

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月18日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591022

研究課題名（和文） 転写因子 MafA・Pdx1 を用いた糖尿病の新規治療法の開発

研究課題名（英文） Rescue of beta-cell function by transcription factors MafA and Pdx1

研究代表者

西村 渉 (WATARU NISHIMURA)

国立国際医療研究センター研究所・糖尿病研究センター・代謝疾患研究部・室長

研究者番号：00334433

研究成果の概要（和文）：膵β細胞障害は、2型糖尿病の病態の主要因である。本研究では、テトラサイクリン制御系システムを利用して、成獣マウスの膵β細胞特異的に転写因子 MafA を発現させ、膵β細胞障害の改善効果を解析した。MafA の発現により、MafA KO マウスの耐糖能異常の改善、高脂肪食を給餌したマウスの空腹時血糖の低下ならびに耐糖能異常の改善を認めた。以上より、膵β細胞における MafA の発現が、糖尿病の治療的効果を生じうる事が示された。

研究成果の概要（英文）：Type 2 diabetes results from dysfunction of pancreatic β-cells. The expression of MafA is impaired in the compromised β-cells. The adult β-cell specific expression of MafA by the tetracycline-inducible system improved glucose intolerance of MafA knockout mice and high fat diet-fed (HFD) mice, and lowered fasting blood glucose of HFD mice. These results indicated that the expression of MafA can be a therapeutic target for diabetes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：糖尿病、発現制御、遺伝子、細胞・組織、内分泌

1. 研究開始当初の背景

(1) はじめに

世界の糖尿病罹患者は2007年に2億4千万人、2012年には3億7千万人以上とみられ (IDF Atlas 5th edition)、その病態解明および新規治療法の開発は急務である。糖尿病は多因子疾患であるが、病態の中心を占めるの

は膵臓のβ細胞からのインスリンの分泌不全と、骨格筋・肝臓・脂肪組織での作用不全 (インスリン抵抗性) である。特に日本人の場合、欧米人に比べ、インスリンの分泌不全が特徴的であり、また早期にその障害が進行していく。よって糖尿病における膵β細胞の機能障害のメカニズムの解明とその対策は、

糖尿病の病態解明と新規治療法の開発に大きく貢献すると考えられる。

(2) インスリンの発現およびインスリン分泌に重要な転写因子 MafA

膵β細胞におけるグルコース濃度依存性のインスリンの発現は、主にインスリンプロモーター上の A3、E1、C1-A2 の3つのエレメントによって制御されている。転写因子 Pdx1、NeuroD は、それぞれ A3、E1 に結合しこれを活性化する。我々は、転写因子 MafA が C1-A2 エレメントに結合し、インスリンプロモーターを活性化する事を見出し、以後その機能解析を進めてきた (Nishimura W, et al., 2005)。MafA はβ細胞の成熟分化、グルコース応答性インスリン分泌に重要である (Nishimura W, et al., 2008; Zhang C, et al., 2005)。これら MafA、Pdx1、NeuroD の3つの転写因子は相互作用しながら、インスリン遺伝子の発現を制御する。また、この3因子を肝細胞や膵外分泌細胞に導入すると、インスリンの発現が誘導される (Kaneto H, et al., 2005; Zhou Q, et al., 2008)。

