

令和 5 年 4 月 11 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08866

研究課題名（和文）膵細胞の脱分化過程における細胞運命決定機構

研究課題名（英文）Regulation of beta cell fate during dedifferentiation

研究代表者

白川 純（Shirakawa, Jun）

群馬大学・生体調節研究所・教授

研究者番号：70625532

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病における膵細胞の機能障害の1つとして、膵細胞の脱分化および膵細胞などの非膵島細胞への分化転換が挙げられる。しかし、膵細胞がどの細胞に分化するのか、その細胞運命の決定機構は全く不明であるため、膵島ホルモンを適切に制御する効果的な治療法の開発に至っていない。本研究では、レポーターマウス、シングルセル解析、およびヒト膵島を用いて、糖尿病状態における膵細胞の分化転換において、膵細胞、膵細胞、および膵PP細胞へ方向性を決める細胞運命の決定機構の分子メカニズムを解析した。その結果、膵臓組織内における空間的な膵細胞の分化転換の方向性を決定する交感神経系を介した機構を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、膵細胞が、膵細胞になるのか、膵PP細胞になるのかという、膵細胞分化転換における細胞運命決定の分子機構を明らかにするという既存の概念にはない膵細胞機能不全のメカニズムに迫ることができた。糖尿病における膵細胞の障害過程において、それぞれのサブタイプにおける膵細胞の細胞運命決定の分子機構が解明されると、この分化転換を制御することが、糖尿病状態において機能的な膵細胞量の維持ならびに増加につながると考えられ、糖尿病発症・進展過程における新規治療法の開発に寄与するものと期待される。

研究成果の概要（英文）：A major pancreatic beta cell damage in diabetes is the dedifferentiation of beta cells and transdifferentiation into non-beta islet cells such as alpha cells. However, it has been unknown how beta cells differentiate and how cell fate is determined. In this study, we investigated molecular mechanisms underlying cell fate determination that induce pancreatic alpha, delta, and PP cells in the process of beta cell transdifferentiation in diabetes conditions. As a result, we elucidated the mechanism mediated by the sympathetic nervous system that determines the direction of transdifferentiation of beta cells in the pancreatic tissue.

研究分野：代謝・内分泌学

キーワード：糖尿病 膵細胞 代謝学 内分泌学

1. 研究開始当初の背景

膵β細胞の機能および量の低下は、2型糖尿病の発症・進展の原因の1つであり、膵β細胞を含む膵島は、糖尿病治療へ向けた研究の標的となる。申請者は、マウス単離膵島の機能解析および膵臓の組織学的解析により、マウス膵臓において、膵島が、解剖学的な空間的位置により規定される不均一性を有しサブタイプに分けられることを見出した(図1)。

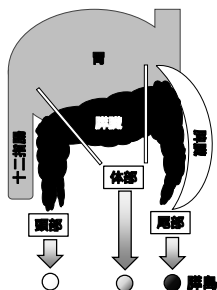


図1 膵島の不均一性

マウスの膵臓を十二指腸附着部の頭部、脾臓附着部の尾部、中心部の体部の3つの領域に分類し、別々に膵島単離をそれぞれ施行し、また、灌流固定後に3領域を分類し、組織学的な解析を行った。

以上の解析により、マウスにおいて膵島は均一な集団ではなく、形態的にも、さらにインスリン分泌能や膵β細胞増殖能においても不均一であり、それらは膵臓の空間的位置により規定されていることを見出した。

