

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390093

研究課題名(和文) 糖尿病を進行させるβ細胞死のメカニズム解明と治療法の開発

研究課題名(英文) Investigation of the mechanism of pancreatic beta-cell death underlying progressive nature of type 2 diabetes mellitus, aiming at the development of treatment strategy for the disease condition.

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

研究成果の概要(和文)：

糖尿病が進行するのはインスリンを分泌する膵β細胞が減少するためと考えられている。Wolfram 症候群では、膵β細胞が消失して糖尿病を発症するが、その原因遺伝子 *WFS1* は2型糖尿病遺伝子でもある。今回の研究では *Wfs1* 欠損マウスをモデルとして、肥満に伴うインスリン抵抗性がβ細胞に不可となりβ細胞死を招くこと、そのメカニズムに小胞体ストレスが関係することなどを明らかにした。また、β細胞では、*WFS1* 蛋白はインスリン分泌顆粒にも豊富に存在し、分泌顆粒内の酸性化維持に重要であることを発見した。インスリン分泌調節にも関与する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：

*WFS1* gene, responsible for the Wolfram syndrome, also determines the susceptibility to type 2 diabetes. *WFS1* protein localizes to the endoplasmic reticulum. Absence of *WFS1* protein induce ER stress in β-cells, and β-cells lacking *WFS1* protein is susceptible to the ER stress-induced apoptosis. In *Wfs1*<sup>-/-</sup> mice, β-cell apoptosis is accelerated because of increased ER stress. Pioglitazone protects β cell from apoptosis by reducing systemic insulin resistance and ER stress in the β-cells. In addition, pioglitazone directly induced adrenomedullin expression in the β-cells, playing a role in this β-cell protection.

In pancreatic β-cells, *WFS1* protein also exists in the insulin secretory granules, and play crucial roles in the maintenance of acidic milieu inside the granules. Intra-granular acidification is reported to be necessary for the “priming” of the granule for the exocytosis. In *Wfs1*<sup>-/-</sup> mice, glucose-induced insulin secretion is impaired in the early stage before the β cell number is decreased. Roles of *WFS1* protein in the secretory granules need to be further investigated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2009年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2010年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	15,100,000	4,530,000	19,630,000

研究分野：病態医科学，内分泌・代謝学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：Wolfram 症候群、膵β細胞、インスリン分泌、糖尿病、視神経萎縮

## 1. 研究開始当初の背景

日本の糖尿病患者の90%以上を占める2型糖尿病はインスリン分泌障害とインスリン抵抗性が相まって発症する。従来から、日本人では、2型糖尿病の発症要因としてインスリン分泌の低下が重要視されている。特に、ブドウ糖刺激によるインスリン分泌が特異的に早期から障害され、 $\beta$ 細胞の機能的異常が注目されてきた。さらに、近年では、機能的異常と並んで、 $\beta$ 細胞の量的異常が注目され、2型糖尿病においても、 $\beta$ 細胞数が緩徐にはあるが進行性に減少することがコンセンサスとなっている。すなわち、1型糖尿病におけるほど完全な $\beta$ 細胞の消失には至ることはないが、2型糖尿病でもゆっくりと $\beta$ 細胞死が進行し、それが2型糖尿病の病像を特徴付ける。この $\beta$ 細胞の減少は、2型糖尿病の発症素因自体とも深く関わり、遺伝的因子によって規定されていると考えられるが、同時に、後天的な因子によっても強く修飾されると考えられる。この $\beta$ 細胞死を加速する「後天的要因」については、高血糖がもたらす酸化ストレスや、脂肪毒性などがその有力な候補と考えられるが、最近、 $\beta$ 細胞障害メカニズムとして小胞体ストレスが注目されるようになった。

