

令和 4 年 6 月 30 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03710

研究課題名(和文)細胞ストレスから細胞不全、インスリン抵抗性へ：新たなメカニズムの探究

研究課題名(英文)From Cellular Stress to beta-cell failure and insulin resistance: Investigation of new mechanisms

研究代表者

谷澤 幸生 (Tanizawa, Yukio)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00217142

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：細胞ストレスは種々の細胞・臓器の機能障害により疾病の原因となる。糖尿病の基本病態である細胞不全とインスリン抵抗性にも細胞ストレスが関与する。今回、インスリン分泌不全への細胞ストレスによる膵細胞の脱分化・運命転換の重要な役割を明らかにした。また、細胞ストレスは時計遺伝子の発現にも影響をもたらす。時計関連遺伝子E4BP4、DBPは小胞体ストレスによって発現が変調し、膵細胞においてはインスリン分泌不全を引き起こす。さらに肝においては糖新生を亢進させ、未知の臓器間連関により、骨格筋でのインスリン抵抗性を惹起することを明らかにした。これらは細胞ストレスによる糖尿病発症の新しいメカニズムを示す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病は日本でも増加を続けており、様々な合併症により患者の生活の質を低下させる。近年、様々な作用機序をもつ糖尿病治療薬が開発されているが、「決め手」に欠けているのは、基本病態であるインスリン抵抗性やインスリン分泌不全を来す基本的なメカニズムが依然十分解明されていないからである。これらは遺伝的、また、環境的因子が複合して引き起こされるが、種々の細胞ストレス(酸化ストレス、小胞体ストレス)も重要な役割を演じる。今回の研究は、細胞ストレスによる細胞不全やインスリン抵抗性のこれまで未知のメカニズムを解明したもので、糖尿病の基本病態のさらなる理解や新規治療の開発に繋がる。

研究成果の概要(英文)：Cellular stress causes cells and organs dysfunction. Pancreatic beta-cell failure and insulin resistance are fundamental causing diabetes mellitus, and cellular stress is involved. In the beta-cells, we have shown that dedifferentiation induced by the stress causes beta-cell failure. Cellular stress also evokes dysregulation of biological clocks, namely clock genes expressions. E4BP4 and DBP are among the clock output genes. Cellular stress cause dysregulation of these gene expression leading insulin secretory failure. At the same time, we have demonstrated that hepatocytes E4BP4 overexpression leads to suppressed DBP transactivation signals, and induces excess gluconeogenesis in the liver, an expression of insulin resistance in the organ. Surprisingly, systemic (mostly skeletal muscle) insulin resistance was induced concomitantly by unidentified inter-organ communications. These findings revealed new mechanisms of pathophysiology of diabetes mellitus by cellular stresses.

研究分野：内分泌代謝・糖尿病学

キーワード：糖尿病 膵細胞 インスリン分泌 ウォルフラム症候群 脱分化 時計遺伝子

1. 研究開始当初の背景

糖尿病発症において細胞機能および細胞量の異常はきわめて重要である。2型糖尿病においてはその両者の異常が存在するが、そのメカニズムは多彩である。種々の細胞機能障害において、「細胞ストレス」は重要である。酸化ストレス、小胞体ストレスなどが代表であるが、過大なストレスは細胞死をもたらす。膵細胞も例外ではない。最近、糖尿病にいたる細胞不全のメカニズムとして、細胞死による細胞減少のみならず、細胞はその表現型を喪失(脱分化)することにより、機能的な細胞減少を来しうることが動物モデルにおいて示され、注目されている (Talchai C et al. Cell 2012)。しかし、「細胞ストレス」から脱分化へと至るメカニズム、さらに細胞不全としての脱分化の普遍性は種々のモデルでの検討を待つ必要があり、また、ヒトでも該当するか、はさらに重要な課題である。また、それを回避するための介入手段の開発が待たれる。