膵島にはインスリンを産生する膵β細胞以外に、グルカゴンを産生する膵α細胞、ソマトスタチンを産生する膵δ細胞、pancreatic polypeptideを産生する膵PP細胞が存在するが、頭部膵島のサブタイプでは、膵PP細胞の割合が有意に増加し、インクレチンの反応性が高かった。尾部のサブタイプでは、膵α細胞の割合が有意に増加し、インスリン分泌能および膵β細胞増殖能が高かった。尾部膵島では、インスリン分泌や膵β細胞増殖に関連する分子群に加えて、Neurogenin3 (Ngn3)等の膵β細胞の脱分化・分化転換に関わる分子群の発現が有意に異なっていた。以上のことより、膵β細胞の分化転換も膵島のサブタイプにより異なることが考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、膵β細胞の分化転換において、膵α細胞、膵δ細胞、および膵PP細胞へ方向性を決める細胞運命の決定機構を明らかにすることである(図2)。さらには糖尿病発症・進展過程における膵β細胞分化転換の方向性の特性を解析し、病態および治療の観点からも、膵β細胞の脱分化および分化転換といった可塑的変化の制御機構を解明する。

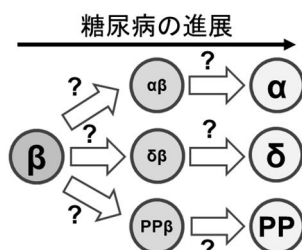


図2 膵β細胞の脱分化の方向性

慢性高血糖や糖尿病状態において、膵β細胞が非β膵島細胞である、膵α細胞、膵δ細胞、膵PP細胞に、脱分化を介して、もしくはインスリンとグルカゴンなどの他の2つのホルモンを産生する細胞を介して分化転換することが知られている。本研究では、膵β細胞の細胞運命を制御する機構を解明し、その制御により機能的な膵β細胞を保護する戦略を提案する。

糖尿病状態において膵β細胞の分化転換は、マウスおよび一部ヒトにおいても数多く報告されているが、どのように分化転換の方向性が定められているのかその実態は不明であった。本研究では、膵島が複数のサブタイプに分けられることに着目し、膵β細胞の分化転換も膵島のサブタイプにより異なる機序が存在するという、膵β細胞研究における既存の概念には存在しない新たな細胞運命の決定機構を提唱する。

3. 研究の方法

本研究では、膵β細胞の細胞運命決定機構の解明による膵β細胞保護を目指した糖尿病治療法の開発に向けて、次の項目を中心に解析を進める。

- (1) 膵β細胞分化転換の不均一性を規定する遺伝子群の同定
- (2) 膵β細胞分化転換の生体内トレーシング
- (3) 膵β細胞分化転換の方向性を決定する因子群の Single-Cell (SC)-RNA-Seq による解析
- (4) 膵β細胞分化転換の方向性を決定における神経の役割およびヒト膵島での解析

4. 研究成果

(1) 膵β細胞分化転換の不均一性を規定する遺伝子群の同定

膵β細胞分化転換の不均一性に関する分子基盤を明らかにするため、頭部膵島および尾部膵島のサブタイプにおける遺伝子発現解析を行った。同一マウスから採取した頭部および尾部の膵島を用いて、遺伝子発現マイクロアレイおよびプロテオミクス解析を施行し、尾部膵島で有意に発現上昇および発現低下する分子群を同定した。特に尾部膵島ではNgn3、MafBを中心とした発生や分化・脱分化・成熟に関与する分子群の発現も頭部と尾部で有意な差を認めた(図3)。

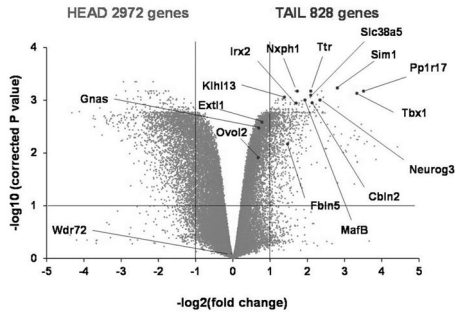


図3 頭部と尾部膵島での遺伝子発現変化

左側は頭部膵島で発現が上昇した分子群、右側は尾部膵島で発現が上昇した分子群が示されている。尾部の膵島において、Ngn3 や MafB などの、膵β細胞の発生・分化・成熟に関わる分子の発現が有意に上昇していた。