私たちは選択的な $\beta$ 細胞の喪失・インスリン欠乏による糖尿病と視神経萎縮を主徴とする常染色体劣性遺伝性疾患、Wolfram症候群の原因遺伝子 *WFS1* を世界に先駆けてポジショナルクローニングにより同定し (Nat Genet 1997)、*WFS1* がコードする蛋白の $\beta$ 細胞での役割、その喪失による特異的 $\beta$ 細胞死のメカニズムについて検討を行ってきた。この過程で *WFS1* 蛋白は小胞体に存在し、小胞体ストレス応答に関連すること、*WFS1* を欠失する $\beta$ 細胞は小胞体(ER)ストレスに対して脆弱であること、などを見いだした。しかし、*WFS1* 蛋白の機能は依然十分に解明されておらず、*WFS1* と小胞体ストレスとの関連、*WFS1* 欠損による $\beta$ 細胞死のメカニズムなどについても、解明すべき課題が多い。さらに最近、詳細な検討により、*WFS1* 蛋白がER以外の細胞内小器官に存在することを示す知見を得ている。*WFS1* 蛋白の新たな役割を示唆するものと考え、その意義についての研究を進めている。*WFS1* 蛋白は、 $\beta$ 細胞ではラ氏島、特に $\beta$ 細胞と $\delta$ 細胞に特異的に発現され、ERストレスにより転写レベルで発現が誘導される。興味深いことに、*wfs1* 欠損マウスの表現型は遺伝背景に依存し、C57BL/6J と 129Sv の mixed background では約50%の個体で顕性の糖尿病を発症するが、C57BL/6J を遺伝的背景とする *wfs1* 欠損マウスは、24週齢までの観察では随時血糖はほとんど上昇しない。こ

のマウスに、軽度の肥満とインスリン抵抗性を有するが糖尿病は発症しない yellow agouti マウスを交配して作出した *wfs1* 欠損 agouti マウスは、生後16週頃から全個体で著明な高血糖とケトーシスをきたし体重も減少に転じた。 $\beta$ 細胞はアポトーシスにより $\beta$ 細胞が選択的に消失した。

興味深いことに、インスリン抵抗性改善薬である pioglitazone の投与により、*wfs1* 欠損 agouti マウスでの $\beta$ 細胞のアポトーシスは回避され、糖尿病発症はほぼ完全に抑制された。この pioglitazone による $\beta$ 細胞保護効果はインスリン抵抗性の改善による $\beta$ 細胞での ER ストレスの軽減のみでなく、 $\beta$ 細胞への直接作用が存在する可能性もある。また、最近見いだした、ER以外の細胞内小器官に存在する *WFS1* 蛋白も新たな機能を示唆するものと考えられた。

## 2. 研究の目的

今回の研究は、これら成果を発展させ、軽度の肥満により、 $\beta$ 細胞死が急速に加速されるメカニズム、また、pioglitazone がそれを阻止するメカニズムなど、未解明の点を明らかにすることである。さらに、小胞体及び小胞体以外の細胞内小器官に関連した *WFS1* の $\beta$ 細胞での機能と役割を明らかにして行く。Wolfram は特異な遺伝性症候群であるが、最近、*WFS1* 遺伝子の common variant が2型糖尿病の発症リスクを増加させるとの報告がなされ (Sandhu MS et al. Nat Genet. 39:951-3, 2007.)、Wolfram 症候群での糖尿病発症機序の解明、治療法の開発は、2型糖尿病の発症・進行メカニズムの理解とその予防・阻止に繋がることが期待できる。

## 3. 研究の方法

### *wfs1*<sup>-/-</sup>・AA<sup>+</sup>マウス腓ラ氏島で $\beta$ 細胞死と pioglitazone による $\beta$ 細胞保護作用の検討

*wfs1*<sup>-/-</sup>マウス、AA<sup>+</sup>マウスおよび *wfs1*<sup>-/-</sup>・AA<sup>+</sup>マウスの $\beta$ 細胞での小胞体ストレスについて評価する。pioglitazone の全身投与によるインスリン抵抗性の軽減による $\beta$ 細胞での小胞体ストレス軽減の程度と単離ラ氏島での小胞体ストレス応答(UPR)の変化の相関を Bip の発現、eIF2 $\cdot$  のリン酸化、プロインスリン/インスリン比などにより評価する。

### pioglitazone の $\beta$ 細胞保護の検討

pioglitazone は $\beta$ 細胞への直接保護作用を有すると推測している。pioglitazone が $\beta$ 細胞に直接作用し、小胞体ストレスによる $\beta$ 細胞死を抑制し、また、脂肪毒性、脂肪毒性と小胞体ストレスのクロストークを軽減ないし遮断するとすれば、それはPPAR $\gamma$ を介す