(3) 糖毒性モデルの膵β細胞株における MafA の発現低下と、MafA の過剰発現によるβ細胞障害の改善効果

慢性高血糖が膵β細胞の機能障害およびインスリン抵抗性の増悪を来とし、代謝動態に悪影響をもたらす状態は糖毒性と呼ばれている。膵β細胞は糖毒性の影響を特に受け易いが、その理由の一つとして抗酸化酵素の発現が他の組織に比べて低く、慢性高血糖に起因する酸化ストレスによる障害を受けやすいことが挙げられている。膵β細胞における糖毒性は、経時的にインスリン遺伝子の発現低下、インスリンの生合成ならびに分泌の障害を引き起こすが、この過程への MafA と Pdx1 の発現ならびに機能の低下の関与が多数示されている。高グルコース濃度下で長期間培養したβ細胞株における MafA と Pdx1 の発現および DNA 結合能は著しく阻害されており、これはインスリンプロモーターの活性低下とインスリンの発現低下につながる。この高グルコース濃度下で長期間培養したβ細胞株に、外来的に MafA を過剰発現させると、インスリンプロモーターの活性が上昇し、インスリンの発現が増加する。この時、Pdx1 を共発現させるとその効果が増強する。このように *in vitro* においては、MafA と Pdx1 の発現ならびに機能の低下が、高グルコース濃度下で長期培養したβ細胞株の機能障害の主要因と考えられ、かつ治療標的にもなり得る (Robertson RP, et al., 2005)。

一方、ヒトならびにマウスにおいて、2型糖尿病下のβ細胞における MafA と Pdx1 の発現はインスリンと共に低下する (Butler AE, et

al., 2012; Kitamura YI, et al., 2005; Ueki K, et al., 2006)。この状態のβ細胞に抗酸化因子を発現させると、β細胞障害の改善と共に MafA の発現も改善する (Yamakoto M, et al., 2008)。しかし、このメカニズムの詳細は不明であり、MafA・Pdx1 の糖毒性改善効果を、*in vivo* で直接的に示した報告はほとんどない。

2. 研究の目的

本研究では、*in vivo* での MafA・Pdx1 の過剰発現による膵β細胞障害の改善効果を明らかにする。

MafA のノックアウトマウスはβ細胞障害により生後早期に糖尿病となる (Zhang C, et al., 2005)。また、MafA を胎生早期より過剰発現した膵臓は低形成となり、生直後より糖尿病となる (Nishimura W, et al., 2009)。このように、β細胞の機能に本質的な転写因子はβ細胞の発生・分化にも重要であるため、それらの遺伝子改変マウスでは、胎生期膵臓に何らかの表現型を認める事が多い。よって、成獣の糖尿病モデルマウスのβ細胞におけるこれら転写因子の機能を直接的に検討するには、胎生期には遺伝子発現の変動を伴わない、つまり任意の時期にその発現を調節できる人工的なシステムが必要である。

そこで本研究では、我々の開発した下記のシステム (3. 研究の方法の項参照) を用いて、任意の時期に MafA、Pdx1、あるいは、MafA と Pdx1 の協調作用を誘導する目的で MafA と Pdx1 の両者を発現させる事により、哺乳類の成体における糖毒性下のβ細胞障害が、どの程度改善するのかを直接的に検討し、その分子メカニズムを明らかにすることを目的とする。これらの結果は、β細胞の機能障害に主眼をおいた糖尿病の病態解明にとって極めて重要と考えられる。

3. 研究の方法

上記のように、膵β細胞の機能に重要な転写因子の多くは、β細胞の発生・分化にも関与するため、通常の発生工学的手法では、*in vivo* におけるβ細胞障害の改善効果を直接的に検証することはできない。我々はハーバード大学医学部ジョスリン糖尿病センターにおいて、膵臓の発生過程における MafA の機能を解析する目的で、テトラサイクリン制御系システムを利用して、任意の細胞特異的に、任意の時期に MafA を発現させることができるトランスジェニックマウスを開発した。つまり、tetracycline transactivator (tTA) 存在下で外来的に Myc タグ付き MafA (以下 MafA-Myc) を発現するマウス tetO^{MafA} を作製した (Nishimura W, et al. Dev Biol, 2009)。本研究では、このシステムを利用して、膵β細胞特異的テトラサイクリン作動性 MafA 発現マウスを作製し、解析し