この脱分化・分化転換における膵島のサブタイプによる違いが発生や成長、加齢に伴い変化するのかについて検討したところ、胎生期 15 日 (E15) においても頭部膵島と尾部膵島で遺伝子発現パターンの違いがあることが明らかになった。加齢や高脂肪食負荷、糖尿病モデルでの、頭部と尾部膵島でのこれらの遺伝子の発現変化を検証することで、病態における膵島のサブタイプごとに分化のキーとなる候補因子を同定した。

(2) 膵β細胞分化転換の生体内トレーシング

分化した細胞が膵β細胞由来かどうかを可視化するために、膵β細胞から分化転換した細胞は緑色の蛍光(mGFP)を、膵β細胞から分化転換していない細胞は赤い蛍光(mTomato)を細胞膜に示す Ins1-Cre:mTmG マウスを樹立した(図4)。

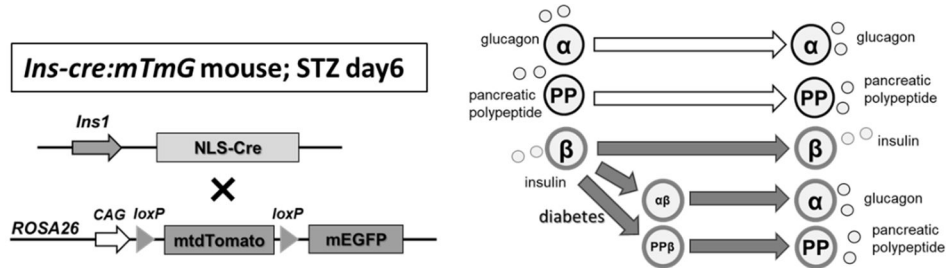


図4 Ins1-Cre:mTmG マウスによる膵β細胞分化転換の解析

左: 遺伝子マップ、右: 膵β細胞から分化転換した細胞は mGFP により膜に緑の蛍光を呈する。膵β細胞から分化転換していない細胞は mTomato により膜に赤い蛍光を呈する。

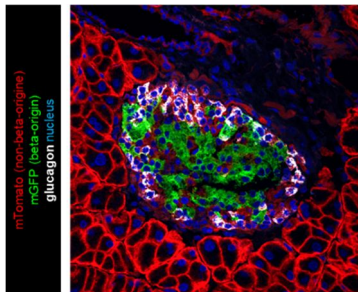


図5 膵β細胞量の分化転換

このマウスに、高容量のストレプトゾトシン STZ を投与して高血糖状態にし、6 日後に解析したところ、頭部の膵島では、膵β細胞から膵PP細胞への分化転換のみを認め、尾部の膵島では、膵β細胞から膵α細胞への分化転換を認め、膵δ細胞への分化転換は差を認めなかった(図5)。これより膵β細胞の分化転換の方向性は膵島の不均一性により制御されていることが明らかとなった。

そこで、このマウスの分化転換の方向性の制御につき、STZ 投与後の頭部・尾部での経時的変化を解析し、糖尿病病態モデルでの差を検証し、糖尿病状態での分化転換の空間的差異を明らかにした。

(3) 膵β細胞分化転換の方向性を決定する因子群の Single-Cell (SC)-RNA-Seq による解析

上記の Ins1-Cre:mTmG マウスにて、STZ により膵PP細胞へ分化転換する頭部膵島と、膵α細胞へ分化転換する尾部膵島の STZ 投与前後での SC-RNA-Seq を行った。FACS により mGFP 陽性の膵β細胞および膵β細胞から脱分化した細胞のみを sorting し、SC-RNA-Seq により Pseudotime analysis を行い、膵β細胞分化転換の方向性に特異的な遺伝子変動を単一細胞レベルで解析したところ、交感神経系の関与が明らかとなった。