る転写調節による可能性が高い。Pioglitazoneにより in vivo および in vitro で発現レベルが変化する遺伝子群をマイクロアレイを用いた網羅的解析により同定する。

#### **β細胞における WFS1 蛋白機能の解明**

従来の検討では、WFS1 蛋白は小胞体に存在し、小胞体ストレス応答に関与する。我々のさらなる検討で、膵β細胞においては WFS1 蛋白は小胞体以外の細胞内小器官にも存在することを見いだしている。この点についてさらに検討を進め、WFS1 蛋白の機能解明を目指す。免疫電子顕微鏡法により、WFS1 蛋白の細胞内局在を詳細に検討する。WFS1 が存在する細胞内小器官の機能と、WFS1 機能の関連について、また、β細胞機能上の役割について解析を進める。

#### **4. 研究成果**

Wolfram 症候群の原因遺伝子、*WFS1* を欠損する *wfs1* 欠損マウスをモデルとして研究を進めた。軽度の肥満とインスリン抵抗性を有する *wfs1* 欠損 agouti マウスでは生後 16 週頃からアポトーシスによるβ細胞の選択的脱落のために高血糖を来す。単離膵ラ氏島で小胞体シャペロンの発現をマーカーとして小胞体ストレスの程度を検討すると、agouti マウスではインスリン需要の増加のために ER ストレスが惹起されシャペロンの発現は増加しており、*wfs1* 欠損自体でもβ細胞に ER ストレスが惹起される。*wfs1* 欠損 agouti マウスではさらに ER ストレスが亢進しており、*wfs1* 欠損マウスでは、肥満によりβ細胞にさらに ER ストレスが負荷されると ER ストレスに対する脆弱性のために容易にアポトーシスに陥ると考えられた。このことを裏付けるように、電子顕微鏡による観察でも、*wfs1* 欠損マウスで小胞体の拡大が散見されるのに対して、*wfs1* 欠損 agouti マウスでは観察された全てのβ細胞で小胞体が著しく拡大し、障害を受けていることが伺われた。*wfs1* 欠損マウス高脂肪食負荷による肥満 *wfs1* 欠損マウスでも同様に糖尿病の発症が促進された。インスリン抵抗性はβ細胞に小胞体ストレスが惹起し、小胞体ストレスに感受性が高い *wfs1* 欠損マウスのβ細胞は容易にアポトーシスに陥ると解釈できる。

インスリン抵抗性改善薬である pioglitazone の投与により *wfs1* 欠損 agouti マウスでのβ細胞のアポトーシスは回避され、糖尿病発症はほぼ完全に抑制された。この時、ラ氏島での小胞体ストレスは予想外に減少しておらず、pioglitazone による末梢でのインスリン抵抗性の改善だけではなく、β細胞への直接保護作用が存在する可能性も示唆された。

そこで、Microarray での解析によりラ氏島

及び MIN6 細胞で pioglitazone により発現が誘導される候補分子の同定を試みた。その候補のひとつとしてアドレノメディユリンを同定した。A/Ay マウス単離ラ氏島および MIN6 細胞では pioglitazone によりアドレノメディユリン (以下 AM) の発現が増加していた。MIN6 細胞での抗 PPAR $\gamma$  抗体による ChIP アッセイでは、Pio 存在下でのみ PPAR $\gamma$  が AM のプロモーターに結合した。Thapsigardin による MIN6 細胞での cleaved caspase-3 の発現は、100nM の AM ペプチドの添加により約 30%減少した。Pio が、PPAR $\gamma$  の活性化を介してラ氏島で AM の発現を誘導し、β細胞保護作用を発揮しうることが示唆された。