Wolfram 症候群はインスリン依存性糖尿病と視神経萎縮を主徴とする遺伝性症候群で、糖尿病は膵細胞の選択的消失により発症する。Wolfram 症候群はまれな遺伝難病であるが、同遺伝子は2型糖尿病遺伝子でもあり、東アジア人では9割以上がリスクアレルを有している。すなわち、WFS1 遺伝子の軽微な機能異常が東アジア人2型糖尿病に特有のインスリン分泌不全などの糖尿病の素因に関わっている可能性が高いことである (Sandhu et al Nat Genet 2007)。我々の研究室では、Wolfram 症候群のモデルである Wfs1 ノックアウトマウスをモデルとして、独自性の高い研究を行い、その成果を発表している。WFS1 によりコードされる蛋白質は小胞体およびインスリン分泌顆粒膜上に存在し、小胞体膜ではおそらくカルシウムチャネルと共役するなど小胞体ストレスに関連する。Wolfram 症候群は、小胞体ストレス病としても現在広く認知されるに至っているが、そこでの(機能的)細胞の減少は、アポトーシスのみではなく、むしろストレス応答による細胞の脱分化(さらには細胞などへの再分化・可塑性)が深く関与することが示唆される。

糖尿病における細胞不全のメカニズムは単一ではない。私たちは Wolfram 症候群のモデルである Wfs1 ノックアウトマウスで細胞不全の原因を探求する中で、時計関連遺伝子の発現(概日変化)異常に気付いた。時計遺伝子は生物において環境の概日周期に適応して種々の生体機能を調節する役割を持つ。最近、末梢の時計遺伝子による代謝調節が注目され、コア時計遺伝子である Bmal1 や Clock の変異によりインスリン分泌障害が生じる。中枢の時計遺伝子は視交叉上核では光信号により調節されるが、末梢では摂食との関連が強い。我々の最近の研究では細胞ストレスによる影響も受けている可能性が示唆される。小胞体ストレスが出力系の時計遺伝子である DBP/E4BP4 の概日リズムにおける振幅を減弱させることを示唆する知見を得ている。

細胞においてはこの出力系時計遺伝子と呼ばれる DBP、E4BP4 が中心的役割を演じており、転写因子であるこれらの時計遺伝子がインスリン合成とインスリン分泌に係わる分子の遺伝子発現調節を介して、さらには細胞内での代謝(細胞内 ATP 濃度)を変化させることによりインスリン分泌を調節する事を示した (Ohta et al. EBioMedicine 2017, Taguchi et al. J Diabetes Invest 2017)。そこで派生するのは、末梢の時計遺伝子が代謝調節に関わることが知られ始めている中で、DBP、E4BP4 のインスリン標的臓器での役割は何か、という疑問である。

インスリン抵抗性もまた、2型糖尿病の発症要因として不可欠である。インスリン抵抗性も種々のメカニズムが関与するが、ここにおいても「細胞ストレス」は重要である (Hotamisligil GS et al Cell 2010 ほか)。「細胞ストレス」はインスリン作用臓器においても種々の影響を持つが、生体の概日リズムを司る時計遺伝子もまた、代謝調節と深く関わることから (Eckel-Mahan K et al. Physiol Rev, 2013, Asher G et al. Cell 2015, Longo VD et al Cell Metab 2016 など) ここでは、小胞体ストレス 時計遺伝子 インスリン抵抗性という連鎖に着目した。糖尿病は生活習慣と深い関係があり、交代勤務者などでは肥満・糖尿病のリスクが高まる。睡眠・覚醒リズムや摂食・絶食サイクルは時計遺伝子を介して多くの生体機能の概日リズムに影響するが、末梢組織でのインスリン感受性(抵抗性)もその代表である。時計遺伝子による代謝調節については種々の知見が蓄積しつつあるが、インスリン抵抗性との直接の関連を示す研究は未だ少ない。

2. 研究の目的

【ヒトの糖尿病において膵細胞不全に細胞脱分化が関与することを実証する】

膵細胞が選択的に消失する Wolfram 症候群において、細胞不全の要因として脱分化が関与することを動物モデルにおいて証明する。機序として、小胞体ストレスを中心とする細胞ストレスが関与していると想定している。このメカニズムの詳細を明らかにしたい。また、動物モデルだけでなく、国内の研究者との共同研究で患者の剖検膵を入手しており、モデル動物で見られた現象をヒトで検証する。さらに、脱分化の阻止、あるいは、細胞表現形質の回復への遺伝的、あるいは薬剤的介入を試みる。

