

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H01565

研究課題名(和文) 膵迷走神経シグナルが正常血糖維持に果たす役割と機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of vagal mechanism underlying glucose homeostasis

研究代表者

片桐 秀樹 (Katagiri, Hideki)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00344664

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,400,000円

研究成果の概要(和文)：自律神経を中心とした臓器間ネットワークが、臓器間の代謝情報のやり取りと個体レベルでの糖代謝恒常性維持に重要な役割を果たしている。本研究ではこれまでの成果を発展させ、迷走神経シグナルによる膵細胞の増殖機構について、関与する神経因子についてはアセチルコリンとPACAPの組み合わせが重要であること、膵細胞内の分子機序は、FoxM1経路による細胞周期回転の亢進が細胞増殖につながることを明らかにした。さらに、腹腔内迷走神経の活性化によりインスリン分泌亢進(急性作用)と細胞増殖(慢性作用)が生じることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、迷走神経による膵細胞制御の分子機序や組織学的機序を明らかにし、多臓器生物が多臓器生物の糖代謝恒常性の仕組みの理解を深める学術的意義を有する。また、その解明に種々の遺伝子改変モデルや新規研究手法を開発し、研究手法の発展にも寄与した。さらに、膵細胞からのインスリン分泌促進や膵細胞量の増加につながる成果は、糖尿病の予防法・治療法開発につながることで期待され、医学的・社会的意義を包含していると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Neuronal relay systems play critical roles in communicating metabolic information among organs/tissues and maintaining glucose homeostasis at the whole-body level. We have further advanced our previous achievements. This study showed the molecular mechanisms of neuron-derived pancreatic cell proliferation. First, combination of acetylcholine and PACAP induced cell proliferation. In addition, we showed the FoxM1 pathway in cells to enhance cell cycle, leading to beta cell proliferation. Furthermore, stimulation of abdominal vagal nerve per se was shown to promote both insulin secretion acutely and cell proliferation chronically.

研究分野：代謝学

キーワード：臓器間ネットワーク 糖代謝 恒常性 膵細胞 インスリン 糖尿病 肥満

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。

1. 研究開始当初の背景

ヒトを初めとする多臓器生物では、血糖値や体重は、一つの臓器だけで決まるものではなく、個体全身の臓器が最適な状況を作るよう連携するシステムが必要であり、そのためには、臓器間の代謝情報のやり取りが欠かせない。研究代表者は、液性因子に加え、自律神経を中心とした神経ネットワークがこの臓器間の代謝情報のやり取りに重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。

糖代謝恒常性を維持する機構として、糖応答性インスリン分泌とそれに伴うインスリン応答性糖取り込みが想定されている。しかし、実際に正常耐糖能を有するヒトにおいて持続皮下グルコース測定を施行すると、食前食後でほとんどグルコース濃度の変化が認められないこともしばしば経験する。さらに、体重増加時には、インスリン抵抗性の悪化に応じて血糖値が上昇する前に膵β細胞が増殖し、少しの肥満程度では耐糖能異常を生じない恒常性維持機構が知られている。これらは、急性的あるいは慢性的な血糖上昇の可能性を膵β細胞が予知し、血糖値が上昇する前からその準備を整えているものと考えられる。

申請者らが見出した肝での ERK (extracellular signal regulated kinase) 経路活性化を端緒とする膵β細胞増殖のメカニズム (Science 2008) は、内臓神経求心路—脳—迷走神経遠心路という神経ネットワークを介したものであり、このメカニズムは、肥満の際の膵β細胞増殖の機序としても重要である。そこで、この神経経路、特に、膵β細胞へ投射する迷走神経シグナルは、上記の慢性的血糖上昇を膵β細胞に予知させ準備させる仕組みを備えていると考えた。さらに、神経シグナルにより、急性血糖上昇に対しても非常に迅速に対応することが可能となると想起した。

2. 研究の目的

1) 肥満などのインスリン抵抗性の際の血糖上昇を予防し正常血糖を維持するメカニズムとして、迷走神経シグナルが関与する膵β細胞増殖機構について、関与する神経分泌因子は何か、膵β細胞内の分子機序はどのようなものか、迷走神経の活性化により膵β細胞を増殖させることができるか (十分条件か) を解明することを第一の目的とする。

2) 迷走神経の活性化により急性にインスリン分泌を亢進させることができるか、について、研究を進め、急性の血糖上昇に対する膵β細胞の反応について、検討を進めることを第二の目的とする。

これらにより、迷走神経シグナルが関与する膵β細胞増殖機構について、膵β細胞内の分子機序はどのようなものか、関与する神経分泌因子は何か、迷走神経の活性化により膵β細胞を増殖させることができるか (十分条件か) また迷走神経の活性化により急性にインスリン分泌を亢進させることができるか、について、研究を進めることを提案した。

3. 研究の方法

方法として、膵β細胞特異的誘導性 Fox (forkhead box) M1 欠損マウスの作製と活用、膵ランゲルハンス島の単離による ex vivo での神経伝達物質作用実験、ChAT-Cre;Rosa26-LSL-ChR2-EYFP マウスを作製し青色 LED 光ファイバーを留置することによる腹腔内迷走神経活性化を計画した。

(1) 本研究に用いる遺伝子改変動物の作製とその validation

1-1) 膵β細胞特異的誘導性 FoxM1 欠損マウスの作製

申請者らが発見した肝での ERK 経路活性化を端緒とする内臓神経求心路—脳—迷走神経遠心路を介した膵β細胞増殖誘導機構 (Science 2008) を活性化した際のβ細胞内の分子機構として、FoxM1 の重要性を想起し、FoxM1 floxed mice と RIP-CreER mice と掛け合わせ、タモキシフェン誘導性β細胞特異的 FoxM1 欠損マウスを作出する。