WFS1 蛋白は小胞体に発現され、細胞内カルシウムホメオスタシス、小胞体ストレス応答に関与することが現在までの研究で明らかになっている。しかしながら、細胞内での WFS1 蛋白の局在に関する従来の検討は、全て非β細胞におけるものであったため、我々は改めて、膵β細胞における局在を蛍光免疫法、免疫電顕法で詳細に検討した。そして、WFS1 蛋白が小胞体に加えて、インスリン分泌顆粒にむしろより多く存在することを見いだした。そこで、インスリン分泌顆粒上での WFS1 蛋白の機能を明らかにする目的で検討を行った。

インスリン分泌顆粒は内部が酸性に維持されており、それがプロインスリンのインスリンへのプロセッシングに必須であることが知られている。そこで、*wfs1* 欠損マウスのβ細胞でインスリン分泌顆粒の酸性化の程度を検討したところ、酸性化度が低下し、インスリンのプロセッシングも障害されていることが明らかになった。さらに興味深いことに、*wfs1* 欠損マウスではインスリン分泌顆粒の細胞内での局在の変化が観察された。つまり、β細胞内のインスリン分泌顆粒の総数は変化していないが、細胞膜直下で、膜に接する分泌顆粒の数が減少していた。

最近、インスリン分泌顆粒の酸性化はインスリンのプロセッシングに重要であると同時に、インスリンのエクソサイトーシスにおいて、「プライミング現象」に関与することが示唆されている。細胞膜直下に存在するインスリン顆粒とそれらが「プライミング」されているか否かは同義ではないが、両者の関連を推測することは理にかなったことである。*wfs1* 欠損マウスでは、β細胞量が進行性に減少すると同時に、あるいは、それ以前からブドウ糖応答性のインスリン分泌が障害されている。WFS1 蛋白がインスリン分泌顆粒にも存在するという今回の知見は、WFS1 蛋白のβ細胞での新たな機能を示唆するものであり、その異常がβ細胞機能障害をも説明しうる。特に、グルコース等によるインスリン分泌応答と分泌顆粒上の WFS1 蛋白の機能と

の関連を明らかにするため、現在、各種分泌刺激によるインスリン分泌パターンの変化を *wfs1* 欠損マウスで検討しているところである。

*wfs1* 欠損マウスをモデルとした Wolfram 症候群の治療法開発に関しては、pioglitazone に加えて、新たな糖尿病治療薬である、インクレチン関連薬 (GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬の有効性について検討を進めている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

1. Hatanaka M, Tanabe K, Yanai A, Ohta Y, Kondo M, Akiyama M, Shinoda K, Oka Y, Tanizawa Y. Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) product localizes to secretory granules and determines granule acidification in pancreatic  $\beta$ -cells. Hum Mol Genet. 20:1274-84, 2011(査読あり).
2. Tanabe K, Liu Y, Hasan SD, Martinez SC, Cras-Méneur C, Welling CM, Bernal-Mizrachi E, Tanizawa Y, Rhodes CJ, Zmuda E, Hai T, Abumrad NA, Permutt MA. Glucose and Fatty Acids Synergize to Promote  $\beta$ -Cell Apoptosis through Activation of Glycogen Synthase Kinase 3  $\beta$  Independent of JNK Activation. PLoS ONE 6:e18146, 2011(査読あり).
3. 松永仁恵、谷澤幸生 Wolfram 症候群 月刊糖尿病 3:4 50-57, 2011(査読無し).
4. 太田康晴、谷澤幸生 加齢がインスリン分泌に与える影響 最新医学 66:22-27, 2011(査読無し).
5. 谷澤幸生 WFS1 遺伝子と糖尿病 医学のあゆみ 232:1209-1210, 2010.
6. 太田康晴、谷澤幸生 膵  $\beta$  細胞死 臨床検査 54:1040-1047, 2010(査読無し).
7. Fukuda N, Emoto M, Nakamori Y, Taguchi A, Miyamoto S, Uraki S, Oka Y, Tanizawa Y. DOC2B: a novel syntaxin-4 binding protein mediating insulin-regulated GLUT4 vesicle fusion in adipocytes. Diabetes. 58:377-384, 2009 (査読あり).
8. Akiyama M, Hatanaka M, Ohta Y, Ueda K, Yanai A, Uehara Y, Tanabe K, Tsuru M, Miyazaki M, Saeki S, Saito T, Shinoda K, Oka Y, Tanizawa Y. Increased insulin demand promotes while pioglitazone prevents pancreatic beta cell apoptosis in *Wfs1* knockout mice. Diabetologia. 52:653-663, 2009 (査読あり).
9. Tanimura A, Yujiri T, Tanaka Y, Hatanaka

M, Mitani N, Nakamura Y, Mori K, Tanizawa Y. The anti-apoptotic role of the unfolded protein response in Bcr-Abl-positive leukemia cells. Leuk Res 33: 924-928, 2009 (査読あり).