【独自のリンク解明:小胞体ストレス 時計遺伝子 代謝調節異常】

小胞体ストレスにより影響を受ける出力系の時計遺伝子である DBP・E4BP4 について、膵細胞で得られた知見をもとに、肝での糖脂質代謝に与える影響、および、それに派生する全身の糖代謝(インスリン抵抗性)への影響を解析する。また、重要なインスリン作用標的である脂肪組織において、インスリン感受性の決定に大きな影響を持つマクロファージの形質に対してこれらの時計遺伝子の与える影響、さらには全身のインスリン作用に与える影響について検討を加える。

【ヒト検体での検討、ヒトを対象とする臨床研究】

本研究では Wolfram 症候群のモデルである Wfs1 ノックアウトマウスのみでなく、Wolfram 症候群患者の剖検膵、2 型糖尿病患者の切除膵を用いて膵細胞脱分化について明らかにする。同時に、ヒトで、グルコースクランプ法を用いて、朝、夕のインスリン感受性及びインスリン分泌能の概日リズムを解析し、時計遺伝子のリズムとの間の相関を解析する。

3. 研究の方法

【細胞脱分化による細胞不全】

Wfs1 欠損マウスにおいて、膵内分泌細胞の膵ホルモンや Pdx1, MafA, Ngn3 など鍵となる転写因子の発現、小胞体ストレス、酸化ストレスのマーカーを経時的に観察し、細胞の脱分化、耐糖能異常、インスリン分泌不全の進行との相関を解析する。さらに、脱分化、再分化の関与を Lineage Tracing により証明する。脱分化のメカニズムを検討するため、Wfs1 欠損マウス膵島で RNA sequencing、メタボローム解析、pathway 解析等による解析に着手する。

次いで、薬物や遺伝的介入 (Wfs1・遺伝子 X ダブル欠損マウス) による脱分化抑制の可能性の検討にも着手する。

Wolfram 症候群患者剖検膵、2 型糖尿病合併膵疾患患者の切除膵を解析し、ヒトでも細胞脱分化が機能的細胞の消失に関与していることを証明する。

【肝細胞特異的 E4BP4 過剰発現マウス】

肝細胞特異的 E4BP4 過剰発現マウスにおいて、グルコースクランプ、肝インスリンシグナル、基礎代謝量、肝組織・肝臓内脂肪量などマウスの表現型の解析を行う。アデノウイルスベクターを用いた DBP 過剰発現による表現型の回復、高脂肪食負荷による表現型の変化を解析することで、E4BP4 の肝代謝上の役割を検討する。マイクロアレイ、ChIP-Seq、RNA シークエンスにより、DBP、E4BP4 の下流遺伝子の探索を開始する。また、全身型 DBP 欠損マウスにおいて、寿命、体重、耐糖能、インスリン分泌、インスリン感受性、血中脂質、肝臓内グリコーゲン、脂肪量の概日リズム、高脂肪食負荷の変化などを解析し、E4BP4 過剰発現マウスと比較する。

【マクロファージでの E4BP4 の役割】

単離マクロファージ、マクロファージ細胞株での遺伝子発現の概日リズムを検討するとともに、マクロファージ特異的 E4BP4 過剰発現マウスを作成し、表現型を解析する。

【ヒトにおける糖代謝の概日リズムと時計遺伝子の関連】

健常人 (20 - 60 歳) で耐糖能、インスリン分泌、インスリン感受性の概日変化を経口糖負荷試験、高血糖クランプ、正常血糖高インスリンクランプ試験により検討する。同時に毛根を採取し、時計遺伝子 mRNA 発現量を定量する。検査前 5 日の行動記録を取得し、代謝パラメーター、時計遺伝子発現、行動記録の相関を解析する。