た。つまり、インスリンプロモーター作動性に rtTA (reverse tTA) が発現する RIP^{rtTA} マウスと、tetO^{MafA} を交配し、ドキシサイクリン (Dox) を投与すると、β細胞特異的に MafA が過剰発現するマウス RIP^{rtTA};tetO^{MafA} を作製した (図1、以降、RIP^{rtTA};tetO^{MafA} を TG と表記する)。同時に、rtTA 存在下で外来的に Pdx1 を発現するマウス tetO^{Pdx1} を入手し、同様にドキシサイクリンの存在下で、β細胞特異的に Pdx1 が過剰発現するマウス RIP^{rtTA};tetO^{Pdx1} を作製した。これらのマウスを用いて、MafA・Pdx1 を、胎生期には発現誘導せず、成獣になってからドキシサイクリンを投与し、膵β細胞特異的に発現させるシステムを構築した。つぎに、高脂肪食給餌 (high fat diet-fed、以下 HFD) マウス、db/db マウスなど糖尿病モデルマウスの膵β細胞にこれら転写因子を発現させ、その効果を解析した。

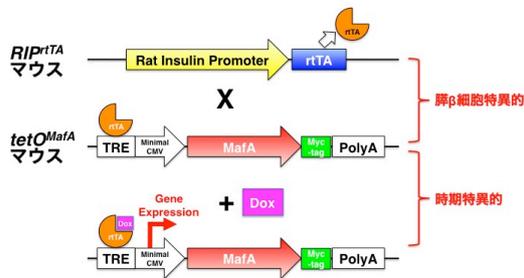


図1: 膵β細胞特異的/時期特異的MafA発現システムの構築。テトラサイクリン制御システムを使用している。Rat Insulin Promoter作動性に、つまり膵β細胞特異的に発現したrtTAが、ドキシサイクリンの存在下にプロモーターを作用させ、下流の transgeneであるMycタグ付きMafAの発現を誘導する。

4. 研究成果

(1) 糖毒性モデルの膵β細胞株、HFD マウス、db/db マウス膵島における MafA・Pdx1 の発現の変動の解析

糖尿病の病態およびβ細胞障害の進行と、MafA、Pdx1、インスリンの mRNA や蛋白発現との関係を、膵β細胞株、HFD マウス膵島、db/db マウス膵島を用いて解析した。

① 膵β細胞株 INS-1 を用いた検討

前述のように、高グルコース濃度下で長期培養した膵β細胞株は、糖毒性モデルとして用いられている (Robertson RP, et al., 2005)。通常の INS1 細胞 (継代回数 38 回以下) を対照として、高グルコース濃度下で長期培養した INS1 細胞 (継代回数 149 回~158 回) における mRNA の発現を解析した結果、insulin1、insulin2、MafA (n=3)、Pdx1 (n=6) の発現は対照群と比較して、それぞれ 0.22%±0.04%、0.04%±0.01%、1.3±0.1%、49.6±2.6%であり、MafA の発現低下は顕著であった (図2)。

② 糖尿病モデルマウスの膵島を用いた検討

24 週齢の糖尿病モデルマウス db/db の体重、随時血糖はそれぞれ 59.0±1.6g、490.8±11.4 mg/dl (n=12) であり、対照群 db/m (32.9±4.2g、130.1±5.6 mg/dl; n=10) と比較して、著しい体重増加と食後血糖の上昇を認めた。db/m マウスと比較した db/db マウス膵島における insulin1 (n=4)、insulin2 (n=4)、MafA (n=7)、Pdx1 (n=6) の mRNA 発現は、それぞれ 7.8%±1.5%、31.3%±11.5%、3.6±1.1%、27.4±6.9%であり、MafA の発現低下は顕著であった。組織学的解析による蛋白発現も、同様の結果であった。一方、4 週齢より 13 週齢まで高脂肪食を給餌したマウスでは、体重、随時血糖はそれぞれ 37.3±1.1g、204.1±14.0 mg/dl であり、通常食群 (26.5±0.4g、153.6±9.8 mg/dl) と比較して、軽度の体重増加と食後血糖の上昇を認めた (n=11)。これら HFD マウス膵島における MafA の mRNA 発現は通常食群と比較して 106.8±24.1%であり、低下を認めなかった (n=4)。組織学的解析による蛋白発現も、同様の結果であった (図2)。