(4) 膵β細胞分化転換の方向性を決定における神経の役割およびヒト膵島での解析

交感神経・副交感神経系の支配が頭部と尾部の膵島で異なることを、tyrosine hydroxylase (TH) 染色にて明らかにした。6-OHDA 投与による交感神経破壊による膵島サブタイプにおける分化転換について解析し、交感神経の投射と分化転換の方向性を検証したところ、空間的な交感神経による膵β細胞の分化転換の方向性が交感神経系のシグナルで制御されていることが、膵臓の透明化染色などで明らかとなった。これより、本研究結果が膵β細胞の分化転換制御による膵β細胞保護を目指した新たな分子基盤につながることを期待された。今後、ヒト膵島やヒト膵臓組織での解析により、臨床的な応用を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takatani Tomozumi, Shirakawa Jun, Shibue Kimitaka, Gupta Manoj K., Kim Hyunki, Lu Shusheng, Hu Jiang, White Morris F., Kennedy Robert T., Kulkarni Rohit N.	4. 巻 296
2. 論文標題 Insulin receptor substrate 1, but not IRS2, plays a dominant role in regulating pancreatic alpha cell function in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100646 ~ 100646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100646	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 該当する
1. 著者名 Okuyama Tomoko, Shirakawa Jun, Nakamura Takashi, Murase Takayo, Miyashita Daisuke, Inoue Ryota, Kyohara Mayu, Togashi Yu, Terauchi Yasuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Association of the plasma xanthine oxidoreductase activity with the metabolic parameters and vascular complications in patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83234-9	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 Charoensuk Chutima, Thamtarana Prapaporn Jungtrakoon, Chanprasert Chutima, Tangjittipokin Watip, Shirakawa Jun, Togashi Yu, Orime Kazuki, Songprakhon Pucharee, Chaichana Chartchai, Abubakar Zuroida, Ouying Paweena, Sujjitjoo Jatuporn, Doria Alessandro, Plengvidhya Nattachet, Yenchitsomanus Pa-thai	4. 巻 522
2. 論文標題 Autosomal dominant diabetes associated with a novel ZYG11A mutation resulting in cell cycle arrest in beta-cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 111126 ~ 111126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2020.111126	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 該当する
1. 著者名 Inoue Ryota, Nishiyama Kuniyuki, Li Jinghe, Miyashita Daisuke, Ono Masato, Terauchi Yasuo, Shirakawa Jun	4. 巻 10
2. 論文標題 The Feasibility and Applicability of Stem Cell Therapy for the Cure of Type 1 Diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1589 ~ 1589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10071589	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 Okuyama Tomoko, Kyohara Mayu, Terauchi Yasuo, Shirakawa Jun	4. 巻 22
2. 論文標題 The Roles of the IGF Axis in the Regulation of the Metabolism: Interaction and Difference between Insulin Receptor Signaling and IGF-I Receptor Signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6817 ~ 6817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22136817	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 Hasebe Masanori, Shirakawa Jun, Miyashita Daisuke, Kunishita Rieko, Kyohara Mayu, Okuyama Tomoko, Togashi Yu, Terauchi Yasuo	4. 巻 15
2. 論文標題 Asymptomatic meningitis diagnosed by positron emission tomography in a patient with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13256-021-02956-6	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 Shirakawa Jun	4. 巻 12
2. 論文標題 Translational research on human pancreatic α -cell mass expansion for the treatment of diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 349 ~ 355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-021-00531-4	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 Terui Sakiko, Akamatsu Ryoichi, Arai Masanori, Inoue Ryota, Okuyama Tomoko, Kyohara Mayu, Li Jinghe, Tsuno Takahiro, Miyashita Daisuke, Togashi Yu, Terauchi Yasuo, Shirakawa Jun	4. 巻 12
2. 論文標題 Immediate Glucose-Lowering Effect After the First Administration of Dulaglutide: A Retrospective, Single-Center, Observational Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 2873 ~ 2889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-021-01147-2	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 Shirakawa Jun	4. 巻 12
2. 論文標題 Pancreatic cell fate in subjects with COVID 19	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 2126 ~ 2128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13671	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 Minami Taichi, Shirakawa Jun, Hiiragi Hiroko, Yamada Taku, Suzuki Youichi, Shirabe Shinitiro, Maeda Hajime, Terauchi Yasuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Validity and reliability of the Japanese version of the diabetes knowledge test among in patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 580 ~ 587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13683	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 Li Jinghe, Inoue Ryota, Togashi Yu, Okuyama Tomoko, Satoh Aoi, Kyohara Mayu, Nishiyama Kuniyuki, Tsuno Takahiro, Miyashita Daisuke, Kin Tatsuya, Shapiro A.M. James, Chew Resilind Su Ern, Teo Adrian Kee Keong, Oyadomari Seiichi, Terauchi Yasuo, Shirakawa Jun	4. 巻 71
2. 論文標題 Irenglimin Ameliorates β -Cell Apoptosis by Modulating the Endoplasmic Reticulum Homeostasis Pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 424 ~ 439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db21-0123	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 Halperin Florencia, Mezza Teresa, Li Ping, Shirakawa Jun, Kulkarni Rohit N., Goldfine Allison B.	4. 巻 128
2. 論文標題 Insulin regulates arginine-stimulated insulin secretion in humans	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metabolism	6. 最初と最後の頁 155117 ~ 155117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metabol.2021.155117	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 該当する