4. 研究成果

膵細胞においては細胞ストレスによる細胞不全への脱分化・運命転換の役割とそのメカニズムについて探究した。Wfs1 欠損マウスにおいて小胞体ストレス、酸化ストレスのマーカーとともに耐糖能異常、インスリン分泌不全の進行に相関して膵内分泌細胞の膵ホルモンや Pdx1, MafA, Ngn3 など鍵となる転写因子の発現が低下し、細胞の脱分化の進行がみられた。脱分化、一部、細胞への再分化は Lineage Tracing により証明された。脱分化のメカニズムを検討するため、Wfs1 欠損マウス膵島で RNA sequencing、メタボローム解析、pathway 解析等を進めている。また、ストレス応答に関連する分子である X に着目し、Wfs1・遺伝子 X ダブル欠損マウスを作成した。このマウスでは糖尿病の発症、細胞脱分化のほぼ完全な抑制が観察された。そのメカニズムを引き続き解析中である(論文投稿準備中)。この分子を標的とする治療開発を目指す。

2 型糖尿病合併膵疾患患者の切除膵を解析し、ヒトの 2 型糖尿病患者膵でもストレスマーカー分子の発現増加と比例して細胞脱分化が病期とともに増加し、機能的細胞の消失に関与していることを証明した。細胞の減少に伴い、細胞が増加することも観察し、論文発表した (Amo-Shiinoki K et al. JCI Insight. 2021 Jan 11;6(1):e143791, Fukuda T et al. Diabetes. Diabetes Care. 2021 Apr;44(4):1002-1011)。

出力系時計遺伝子である DBP・E4BP4 の肝細胞での代謝に関する役割を明らかにした。肝細胞での E4BP4 の過剰発現は肝での糖新生が亢進し、インスリン抵抗性が惹起されていることが示唆された。アデノウイルスベクターを用いた肝での DBP 過剰発現により表現型が部分的に回復する。たいへん興味深いことに、骨格筋での顕著なインスリン抵抗性も同時に観察され、臓器間連関が認められた。肝での ChIP-Seq、RNA シークエンスによる DBP、E4BP4 の下流遺伝子の探索、メタボローム解析や脂質代謝パラメーターの解析から、この現象は主に肝臓でのエネルギー代謝の変調、特に脂質代謝の変化に起因し、血中 FFA の変化が骨格筋でのインスリン抵抗性と関連することが示唆された (Matsumura T et al. Biochem Biophys Res Commun. 2021 Jan 1;534:415-421)。

これまでの研究は E4BP4 の組織特異的過剰発現マウスを用いて実施してきたが、E4BP4 と逆位相で発現され、拮抗して働く時計遺伝子である DBP のノックアウトマウスの表現型の解析を進

めており、DBP/E4BP4 経路の代謝上の役割をさらに明確にする。そのために、さらに、組織特異的 DBP ノックアウトマウスの作成を行った。今後解析を進めてゆく。

マクロファージでの DBP・E4BP4 の役割を検討する中で、マクロファージ特異的に E4BP4 を過剰発現するトランスジェニックマウスで、炎症性腸疾患からの回復が有意に促進される、という予想外の結果を見いだした。論文投稿し、リバイスのための追加実験を進めている。

ヒトを対象とした臨床研究を実施し、ヒトでの糖・脂質代謝には明確に日内変動が存在し、時計遺伝子が関わることを示唆する知見を得た。健常人（20-60 歳）で耐糖能、インスリン分泌、インスリン感受性の概日変化を経口糖負荷試験、高血糖クランプ、正常血糖高インスリンクランプ試験により検討した。早朝には夜に比べてインスリン分泌、インスリン感受性が有意に良好である。同時に毛根を採取し、時計遺伝子 mRNA 発現の定量し相関を解析している。糖代謝の概日リズムは、一部の時計遺伝子の変動と相関することが明らかになり、体内時計が代謝の概日リズムにも重要な役割を演じていることが証明された(Fujimoto R 他 J Diabetes Invest 2022 in press)。