10. Miyazaki M, Emoto M, Fukuda N, Hatanaka M, Taguchi A, Miyamoto S, Tanizawa Y. DOC2b is a SNARE regulator of glucose-stimulated delayed insulin secretion. Biochem Biophys Res Commun. 384:461-5, 2009 (査読あり).
11. Kawano J, Fujinaga R, Yamamoto-Hanada K, Oka Y, Tanizawa Y, Shinoda K. Wolfram syndrome 1 (*Wfs1*) mRNA expression in the normal mouse brain during postnatal development. Neurosci Res. 64:213-30, 2009 (査読あり).
12. Tanaka Y, Yujiri T, Tanaka M, Mitani N, Tanimura A, Tanizawa Y. Alteration of adipokines during peripheral blood stem cell mobilization induced by granulocyte colony-stimulating factor. J Clin Apher. ;24:205-8, 2009 (査読あり).
13. Taguchi A, Emoto M, Okuya S, Fukuda N, Nakamori Y, Miyazaki M, Miyamoto S, Tanabe K, Aburatani H, Oka Y, Tanizawa Y. Identification of Glypican3 as a novel GLUT4-binding protein. Biochem Biophys Res Commun. 369:1204-8, 2008. (査読あり)
14. Kawano J, Tanizawa Y, Shinoda K. Wolfram syndrome 1 (*Wfs1*) gene expression in the normal mouse visual system. J Comp Neurol. 510:1-23, 2008(査読あり).

[学会発表] (計 26 件)

1. 太田康晴、近藤 学、幡中雅行、田部勝也、山本将義、中林容子、谷澤幸生 ピオグリタゾンによる膵ラ氏島でのアドレノメデュリンの発現誘導と膵  $\beta$  細胞保護作用 第 22 回分子糖尿病学シンポジウム (2010年12月4日) 東京都東京コンファレンスセンター
2. 田部勝也、幡中雅行、太田康晴、谷澤幸生 膵  $\beta$  細胞量調節におけるセリン・スレオニンキナーゼ GSK-3  $\beta$  の役割 日本糖尿病学会中国四国地方会第 48 回総会 (2010年10月29日、30日) 松山市 愛媛県民文化会館
3. 谷澤幸生 糖尿病における細胞障害メカニズム: Wolfram 症候群における  $\beta$  細胞障害-ER stress and beyond- 第 25 回日本糖尿病合併症学会 (2010年10月22日、23日) 大津市 びわ湖ホー