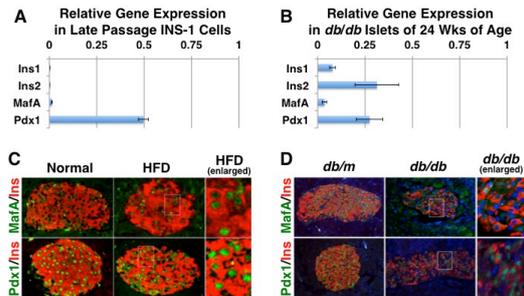


図2: 膵β細胞株、マウス膵島におけるMafAの発現。(A)高グルコース濃度長期培養INS1細胞、(B)24週齢db/dbマウス膵島におけるmRNA発現。(C)HFDマウス、(D)db/dbマウス膵島におけるMafA、Pdx1の蛋白発現。

(2) TG マウス、RIP^{rtTA};tetO^{Pdx1} マウスにおける膵β細胞特異的な transgene の発現の確認

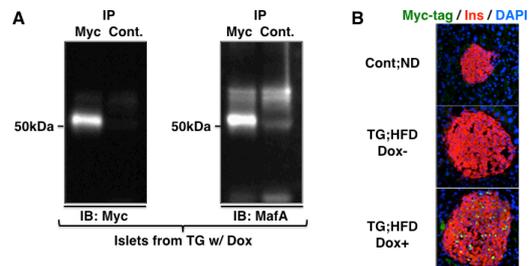


図3: TGマウス膵島におけるtransgene MafA-Mycの発現。(A)膵島におけるMafA-Mycの発現。TGマウス膵島抽出液を抗Myc抗体で免疫沈降し、抗Myc抗体、抗MafA抗体でプロットした。(B)通常食の対照マウス (Cont;ND)、TG;HFDマウスにドキシサイクリンを投与 (Dox+)、あるいは非投与 (Dox-)した膵島における、transgene MafA-Myc (緑)の発現 (図5に関連)。

作製したトランスジェニックマウスにおいて、テトラサイクリン制御系システムが適切に作動しているかどうかを確認する目的で、TG マウスと RIP^{rtTA};tetO^{Pdx1} マウスにドキシ

シサイクリンを投与し、単離膵島および膵臓切片を解析した。その結果、TG マウス膵島には *Myc* タグ付き *MafA* の蛋白発現を認めた。また $RIP^{rtTA};tetO^{Pdx1}$ マウス膵島においては、*Pdx1* と同時に、IRES 配列により発現する GFP の蛋白発現を認めた。以上より、2つのシステムでは、ドキシサイクリンの投与により、それぞれ Transgene が期待通り発現する事が確認された (図3)。

(3) *MafAKO* マウスにおける Transgene *MafA-Myc* の発現効果

Transgene *MafA-Myc* の機能を解析する目的で、 $RIP^{rtTA};tetO^{MafA}$ マウスと *MafA KO* マウスを交配し、TG;*MafA*^{-/-} (KO)、TG;*MafA*^{+/-} (hetero) マウスを作製し、*MafA*^{-/-}、*MafA*^{+/-} マウスの膵β細胞特異的に、4週齢から8週齢まで transgene *MafA-Myc* を発現させ、非発現群 (*MafA*^{-/-} マウス、*MafA*^{+/-} マウス) と比較した。8週齢に施行した intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) では、*MafA KO* に認められる耐糖能異常が改善した (図4、n=4~6)。この結果より、本システムの transgene は、機能的に内在性の *MafA* の代わりとして用いることができると考えられた。