糖尿病は日本でも依然増加を続けており、様々な合併症により患者の生活の質を低下させる。近年、様々な作用機序をもつ糖尿病治療薬が開発されているが、「決め手」に欠けているのは、基本病態であるインスリン抵抗性やインスリン分泌不全を来す基本的なメカニズムが依然十分解明されていないからである。これらは遺伝的、また、環境的因子が複合して引き起こされるが、種々の細胞ストレス（酸化ストレス、小胞体ストレス）も重要な役割を演じる。今回の研究は、細胞ストレスによる細胞不全やインスリン抵抗性のこれまで未知のメカニズムを解明したもので、糖尿病の基本病態のさらなる理解や新規治療の開発に繋がることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Suetomi Risa, Ohta Yasuharu, Akiyama Masaru, Matsumura Takuro, Taguchi Akihiko, Yamamoto Kaoru, Kamatani Takashi, Tanizawa Yukio	4. 巻 11
2. 論文標題 Adrenomedullin has a cytoprotective role against endoplasmic reticulum stress for pancreatic cells in autocrine and paracrine manners	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 823 ~ 833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13218	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 Matsumura Takuro, Ohta Yasuharu, Taguchi Akihiko, Hiroshige Syunsuke, Kajimura Yasuko, Fukuda Naofumi, Yamamoto Kaoru, Nakabayashi Hiroko, Fujimoto Ruriko, Yanai Akie, Shinoda Koh, Watanabe Kenji, Mizukami Yoichi, Kanki Keita, Shiota Goshi, Tanizawa Yukio	4. 巻 534
2. 論文標題 Liver-specific dysregulation of clock-controlled output signal impairs energy metabolism in liver and muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 415 ~ 421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.066	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 Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hoshii Y, Matsui H, Harano R, Fukuda T, Takeuchi T, Bouchi R, Takagi T, Hatanaka M, Takeda K, Okuya S, Nishimura W, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M, Akashi T, Yamada T, Ogawa Y, Ikeda E, Nagano H, Tanizawa Y	4. 巻 6
2. 論文標題 Islet cell dedifferentiation is a pathologic mechanism of long-standing progression of type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e143791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.143791	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 Fukuda Tatsuya, Bouchi Ryotaro, Takeuchi Takato, Amo-Shiinoki Kikuko, Kudo Atsushi, Tanaka Shinji, Tanabe Minoru, Akashi Takumi, Hirayama Kazuhiro, Odamaki Toshitaka, Igarashi Miki, Kimura Ikuo, Tanabe Katsuya, Tanizawa Yukio, Yamada Tetsuya, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Islets in the Development of Postpancreatectomy Diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 1002 ~ 1011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc20-0864	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 Kurimoto Junki, Takagi Hiroshi, Miyata Takashi, Hodai Yuichi, Kawaguchi Yohei, Hagiwara Daisuke, Suga Hidetaka, Kobayashi Tomoko, Sugiyama Mariko, Onoue Takeshi, Ito Yoshihiro, Iwama Shintaro, Banno Ryoichi, Tanabe Katsuya, Tanizawa Yukio, Arima Hiroshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Deficiency of WFS1 leads to the impairment of AVP secretion under dehydration in male mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pituitary	6. 最初と最後の頁 582-588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11102-021-01135-6	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 Fujimoto Ruriko, Ohta Ysuharu, Masuda Konosuke, Taguchi Akihiko, Akiyama Masaru, Yamamoto Kaoru, Nakabayashi Hiroko, Nagao Yuko, Matsumura Takuro, Hiroshige Syunsuke, Kajimura Yasuko, Akashi Makoto, Tanizawa Yukio	4. 巻 in press
2. 論文標題 Metabolic state switches between morning and evening in association with circadian clock in people without diabetes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13810	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 田口 昭彦, 谷澤 幸生	4. 巻 12(7)
2. 論文標題 【インスリン分泌機構とその異常】時計遺伝子とインスリン分泌異常について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊糖尿病	6. 最初と最後の頁 40 - 46
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 椎木 幾久子, 田部 勝也, 谷澤 幸生	4. 巻 12(6)
2. 論文標題 【全容が解き明かされつつある糖尿病遺伝素因】ウォルフラム症候群について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊糖尿病	6. 最初と最後の頁 47 - 54
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 田口 昭彦, 太田 康晴, 谷澤 幸生	4. 巻 82(2)
2. 論文標題 時計遺伝子と糖代謝	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本体質医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 73 - 82
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 -

