過程で必要な、接着装置の発現を制御する機能がある可能性が考えられた。

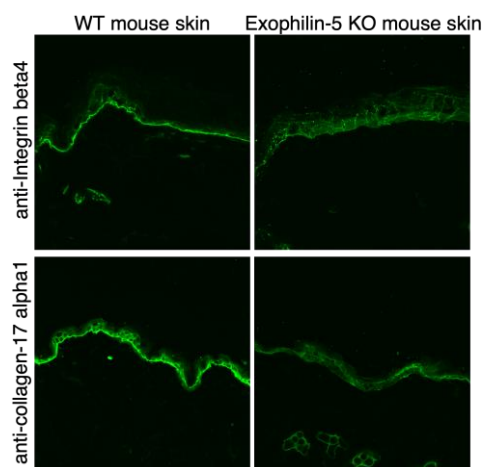
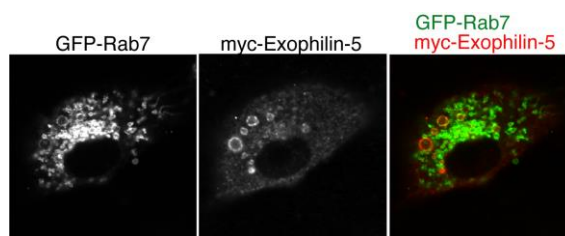


図 4 (上)
myc-Exophilin-5 の局在。

図 5 (下)
マウス皮膚切片の抗体染色。

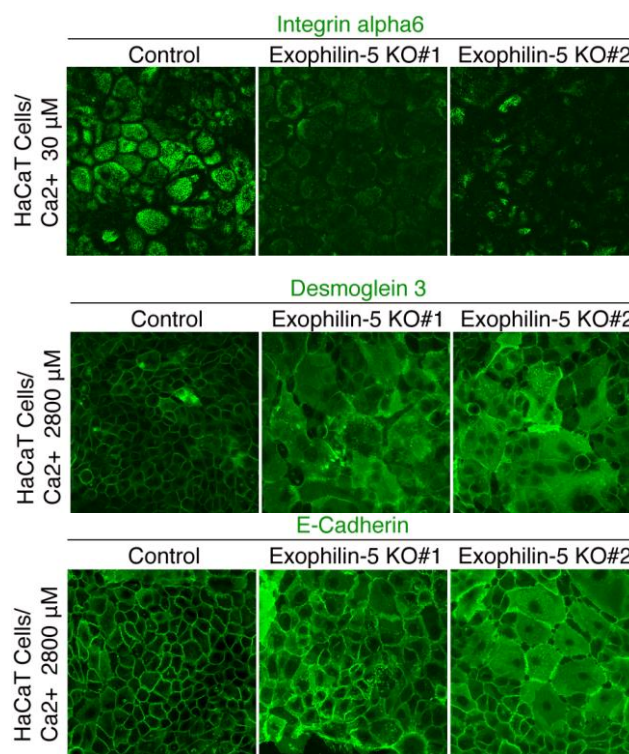


図 6 上段：低カルシウム濃度 (30 μM) でのインテグリン α6 抗体の染色。ヘミデスモソームの特徴的なパターンが見える。中段：高カルシウム濃度 (2.8 mM) でのデスモグレイン 3 抗体の染色。細胞間隙が強く染まる。下段：高カルシウム濃度 (2.8 mM) での E-カドヘリン抗体の染色。細胞間隙が強く染まる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9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 6件）