- ル
4. Kondo M., Ohta Y., Hatanaka M., Tanabe K., Tanizawa Y. Chronic Administration of Exendin-4 Improves Glucose Tolerance and Insulin Secretion. 8<sup>th</sup> International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress (Abstract 173P), Oct.17 - 20, 2010, Nurimaru APEC House, Busan, Korea.
  5. Nakabayashi H., Tanabe K., Oka Y., Hatanaka M., Kondo M., Emoto M., Tanizawa Y. Glycogen ynthase Kinase 3 Promotes ATP4 Protein Degradation in Pancreatic Beta Cell During ER Stress. 8<sup>th</sup> International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress (Abstract 159P), Oct.17 - 20, 2010, Nurimaru APEC House, Busan, Korea.
  6. Tanizawa Y. Beta cell failure in type 2 diabetes. Asian Diabetes Forum in Tokushima 2010, Aug. 11, 2010, 徳島市 徳島大学病院
  7. Hatanaka M., Tanabe K., Ohta Y., Yanai A., Akiyama M., Kondo M., Shinoda K., Oka Y., Tanizawa Y. Wolfram Syndrome 1 Gene (*wfs1*) Product Localizes to Secretory Granule and Contributes to Maintenance of Granular Acidification in Pancreatic Beta Cells. 70th Annual Meeting and Scientific Sessions of the American Diabetes Association (Abstract A76P), June 25 - 29, 2010, Orange Country Convention Center, Orlando, FL, USA.
  8. Hatanaka M., Tanabe K., Ohta Y., Yanai A., Akiyama M., Kondo M., Shinoda K., Oka Y., Tanizawa Y. Wolfram syndrome 1 gene (*wfs1*) product localizes to insulin granule in mouse pancreatic beta cells. The 2<sup>nd</sup> Scientific Meeting of the Asian Association for the Stuey of Diabetes, (Abstract 60p) May 28-29, 2010, 岡山市 岡山コンベンションセンター
  9. 田部勝也、太田康晴、奥屋 茂、和田安彦、山田祐一郎、岡 芳知、谷澤幸生 Wolfram症候群の実態調査 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 (2010年5月27日、28日、29日) 岡山市 岡山コンベンションセンター
  10. 太田康晴、近藤 学、幡中雅行、田部勝也、中林容子、谷澤幸生 ピオグリタゾンのもつ膵β細胞の保護作用における膵ラ氏島でのアドレノメデュリンの発現意義 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 (2010年5月27日、28日、29日) 岡山市 岡山コンベンションセンター
  11. 近藤 学、太田康晴、幡中雅行、田部勝也、谷澤幸生 GLP-1アナログExendin-4は*Wfs1*欠損マウスの耐糖能を改善する 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 (2010年5月27日、28日、29日) 岡山市 岡山コンベンションセンター
  12. 田部勝也、MA Permutt、谷澤幸生 The roles of glycogen synthase kinase-3  $\beta$  in the regulation of  $\beta$ -cell mass in insulin resistant diabetes models 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 (2010年5月27日、28日、29日) 岡山市 岡山コンベンションセンター
  13. Kondo M, Ohta Y., Hatanaka M, Tanabe T , Tanizawa Y. Long-term administration of exendin-4 improves glucose tolerance in *Wfs1*-deficient mice. The 11<sup>th</sup> Symposium on Molecular Diabetology in Asia, Dec. 19, 2009, Splendor Kaohsiung Hotel, Kaohsiung Taipei, TAIWAN.
  14. 幡中雅行、田部勝也、太田康晴、柳井章江、秋山 優、近藤 学、篠田 晃、岡芳知、谷澤幸生 WFS 1 蛋白はインスリン分泌顆粒に局在し、顆粒内酸性化能維持に重要である 第21回分子糖尿病学シンポジウム 2009.12.12. 和歌山市 和歌山東急イン
  15. Hatanaka M, Tanabe K, Ohta Y., Yanai A, **Akiyama M, Kondo M, Shinoda, K Oka Y, Tanizawa Y.** Wolfram Syndrome 1 Gene (*wfs1*) Product Localizes to Secretory Granule and Determines Acidification of Granule in Pancreatic Beta Cells. The 15<sup>th</sup> Korea-Japan Symposium on Diabetes Mellitus, (Abstract 167p) Nov.20-21, 2009, International Convention Center Jeju, Jeju, Korea.
  16. 幡中雅行、太田康晴、柳井章江、田部勝也、秋山 優、近藤 学、鶴 政俊、篠田 晃、谷澤幸生 WFS 1 蛋白はインスリン分泌顆粒に局在する 第52回日本糖尿病学会年次学術集会 (2009年5月21日、22日、23日、24日) 大阪 大阪国際会議場
  17. 田部勝也、幡中雅行、近藤 学、太田康晴、Mashall Alan Permutt 谷澤幸生 GSK-3  $\beta$  は膵β細胞においてインスリン情報伝達を抑制的に制御する 第52回日本糖尿病学会年次学術集会 (2009年5月21日、22日、23日、24日) 大阪 大阪国際会議場
  18. 幡中雅行、太田康晴、柳井章江、田部勝也、秋山 優、近藤 学、篠田 晃、谷澤幸生 WFS 1 蛋白はインスリン分泌顆