〔学会発表〕 計40件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 畠中諒子, 田口昭彦, 増田香之介, 尾野孝夫, 對馬千沙都, 二階堂隆人, 高岡彰子, 太田康晴, 谷澤幸生
2. 発表標題 スダチチンによるインスリン分泌促進機構の解明
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 太田康晴, 田口昭彦, 秋山優, 山本薫, 中林容子, 廣重俊典, 畠中諒子, 和田靖明, 山本健, 矢野雅文, 谷澤幸生
2. 発表標題 ペマフィブラートが2型糖尿病患者の左室拡張能に与える効果の検討
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 MENG ZOU, 田部勝也, 椎木幾久子, 田口昭彦, 河野大輔, 北村忠弘, 奥屋茂, 増谷弘, 谷澤幸生
2. 発表標題 Txnip preserves brown fat innate thermogenic activity
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 田部勝也, 椎木幾久子, 谷澤幸生, 奥屋茂
2. 発表標題 シンポジウム (S19) 臨床・基礎におけるグルカゴン研究の進歩 グルカゴン需要増大に対する 細胞の挙動と細胞量調節機構
3. 学会等名 第 6 5 回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 椎木幾久子, 田部勝也, 幡中雅行, 奥屋茂, 谷澤幸生
2. 発表標題 シンポジウム (S2) 機能的な膵 細胞維持に向けた膵島研究の最前線 糖尿病における膵島細胞の可塑性と脱分化
3. 学会等名 第 6 5 回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷澤幸生
2. 発表標題 ハーグドーン賞受賞講演 糖尿病における 細胞不全の分子メカニズムに関する研究: From A Rare Disease to the Common Pathway
3. 学会等名 第 6 5 回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤本留理子, 太田康晴, 松村卓郎, 田口昭彦, 山本 薫, 廣重俊典, 秋山 優, 竹田孔明, 明石 真, 谷澤幸生
2. 発表標題 非糖尿病患者における糖代謝の概日リズムに基づいた時計遺伝子モニタリングの有用性の検討
3. 学会等名 第 1 8 回 1 型糖尿病研究会・第 2 0 回日本先進糖尿病治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中林容子, 中野考平, 梶邑泰子, 秋山 優, 太田康晴, 谷澤幸生
2. 発表標題 経口ブドウ糖負荷試験では低血糖が誘発されなかった後期ダンピング症候群の一例
3. 学会等名 日本糖尿病学会中国・四国地方会第59回総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣重俊典, 太田康晴, 畠中諒子, 田口昭彦, 山本 薫, 松村卓郎, 梶邑 泰子, 谷澤幸生
2. 発表標題 出力系時計遺伝子Dbpを欠損したマウスでは骨格筋のインスリン感受性が亢進している
3. 学会等名 日本糖尿病学会中国・四国地方会第59回総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松隈雅史, 豊重充広, 山本 薫, 田部勝也, 谷澤幸生
2. 発表標題 p:Gly44Ser変異によるMODY2患者6例の検討
3. 学会等名 日本糖尿病学会中国・四国地方会第59回総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣重俊典, 太田康晴, 田口昭彦, 山本 薫, 松村卓郎, 梶邑泰子, 谷澤幸生
2. 発表標題 出力系時計遺伝子Dbpを欠損したマウスでは骨格筋のインスリン感受性の亢進を認める
3. 学会等名 第71回日本体質医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣重俊典, 太田康晴, 田口昭彦, 山本薫, 松村卓郎, 梶邑泰子, 藤本留理子, 谷澤幸生
2. 発表標題 出力系時計遺伝子DBPの欠損は骨格筋のインスリン感受性を亢進させる
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 香川正太, 田部勝也, 廣村信, 古賀貴之, 椎木幾久子, 鈴木早織, 水津菜月, 大嶺貴亮, 濱地桜子, 奥屋茂, 木村郁子, 谷澤幸生, 長島史裕
2. 発表標題 八味地黄丸は熟産生を亢進し, 抗肥満作用を有する
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田部勝也, 椎木幾久子, 幡中雅行, 谷澤幸生
2. 発表標題 シンポジウム 膵 細胞の発生, 分化と量の調節機構 糖尿病における膵島細胞の可塑性と脱分化
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 太田康晴, 田口昭彦, 松村卓郎, 藤本留理子, 中林容子, 廣重俊典, 梶邑泰子, 山本薫, 神吉けい太, 汐田剛史, 明石真, 谷澤幸生
2. 発表標題 糖尿病基礎研究最前線 「時計遺伝子による代謝制御はどこまで糖尿病に関わっているのか」を探求する