1. 著者名 Hirano Hisashi, Shirakawa Jun	4. 巻 22
2. 論文標題 Recent developments in Phos-tag electrophoresis for the analysis of phosphoproteins in proteomics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Expert Review of Proteomics	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14789450.2022.2052850	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 Shirakawa Jun, Tajima Kazuki, Okuyama Tomoko, Kyohara Mayu, Togashi Yu, De Jesus Dario F., Basile Giorgio, Kin Tatsuya, Shapiro A. M. James, Kulkarni Rohit N., Terauchi Yasuo	4. 巻 63
2. 論文標題 Luseogliflozin increases beta cell proliferation through humoral factors that activate an insulin receptor- and IGF-1 receptor-independent pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 577~587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-019-05071-w	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 該当する

1. 著者名 Shirakawa Jun, Terauchi Yasuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Potential linkage between dipeptidyl peptidase 4 inhibitor use and the risk of pancreatitis/pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 789~791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13192	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 Minami Taichi, Shirakawa Jun, Kameda Akiko, Suzuki Yoichi, Watanabe Kaoru, Yamada Taku, Hiiragi Hiroko, Takeda Soichiro, Takahashi Mayuko, Terauchi Yasuo	4. 巻 12
2. 論文標題 A case of an elderly patient with insulin-dependent diabetes and dementia receiving one basal insulin plus one bolus insulin injections a day for 6?months	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 135~139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-020-00452-8	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 Wang Hao, Mizuno Kouichi, Takahashi Noriko, Kobayashi Eri, Shirakawa Jun, Terauchi Yasuo, Kasai Haruo, Okunishi Katsuhide, Izumi Tetsuro	4. 巻 69
2. 論文標題 Melanophilin Accelerates Insulin 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 Kyohara Mayu, Shirakawa Jun, Okuyama Tomoko, Togashi Yu, Inoue Ryota, Li Jinghe, Miyashita Daisuke, Terauchi Yasuo	4. 巻 12
2. 論文標題 Soluble EGFR, a hepatokine, and adiponectin, an adipokine, are biomarkers correlated with distinct aspects of insulin resistance in type 2 diabetes subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetology & Metabolic Syndrome	6. 最初と最後の頁 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13098-020-00591-7	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 Okuyama Tomoko, Shirakawa Jun, Tajima Kazuki, Ino Yoko, Vethe Heidrun, Togashi Yu, Kyohara Mayu, Inoue Ryota, Miyashita Daisuke, Li Jinghe, Goto Nozomi, Ichikawa Taiga, Yamasaki Shingo, Ohnuma Haruka, Takayanagi Rie, Kimura Yayoi, Hirano Hisashi, Terauchi Yasuo	4. 巻 21
2. 論文標題 Linagliptin Ameliorates Hepatic Steatosis via Non-Canonical Mechanisms in Mice Treated with a Dual Inhibitor of Insulin Receptor and IGF-1 Receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7815 ~ 7815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21217815	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 該当する