- 粒に局在する 第82回日本内分泌学会学術総会(2009年4月23日、24日、25日)前橋市 群馬県民会館
19. 田部勝也、マーシャル・アラン パーマット、谷澤幸生 GSK-3 $\beta$ の欠損は、IRS2欠損マウスにおける糖尿病を改善させる 第82回日本内分泌学会学術総会(2009年4月23日、24日、25日)前橋市 群馬県民会館
20. 田部勝也、James R. Woodgett、M. Alan Permutt、谷澤幸生 GSK-3 $\beta$ の欠損は、IRS2欠損マウスにおける糖尿病を改善させる 第20回分子糖尿病学シンポジウム(2008年12月13日)東京 東京カンファレンスセンター品川
21. Tanizawa Y. Wolfram Syndrome: Mechanism of Genetically Programmed  $\beta$ -cell Death. The 10<sup>th</sup> Symposium on Molecular Diabetology in Asia, The 1<sup>st</sup> Sun Yat-Sen Diabetes Forum (Abstract 36p) Educational Lecture, Nov 28-30, 2008, HJGRAND HOTEL, Guangzhou, CHINA.
22. Tanabe K, Cras-Meneur C, White MF, Bernal-Mizrachi E, Woodgett JP, Permutt MA, Tanizawa Y Genetic Deficiency of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  Corrects Diabetes in Irs2 Knockout Mice by Preserving Beta Cell Mass. Asia Islet Biology & Incretin Symposium (AIBIS) 2008, Oct. 17-19, 2008, International Multi-Conference, Incheon, Korea.
23. Tanabe K, Cras-Meneur C, White MF, Bernal-Mizrachi E, Woodgett JR, Permutt MA, Tanizawa Y. Genetic Deficiency of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  Corrects Diabetes in Irs2 knockout mice by preserving beta cell mass. The 1<sup>st</sup> Insulin Resistance in Metabolic Disease Forum(September 20, 2008)大阪市 ホテル阪急インターナショナル
24. 太田康晴、Yasuhiro Kosaka, Nicole Neubauer, Rosa Gasa, Evan Deneris, Michael German, 谷澤幸生 膵ラ氏島において、ETS転写因子であるPet-1はNeurogenin-Nkx転写カスケードの下流に位置し、インスリンプロモーターに結合する 第51回日本糖尿病学会年次学術集会(2008年5月22日、23日、24日)東京 東京国際フォーラム
25. 宮崎睦子、江本政広、福田尚文、田口昭彦、宮本幸子、松原 淳、奥屋 茂、谷澤幸生 インスリン分泌機構におけるDOC2bの役割 第51回日本糖尿病学会年次学術集会(2008年5月22日、23日、24日)東京 東京国際フォーラ

ム

26. Akiyama M, Ueda K, Hatanaka M, Uehara Y, Yanai A, Tsuru M, Ohta Y, Miyazaki M, Saeki S, Saito T, Shinoda K, Oka Y, Tanizawa Y. Increased Insulin Demand Causes While Pioglitazone Prevents Pancreatic  $\beta$ -Cell Apoptosis in *Wfs1* Knock-out Mice. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Islet Beta Cell Biology, April 6-11, 2008, Snowbird Resort, Snowbird, UT, USA

〔図書〕(計5件)

- ① 太田康晴、谷澤幸生 グルコキナーゼ遺伝子異常 糖尿病ナビゲータ 第2版 (編集 門脇 孝) メディカルレビュー社 138-139 2010.
- ② 谷澤幸生 糖尿病の遺伝子診断・治療と生命倫理 糖尿病ナビゲータ 第2版 (編集 門脇 孝) メディカルレビュー社 324-325 2010. Sep.

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~bara-a/>

## 6. 研究組織

### (1) 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

### (2) 研究分担者

太田 康晴 (OTA YASU HARU)  
山口大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：60448280

江本 政広 (EMOTO MASAHIRO)  
山口大学・医学部・准教授  
研究者番号：50294640

湯尻 俊昭 (YUJIRI TOSHI HARU)  
山口大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：80346551

竹田 孔明 (TAKEDA KOUMEI)  
山口大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：60467793

### (3) 連携研究者

なし