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Bouchi R, Fukuda T, Takeuch T, Shiinoki-Amo K, Tanabe K, Tanizawa Y, Yamada T, Ogawa Y
2. 発表標題 Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Beta Cells in the Development of Post-Pancreatectomy Diabetes.
3. 学会等名 American Diabetes Association 80th Scientific Sessions. (Virtual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shiinoki-Amo K, Tanabe K, Hatanaka M, Okuya S, Fukuda T, Takeuchi T, Bouchi R, Yamada Y, Ogawa Y, Tanizawa Y
2. 発表標題 -cell dedifferentiation is involved in progression of thpe 2 diabetes (T2D)
3. 学会等名 American Diabetes Association 80th Scientific Sessions. (Virtual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥屋茂, 岡本健志, 谷澤幸生
2. 発表標題 GLP-1RA注やSGLT2i内服併用でインスリン (Ins) 投与量減量・体重減少・血糖改善を得た超肥満2型糖尿病の2例
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 藤本 留理子, 太田 康晴, 松村 卓郎, 田口 昭彦, 山本 薫, 廣重 俊典, 秋山 優, 竹田 孔明, 明石 真, 谷澤 幸生
2. 発表標題 健常者における糖代謝の概日リズムとそのメカニズムの検討
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田部 勝也, 椎木 幾久子, 幡中 雅行, 谷澤 幸生
2. 発表標題 膵 細胞脱分化は2型糖尿病の病態進展に関連する
3. 学会等名 第93回 日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松村卓郎, 太田康晴, 藤本留理子, 田口昭彦, 山本薫, 廣重俊典, 竹田孔明, 明石真, 谷澤幸生
2. 発表標題 ヒトにおける糖代謝の概日リズムと時計遺伝子との関連性の検討
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 藤本留理子, 太田康晴, 松村卓郎, 田口昭彦, 山本薫, 廣重俊典, 秋山優, 竹田孔明, 明石真, 谷澤幸生
2. 発表標題 非糖尿病患者における糖代謝の概日リズムとそのメカニズムの検討
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 椎木幾久子, 田部勝也, 幡中雅行, 奥屋茂, 福田達也, 竹内崇人, 坊内良太郎, 山田哲也, 小川佳宏, 谷澤幸生
2. 発表標題 膵 細胞脱分化は2型糖尿病の病態進展に関連する
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 太田康晴, 松村卓郎, 田口昭彦, 福田尚文, 山本薫, 柳井章江, 秋山優, 藤本留理子, 神吉けい太, 汐田剛史, 水上洋一, 篠田晃, 谷澤幸生
2. 発表標題 出力系時計遺伝子E4BP4の肝特異的過剰発現は骨格筋でのインスリン感受性を低下させる
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 太田康晴, 田口昭彦, 松村卓郎, 藤本留理子, 秋山優, 福田尚文, 山本薫, 神吉けい太, 汐田剛史, 水上洋一, 篠田晃, 柳井章江, 明石真, 谷澤幸生
2. 発表標題 体内時計による代謝制御と糖尿病
3. 学会等名 第63回 日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷澤 幸生
2. 発表標題 糖尿病の病態解明と治療の進歩UPDATE
3. 学会等名 第70回日本体質医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梶邑 泰子, 田口 昭彦, 山本 薫, 太田 康晴, 谷澤 幸生
2. 発表標題 時計遺伝子E4BP4によるマクロファージの炎症制御機構の解明
3. 学会等名 第70回日本体質医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤本 留理子, 太田 康晴, 松村 卓郎, 田口 昭彦, 山本 薫, 廣重 俊典, 秋山 優, 竹田 孔明, 明石 真, 谷澤 幸生
2. 発表標題 健常者における糖代謝の概日リズムとそのメカニズムの検討
3. 学会等名 第93回 日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanabe K, Amo-Shinoki K, Kondo M, Hatanaka M, Masatani M, Tanizawa Y.