1. 著者名 Gupta Manoj K., Vethe Heidrun, Softic Samir, Rao Tata Nageswara, Wagh Vilas, Shirakawa Jun, Barsnes Harald, Vaudel Marc, Takatani Tomozumi, Kahraman Sevim, Sakaguchi Masaji, Martinez Rachael, Hu Jiang, Bjørlykke Yngvild, Raeder Helge, Kulkarni Rohit N.	4. 巻 15
2. 論文標題 Leptin Receptor Signaling Regulates Protein Synthesis Pathways and Neuronal Differentiation in Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1067 ~ 1079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.10.001	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 該当する

1. 著者名 Charoensuk Chutima, Thamtarana Prapaporn Jungtrakoon, Chanprasert Chutima, Tangjittipokin Watip, Shirakawa Jun, Togashi Yu, Orime Kazuki, Songprakhon Pucharee, Chaichana Chartchai, Abubakar Zuroida, Ouying Paweena, Sujjitjoo Jatuporn, Doria Alessandro, Plengvidhya Nattachet, Yenchitsomanus Pa-thai	4. 巻 522
2. 論文標題 Autosomal dominant diabetes associated with a novel ZYG11A mutation resulting in cell cycle arrest in beta-cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 111126 ~ 111126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2020.111126	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 該当する

1. 著者名 Okuyama Tomoko, Shirakawa Jun, Nakamura Takashi, Murase Takayo, Miyashita Daisuke, Inoue Ryota, Kyohara Mayu, Togashi Yu, Terauchi Yasuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Association of the plasma xanthine oxidoreductase activity with the metabolic parameters and vascular complications in patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83234-9	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 Takatani Tomozumi, Shirakawa Jun, Shibue Kimitaka, Gupta Manoj K., Kim Hyunki, Lu Shusheng, Hu Jiang, White Morris F., Kennedy Robert T., Kulkarni Rohit N.	4. 巻 296
2. 論文標題 Insulin receptor substrate 1, but not IRS2, plays a dominant role in regulating pancreatic alpha cell function in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100646 ~ 100646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100646	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 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 白川 純
2. 発表標題 培養ヒト膵島を用いた膵 細胞機能と膵 細胞量の制御機構の解析
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 白川 純
2. 発表標題 ヒトの膵 細胞量増大による糖尿病治療を目指した基礎的研究
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 白川 純
2. 発表標題 日本人ヒト膵島の研究転用の意義と課題
3. 学会等名 第57回日本移植学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白川 純
2. 発表標題 肥満・糖尿病の病態および治療における免疫と癌
3. 学会等名 第20回生体機能研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白川 純
2. 発表標題 日本人膵島の特性を考慮した 早期からの糖尿病治療
3. 学会等名 第48回日本膵・膵島移植研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白川 純
2. 発表標題 インスリンシグナルと膵島細胞の制御
3. 学会等名 第55回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jun Shirakawa
2. 発表標題 Heterogeneity of pancreatic islets
3. 学会等名 The 15th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白川 純
2. 発表標題 膵 細胞の再生
3. 学会等名 第54回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

群馬大学生体調節研究所代謝疾患医科学分野
<https://diabetes.imcr.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
--	---------------------------	-----------------------	----

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