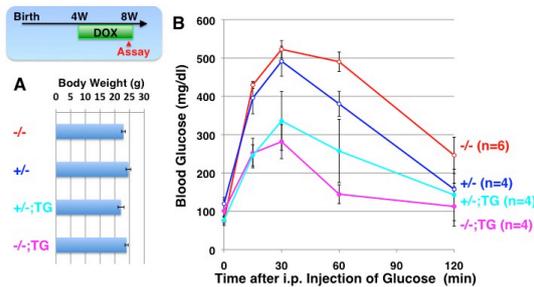


図4: 膵島におけるtransgene *MafA-Myc* の発現による *MafA KO* マウスの耐糖能異常の改善。TG;*MafA*^{-/-}、TG;*MafA*^{+/-} マウスにドキシサイクリンを4週齢から8週齢まで投与した後の、*MafA*^{-/-} マウス、*MafA*^{+/-} マウスを対照とした、8週齢での (A) 体重、(B) IPGTTの結果。

(4) HFD マウス膵β細胞における *MafA*・*Pdx1* の発現効果の解析

TG マウス、 $RIP^{rtTA};tetO^{Pdx1}$ マウス、 $RIP^{rtTA};tetO^{MafA};tetO^{Pdx1}$ マウスをそれぞれ2群に分け、両群に生後5週から13週齢まで高脂肪食を給餌し、一方に同時期にドキシサイクリンを投与し、膵β細胞特異的に *MafA*、*Pdx1* あるいは *MafA*・*Pdx1* を同時に、それぞれ発現させた。他方はドキシサイクリン非投与群とした。これらを、通常食マウス群と比較した。TG;HFD マウスの両群の体重は、ドキシサイクリン投与群と非投与群で有意差を認めなかった。投与群 (*MafA* 発現群) では、非投与群に比べ、有意に空腹時血糖の低下を認め、耐糖能異常が改善した (図5、n=4)。

以上より、*MafA* の過剰発現は、膵β細胞

障害を改善する事が明らかになった。一方、 $RIP^{rtTA};tetO^{Pdx1}$ マウス、 $RIP^{rtTA};tetO^{MafA};tetO^{Pdx1}$ マウスにおいては、血糖の低下を認めなかった。

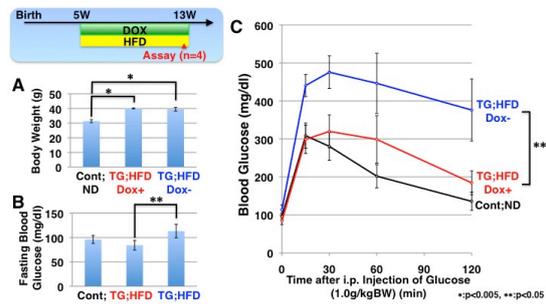


図5: HFDマウス膵島におけるtransgene *MafA-Myc* の発現による、耐糖能異常の改善。対照マウス (Cont. ND)、TG;HFDマウスDox+、あるいはDox-における、(A)体重、(B)空腹時血糖、(C)IPGTTの結果。

(5) *db/db* マウス膵β細胞における *MafA*・*Pdx1* の発現効果の解析

TG;*db/db* マウスを作製し、*db/db* マウスの膵β細胞特異的に、4週齢より6~9週齢まで *MafA* を発現させ、非発現群 (*db/db* マウス)、*db/m* マウスを対照として解析した。TG;*db/db* マウスの体重は、*db/db* マウスと比べ、有意差を認めなかった。一方、膵β細胞特異的に *MafA* を発現した *db/db* マウスでは、空腹時血糖が低下する傾向を示した (図6、n=3)。

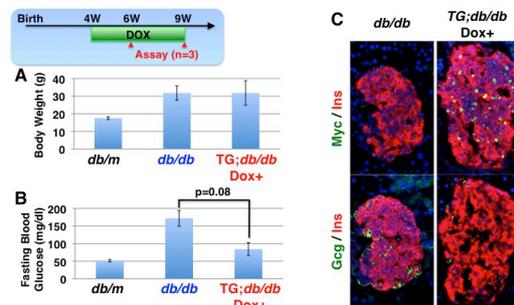


図6: *db/db*マウス膵島での *MafA-Myc* の発現による高血糖の改善。*db/m*マウス、*db/db*マウス、TG;*db/db*マウスにおける、(A)体重、(B)空腹時血糖、(C)膵島の組織学的解析。Myc (緑)、インスリン (Ins、赤)、グルカゴン (Gcg、黄)。