2. 発表標題 Activation of GLP-1 receptor signalling prevents beta cell dedifferentiation in a mouse model of Wolfram syndrome through modulating Txnip expression.
3. 学会等名 79th American Diabetes Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanizawa Y, Tanabe K, Amo-Shinoki K.
2. 発表標題 Metabolic dysregulation by cellular stress is implicated in the dedifferentiation and dysfunction of pancreatic beta cells.
3. 学会等名 55th Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes (EASD) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 椎木幾久子, 田部勝也, 西村渉, 幡中雅行, 佐藤吉彦, 駒津光久, 増谷弘, 谷澤幸生
2. 発表標題 Wolfram症候群をモデルとした細胞内ストレスによる膵 細胞可塑性制御の解明
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 谷澤幸生、太田康晴、田部勝也、田口昭彦、椎木幾久子、秋山優、幡中雅行
2. 発表標題 New messengers in β -cell function : Physiology and pathophysiology WFS1 and β -cell function
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田部勝也、椎木幾久子、幡中雅行、西村渉、増谷弘、谷澤幸生
2. 発表標題 Islet cell plasticity and its significance in diabetes Pancreatic β cell plasticity as a mechanism of β cell failure caused by Wfs1 deficiency
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田康晴、松村卓郎、田口昭彦、福田尚文、山本薫、柳井章江、秋山優、藤本留理子、神吉けい太、汐田剛史、水上洋一、篠田晃、谷澤幸生
2. 発表標題 筋・脂肪・肝のインスリン作用 出力系時計遺伝子 DBP, E4BP4を介した肝臓における脂質代謝制御機構
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 谷澤幸生、田部勝也、椎木幾久子、松永仁恵
2. 発表標題 インスリンシグナル伝達病と希少・難治疾患における糖尿病 Wolfram 症候群 UP TO DATE
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田口昭彦、太田康晴、松村卓郎、梶邑泰子、山本 薫、中林容子、藤本留理子、秋山 優、末富史佐、柳井章江、篠田 晃、谷澤幸生
2. 発表標題 時計遺伝子 E4BP4, DBPと膵 細胞機能との関連
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 谷澤幸生
2. 発表標題 糖尿病克服への体質医学の挑戦- 細胞不全をめぐる-
3. 学会等名 第69回日本体質医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田康晴、田口昭彦、松村卓郎、福田尚文、山本 薫、柳井章江、秋山 優、藤本留理子、神吉けい太、汐田剛史、水上洋一、篠田 晃、谷澤幸生
2. 発表標題 体内時計と代謝制御機構
3. 学会等名 第69回日本体質医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 椎木幾久子、田部勝也、佐藤吉彦、駒津光久、谷澤幸生
2. 発表標題 膵 細胞脱分化は糖尿病患者の膵 細胞不全に関連する
3. 学会等名 第69回日本体質医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤本留理子、太田康晴、松村卓郎、田口昭彦、山本 薫、廣重俊典、秋山 優、竹田孔明、明石 真、谷澤幸生
2. 発表標題 健康成人の糖代謝の概日リズムとそのメカニズムの解明
3. 学会等名 日本糖尿病学会中国四国地方会第57回総会
4. 発表年 2019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
研究分担者	田口 昭彦 (Taguchi Akihiko) (20634744)	山口大学・大学院医学系研究科・助教 (15501)	
研究分担者	秋山 優 (Akiyama Masaru) (90717547)	山口大学・医学部附属病院・講師 (15501)	
研究分担者	太田 康晴 (Ohta Yasuharu) (60448280)	山口大学・大学院医学系研究科・准教授 (15501)	
研究分担者	田部 勝也 (Tanabe Katsuya) (00397994)	山口大学・医学部附属病院・講師 (15501)	

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