1. 著者名 Wang H, Mizuno K, Takahashi N, Kobayashi E, Kasai H, Shirakawa J, Terauchi Y, Okunishi K, and Izumi T	4. 巻 69
2. 論文標題 Melanophilin accelerates granule fusion without predocking to the plasma membrane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 2655-2666
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2337/db20-0069	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 Okunishi K, Wang H, Suzukawa M, Ishizaki R, Kobayashi E, Kihara M, Abe T, Miyazaki J, Horie M, Saito A, Saito H, Nakae S, and Izumi T	4. 巻 130
2. 論文標題 Exophilin-5 regulates allergic airway inflammation by controlling IL-33-mediated Th2 responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 3919-3935
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/JCI127839	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 奥西 勝秀、泉 哲郎	4. 巻 51
2. 論文標題 ALK7の肥満マウス白色脂肪織における生理的・病態生理的意義	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 298-303
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 Hameed A, Hafizur RM, Kahn MI, Jawed A, Wang H, Zhao M, Matsunaga K, Izumi T, Siddiqui S, Khan F, Adhikari A, and Sharma KR	4. 巻 858
2. 論文標題 Coixol amplifies glucose-stimulated insulin secretion via cAMP mediated signaling pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur. J. Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 172514-
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejphar.2019.172514	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 泉 哲郎	4. 巻 25
2. 論文標題 インスリン、脂肪組織マクロファージを介する新奇脂肪蓄積機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 肥満研究	6. 最初と最後の頁 128-133
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 Izumi T	4. 巻 46
2. 論文標題 In vivo roles of Rab27 and its effectors in exocytosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Struct. Funct.	6. 最初と最後の頁 79-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.21043	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 Zhao M-M, Lu J, Li S, Wang H, Cao X, Li Q, Shi T-T, Matsunaga K, Chen C, Huang H, Izumi T, and Yang J-K	4. 巻 12
2. 論文標題 Berberine is a novel insulin secretagogue targeting the KCNH6 potassium channel	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 5616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-25952-2	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 Mizuno K and Izumi T	4. 巻 47
2. 論文標題 Munc13b stimulus-dependently accumulates on granuphilin-mediated, docked granules prior to fusion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Struct. Funct.	6. 最初と最後の頁 31-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.22005	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 Saegusa K, Matsunaga K, Maeda M, Saito K, Izumi T, and Sato K	4. 巻 5
2. 論文標題 Cargo receptor Surf4 regulates endoplasmic reticulum export of proinsulin in pancreatic cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Commun. Biol.	6. 最初と最後の頁 408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03417-6	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 -