(結論)

以上より、成獣における膵β細胞特異的に発現誘導された *MafA* が、膵β細胞の機能を改善し、糖尿病の治療的效果を生じうる事が、*in vivo* で示された。これらの研究結果により、*MafA* の発現を分子標的とした、糖尿病の新規治療法の開拓が期待される。

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30件)

① Nishimura W, Eto K, Miki A, Goto M,

Kawaguchi M, Nammo T, Udagawa H, Hiramoto M, Shimizu Y, Okamura T, Fujiwara T, Yasuda Y, Yasuda K. Quantitative assessment of Pdx1 promoter activity *in vivo* using a secreted luciferase reporter system. In revision. 査読有.

② Yokouchi H, Eto K, Nishimura W, Takeda N, Kaburagi Y, Yamamoto S, Yasuda K. Angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) is induced by high glucose in retinal pigment epithelial cells and exhibits potent angiogenic activity on retinal endothelial cells. *Acta Ophthalmol.* 91: e289-97, 2013. 査読有.

DOI: 10.1111/aos.12097.

③ Li WC, Rukstalis JM, Nishimura W, Tchipashvili V, Habener JF, Sharma A, Bonner-Weir S. Activation of pancreatic-duct-derived progenitor cells during pancreas regeneration in adult rats. *J Cell Sci.* 15: 2792-802, 2010. 査読有.

DOI: 10.1242/jcs.065268.

④ Vetere A, Li WC, Paroni F, Juhl K, Guo L, Nishimura W, Dai X, Bonner-Weir S, Sharma A. OVO homologue-like 1 (Ovol1) transcription factor: a novel target of neurogenin-3 in rodent pancreas. *Diabetologia.* 53: 115-22, 2010. 査読有.

DOI: 10.1007/s00125-009-1567-5.

⑤ 西村 渉, 衛藤弘城, 安田和基. 膵β細胞の成熟化機構」内分泌・糖尿病・代謝内科 36巻3号: p180-184, 2013. 査読無.

⑥ 西村 渉, 安田和基. 転写因子と膵β細胞分化」細胞 43 (12) p9-12, 2011. 査読無.

⑦ 西村 渉, 安田和基. 膵β細胞の分化機構の解明と糖尿病治療への応用. 福山医療センターだより. 11: 1-3, 2010. 査読無.

[学会発表] (計 61 件)

① 西村 渉, 衛藤弘城, 三木 厚, 南茂隆生, 川口美穂, 宇田川陽秀, 平本正樹, 佐久間康成, 安田是和, 安田和基. 分泌型ルシフェラーゼによる膵島の評価. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, 2013年5月17日、熊本.

② 衛藤弘城, 西村 渉, 平本正樹, 南茂隆生, 安田和基. 膵β細胞増殖における転写因子 MafA の機能解析. 第85回日本生化学学会, 2012年12月16日、福岡.

③ 西村 渉, 安田和基. 分泌型ルシフェラーゼを利用したマウス膵ランゲルハンス島量の評価の試み. 2012 Promega Dynamic Connection, 2012年12月12日、福岡.

④ 西村 渉, 衛藤弘城, 川口美穂, 南茂隆生, 宇田川陽秀, 平本正樹, 安田和基. Quantitative assessment of Pdx1 promoter activity *in vivo* using secreted luciferase reporter system. 第35回日本分子生物学会年会, 2012年12月11日、福岡.

⑤ 井上裕行, 浅原俊一郎, 江藤博昭, 照山杏子, 伊原佑香, 渋谷由紀, 松田友和, 小柳真希, 神野 歩, 西村 渉, 長嶋一昭, 安田和基, 稲垣暢也, 清野 進, 春日雅人, 木戸良明. 2型糖尿病候補遺伝子 kncq1 遺伝子領域が膵β細胞に及ぼす影響の検討. 第35回日本分子生物学会年会, 2012年12月11日、福岡.