[学会発表] 計21件(うち招待講演 2件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Yun Bu, Min Zhao, Maureen Fredericks, Marishka Cannell, Yossi Dagon, Connor Emdin, Katsuhide Okunishi, Hao Wang, Dianne Sako, Roselyne Castonguay, Rajasekhar N.V.S. Suragani, Sekar Kathiresan, Asya Grinberg, John Knopf, R. Scott Pearsall, Ravindra Kumar, and Tetsuro Izumi
2. 発表標題 ALK-7: a validated target for the treatment of obesity
3. 学会等名 ADA's 80th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王 昊、水野 広一、奥西 勝秀、泉 哲郎
2. 発表標題 Rab27エフェクター蛋白質メラノフィリンは、細胞膜にドッキングしていないインスリン顆粒からの開口放出を促進させる
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Katsuhide Okunishi, Hao Wang, Maho Suzukawa, Ray Ishizaki, Susumu Nakae, and Tetsuro Izumi
2. 発表標題 Exophilin-5 regulates IL-33-mediated Th2 responses
3. 学会等名 The 15th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Science 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 泉 哲郎
2. 発表標題 インスリン分泌顆粒の開口放出機序 (特別シンポジウム2「インスリン発見100周年企画:ホルモンとしてのインスリン1」)
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥西 勝秀、王 昊、泉 哲郎
2. 発表標題 Rab27エフェクター-exophilin-5のアレルギー性気道炎症における新奇の役割の解明
3. 学会等名 第56回日本臨床分子医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三枝 慶子、佐藤 美由紀、諸岡 信克、原 太一、松永 耕一、泉 哲郎、佐藤 健
2. 発表標題 リポタンパク質の分泌を制御するSFT-4/Surf4 ファミリータンパク質の発見とその機能解析
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Abdul Hameed, Rahman M Hafizur, M Israr Khan, Hao Wang, Miaomiao Zhao, Kohichi Matsunaga, Tetsuro Izumi, Sonia Siddiqui, Faisal Khan, Achyut Adhikari, and Khaga Raj Sharma.
2. 発表標題 Coixol amplifies glucose stimulated insulin secretion through cAMP-PKA signaling cascade-independent of K-ATP Channels.
3. 学会等名 The 11th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥西 勝秀、歩 云、泉 哲郎
2. 発表標題 脂肪蓄積における白色脂肪織マクロファージの役割
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rahman M Hafizur, M Israr Khan, Abdul Hameed, Kiran Maryam, Huma Aslam Bhatti, Munneb Ali, Zaheer-UI, Faisal Khan, Ghulam Abbas, Hao Wang, Kohichi Matsunaga, and Tetsuro Izumi
2. 発表標題 Hymecromone potentiates glucose-stimulated insulin secretion through cAMP-PKA signaling pathway.
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥西 勝秀、王 昊、泉 哲郎
2. 発表標題 Rab27エフェクター-exophilin-5のアレルギー反応における役割
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuro Izumi
2. 発表標題 Exocytosis of insulin granules captured within the actin cortex.
3. 学会等名 BDI Diabetes Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuro Izumi, Kouichi Mizuno, Katsuhide Okunishi, and Hao Wang.
2. 発表標題 Melanophilin accelerates insulin granule fusion without stable docking to the plasma membrane via interaction with myosin-Va and syntaxin-4.
3. 学会等名 The 55th Annual Meeting of the EASD (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥西 勝秀、歩 云、趙 敏、泉 哲郎
2. 発表標題 ALK7中和抗体のは肥満マウスの脂肪重量を著減させる
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rahman M Hafizur, Abdul Hameed, M Israr Khan, Kiran Maryam, Muneeb Ali, Za-heer Ul-Haq, Hao Wang, Miaomiao Zhao, Kohichi Matsunaga, Tetsuro Izumi, Achyut Adhi-kari, Huma Aslam Bhatti.
2. 発表標題 Exploring the insulin secretory mechanisms of hymecromone and eupatorin in mice islets.
3. 学会等名 The 7th International Symposium-cum-Training Course on Molecular Medicine and Drug Research, Karachi, Pakistan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 趙 敏、歩 云、奥西 勝秀、泉 哲郎
2. 発表標題 ALK7中和抗体による脂肪減量効果の検討
3. 学会等名 第5回生体調節研究所内分泌代謝シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsuhide Okunishi, Hao Wang, Maho Suzukawa, Susumu Nakae, and Tetsuro Izumi
2. 発表標題 A novel regulatory role of the Rab27 effector exophilin5 in allergic airway inflammation.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥西 勝秀、趙 敏、歩 云、泉 哲郎
2. 発表標題 ALK7中和抗体が肥満マウスの白色脂肪組織に及ぼす効果の検討
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水野 広一、王 昊、奥西 勝秀、泉 哲郎
2. 発表標題 メラノフィリンは開放型シタキシン-4との結合を介して細胞膜ドッキングを迂回するインスリン開口放出を制御する
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 趙 敏、歩 云、奥西 勝秀、泉 哲郎
2. 発表標題 抗ALK7中和抗体は肥満マウスにおける代謝環境を改善する
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水野 広一、泉 哲郎
2. 発表標題 Munc13によるインスリン顆粒の開口放出制御
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 趙 クンリ、松永 耕一、水野 広一、王 昊、奥西 勝秀、泉 哲郎
2. 発表標題 複数のRab27エフェクターExophilinsが制御する、インスリン顆粒開口放出機構
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

遺伝生化学分野 泉研究室 http://molend.showa.gunma-u.ac.jp/

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
研究 分 担 者	松永 耕一	群馬大学・生体調節研究所・助教	
	(Matsunaga Kohichi) (20570162)	 (12301)	

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