⑥ 西村 渉, 安田和基. 「膵臓、肝臓特異的転写因子と細胞の分化・再生・機能」自治医科大学大学院セミナー, 2012年10月15日、下野.

⑦ 西村 渉, 衛藤弘城, 川口美穂, 南茂隆生, 宇田川陽秀, 平本正樹, 安田和基. 新生児期の膵β細胞分化・増殖メカニズムの解析. 5th Incretine & Islet Initiative, 2012年9月9日、東京.

⑧ Nishimura W, Kawaguchi M, Eto K, Nammo T, Udagawa H, Uebanso T, Hiramoto M, Goto M, Shimizu Y, Okamura T, Yasuda K. Generation and Characterization of Pdx1-Gaussia luciferase mouse. American Diabetes Association 72nd Scientific Sessions, June 10, 11, 2012, Philadelphia, PA, USA (Diabetes. 61 Suppl1: 2087-P, 2012).

⑨ Kapoor A, JIN W, Karadimos M, Fitzpatrick C, Nishimura W, Bonner-Weir S, Sharma A. MafA can reverse beta-cell dysfunction resulting from Pdx1 haplo-insufficiency. American Diabetes Association 72nd Scientific Sessions, June 11, 2012, Philadelphia, PA, USA (Diabetes. 61 Suppl1: 372-OR, 2012).

⑩ Shao S, Nishimura W, Bee YM, Shrama A, Li G. Upregulation of MafA promotes maturation of mouse embryonic progenitor-derived insulin-producing cells and improves their *in vivo* function. American Diabetes Association 72nd Scientific Sessions, June 10, 2012, Philadelphia, PA, USA (Diabetes. 61 Suppl1: 284-OR, 2012).

⑪ 西村 渉, 安田和基. 膵β細胞における転写因子 Maf ファミリーの機能解析. 第139回分泌セミナー, 2012年6月2日、東京.

⑫ 西村 渉, 衛藤弘城, 川口美穂, 宇田川陽秀, 上番増喬, 南茂隆生, 平本正樹, 工藤崇, 高橋 智, 安田和基. 成体膵β細胞における転写因子 MafA の機能解析. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012年5月17日、横浜.

⑬ 平本正樹, 宇田川陽秀, 渡邊 淳, 井花庸子, 上番増喬, 川口美穂, 石橋奈緒子, 南茂隆生, 西村 渉, 安田和基. KCNQ1 遺伝子イントロンの SNP 領域においてアリル特異的に結合する因子の単離・同定・解析. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012年5月18日、横浜.

⑭ 井花庸子, 宇田川陽秀, 上番増喬, 平本

正樹、南茂隆生、西村 渉、本田律子、関洋介、野田光彦、笠間和典、安田和基。

Luminez 法を用いた高度肥満症における減量手術前後の血清肥満関連項目の解析。第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012 年 5 月 19 日、横浜。

⑮ 宇田川陽秀、平本正樹、上番増喬、川口美穂、南茂隆生、西村 渉、安田和基。膵β細胞株 INS-1 における糖尿病遺伝因子 KCNQ1 の機能解析。第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012 年 5 月 19 日、横浜。

⑯ 上番増喬、宇田川陽秀、西村 渉、平本正樹、川口美穂、南茂隆生、安田和基。膵β細胞における、ケトン体代謝酵素 BDH2 の新規機能の解析。第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012 年 5 月 19 日、横浜。

⑰ 南茂隆生、上番増喬、宇田川陽秀、衛藤弘城、川口美穂、西村 渉、平本正樹、安田和基。膵β細胞株を用いた分泌刺激による遺伝子発現変化と FAIRE によるクロマチン状態の評価。第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012 年 5 月 19 日、横浜。

⑱ 西村 渉、安田和基。膵β細胞の発生・分化・再生。岡山大学大学院特別講義、2011 年 12 月 8 日、岡山。

⑲ 江藤博昭、浅原俊一郎、照山杏子、井上裕行、小柳真希、渋谷由紀、松田友和、長嶋一昭、西村 渉、安田和基、稲垣暢也、清野進、春日雅人、木戸良明「2 型糖尿病関連遺伝子 Kcnq1 領域の膵β細胞に及ぼす影響の検討」第 32 回日本肥満学会、2011 年 9 月 24 日、淡路

⑳ 西村 渉、平本正樹、南茂隆生、川口美穂、宇田川陽秀、上番増喬、安田和基。胎生後期における膵管分化可塑性の検討。第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月 20 日、札幌。

㉑ 浅原俊一郎、江藤博昭、照山杏子、小柳真希、渋谷由紀、松田友和、長嶋一昭、西村 渉、安田和基、清野進、春日雅人、木戸良明。2 型糖尿病候補遺伝子 Kcnq1 遺伝子領域が膵β細胞に及ぼす影響の検討。第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月 20 日、札幌。

㉒ 西村 渉、安田和基。膵β細胞の分化・再生研究の最前線」自治医科大学大学院セミナー、2011 年 2 月 7 日、下野。

㉓ 浅原俊一郎、江藤博昭、照山杏子、小柳真希、渋谷由紀、松田友和、長嶋一昭、西村 渉、安田和基、清野進、春日雅人、木戸良明。2 型糖尿病候補遺伝子 KCNQ1 の膵β細胞に及ぼす役割の検討。第 22 回分子糖尿病シンポジウム、2010 年 12 月 4 日、東京。

㉔ 西村 渉、平本正樹、南茂隆生、川口美穂、宇田川陽秀、上番増喬、安田和基。転写因子 MafA の胎生期膵β細胞分化における機能の解析。第 33 回日本分子生物学会・第 83

回日本生化学会大会 合同大会、2010 年 12 月 7 日、8 日、神戸。

㉕ 西村 渉、安田和基。膵β細胞の分化機構の解明と糖尿病治療への応用。地域医療従事者研修会 国立病院機構福山医療センター オープンカンファレンス、2010 年 9 月 2 日、福山。

㉖ Nishimura W, Bonner-Weir S, Sharma A. Expression of MafA in pancreatic progenitors maintains differentiation potential of late embryonic tubules. American Diabetes Association 70th Scientific Sessions, June 26, 27, 2010, Orlando, FL, USA (Diabetes. 59 Suppl1: 1692-P, 2010).

㉗ 西村 渉、平本正樹、宇田川陽秀、川口美穂、安田和基。膵β細胞の分化成熟過程における転写因子 MafA および MafB の機能解析。第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会、2010 年 5 月 27 日、岡山。

㉘ 宇田川陽秀、川口美穂、平本正樹、西村 渉、鏑木康志、安田和基。膵β細胞株 INS-1 における味覚シグナル関連分子の発現と機能解析。第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会、2010 年 5 月 27 日、岡山。

㉙ 西村 渉、安田和基。転写因子 MafA、MafB のβ細胞分化における役割。第 2 回 Diabetes Research Forum in Tokyo、2010 年 4 月 15 日、東京。

㉚ 西村 渉、平本正樹、宇田川陽秀、川口美穂、安田和基。転写因子 Maf の発現と機能的な膵β細胞の分化誘導。第 47 回日本臨床分子医学会学術集会、2010 年 4 月 11 日、東京。

㉛ Nishimura W, Hiratomo M, Bonner-Weir S, Sharma A, Yasuda K. The Roles of Maf Factors for Endocrine Differentiation in Pancreas. 14th International Congress of Endocrinology 2010 Satellite Symposium, March 24, 2010, Tokyo.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西村 渉 (WATARU NISHIMURA)

国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター 代謝疾患研究部 室長
研究者番号：00334433

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

安田和基 (KAZUKI YASUDA)

国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター 代謝疾患研究部 部長
研究者番号：80311611