1-2) コリン作動性神経活性を選択的に制御できるマウスの作製

コリン作動性神経で選択的に Cre レコンビナーゼを発現する ChAT-Cre マウスと、Cre レコンビナーゼにより誘導され、CAG プロモーター下でチャネルロドプシンやハロロドプシンを発現するマウスとを交配することにより、オプトジェネティクスの手法を用い、部位選択的にコリン作動性神経の活性を調節する ChAT-Cre;Rosa26-LSL-ChR2-EYFP マウスの作製を行う。

(2) 膵β細胞内における細胞増殖の分子機序の解明

2-1) 肝での ERK 経路活性化を端緒とする膵β細胞増殖のメカニズムにおける網羅的解析
恒常活性型 MEK アデノウィルスの投与により、肝で ERK 経路を活性化させたマウスにおいて、膵ランゲルハンス島を単離し、マイクロアレイ解析を行い、遺伝子発現の変化を網羅的に解析する。

2-2) FoxM1 経路の重要性の検討

タモキシフェン誘導性β細胞特異的 FoxM1 欠損マウスにおいて肝で ERK 経路を活性化させた膵β細胞の増殖、膵ランゲルハンス島における遺伝子発現の変化を検討する。また、高脂肪食負荷による肥満モデルと用い、同様の解析を進める。

(3) 迷走神経シグナルによる膵β細胞増殖に関する神経因子の解明

膵ランゲルハンス島を単離し、培養液中に神経因子を作用させ、Ki67 遺伝子を指標として膵β細胞増殖の評価系を確立し、この系を用い、膵β細胞増殖に重要な神経伝達物質を同定する。

(4) fiber optogenetics による腹腔内迷走神経の急性・慢性刺激

ChAT-Cre;Rosa26-LSL-ChR2-EYFP マウスの横隔膜下食道に465nmの青色LED光源を接続した光ファイバーを挿入し、腹腔内に投射する迷走神経の活性化を試みる。青色光照射条件(強度、期間など)の検討などを進め、効率よく、膵迷走神経を刺激でき、かつ、継続して活性化を行っても、体重減少など全身状態が悪化することのない条件を検討する。適切な条件のもと、急性刺激中の糖負荷試験、慢性刺激後の膵β細胞量を検討する。

4. 研究成果

1) 膵β細胞内における細胞増殖の分子機序の解明

肝でERK経路を活性化させたマウスにおいて、膵ランゲルハンス島を単離し、発現上昇をきたしている遺伝子を網羅的に解析したところ、FoxM1とその下流の細胞周期関連タンパクの遺伝子発現の増加が認められた。

さらに、タモキシフェン誘導性β細胞特異的FoxM1欠損マウスを用い、肝でERK経路を活性化させたところ、膵β細胞の増殖がほぼ完全に抑制され、膵ランゲルハンス島における細胞周期関連タンパクの遺伝子発現の増加もほぼ完全に抑制された。また、高脂肪食負荷でも、単離膵ランゲルハンス島において、FoxM1とその下流の細胞周期関連タンパクの遺伝子発現の増加が認められ、この膵β細胞の増殖および細胞周期関連タンパクの遺伝子発現の増加も、β細胞特異的FoxM1欠損によりほぼ完全に抑制された。

以上より、肝でのERK経路活性化を端緒とし、内臓神経求心路—脳—迷走神経遠心路という神経ネットワークによる膵β細胞増殖の分子機序として、FoxM1経路の活性化による細胞周期関連タンパク誘導であることが明らかとなった。さらにこの細胞内メカニズムは、高脂肪食による肥満時の膵β細胞増殖においても、機能していることが明らかとなった(図)。

2) 迷走神経シグナルによる膵β細胞増殖に関与する神経因子の解明

膵ランゲルハンス島を単離し、培養液中に神経因子を作用させ、迷走神経節で産生される神経伝達物質、つまり、2次ニューロンから分泌される神経伝達物質として知られているアセチルコリン、PACAP (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide)、GRP (gastrin releasing peptide)、VIP (vasoactive intestinal peptide)を組み合わせて作用させKi67の遺伝子発現を検討したところ、Ki67遺伝子の著明な発現上昇を認め、*ex vivo*において、膵β細胞の増殖を評価できる系を確立した。

その新たな系を用い、これらの神経因子を単独および複数組み合わせで検討したところ、アセチルコリンとPACAPの複合刺激により、全4因子と同様のKi67遺伝子発現上昇を観察した。さらに、この増殖は、β細胞特異的FoxM1欠損によりほぼ完全に抑制されることも明らかとした。以上から、迷走神経由来の神経因子として、これらの2つの神経伝達物質が組み合わせられてGqおよびGsシグナルを同時に刺激することが重要であることが明らかとなった(図)。

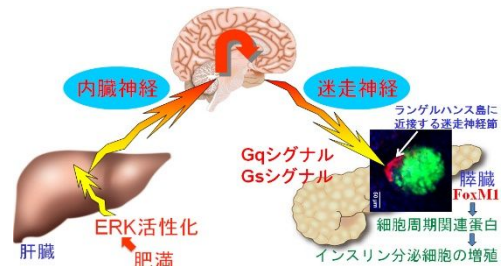


図 膵β細胞増殖につながる臓器間神経ネットワークとその解剖学的・分子学的機構

3) fiber optogenetics による腹腔内迷走神経の急性活性化による急性効果の証明

ChAT-Cre;Rosa26-LSL-ChR2-EYFP マウスの横隔膜下食道に青色LED光源を接続した光ファイバーを挿入し、腹腔内に投射する迷走神経を活性化し、糖負荷試験を実施したところ、糖負荷後のインスリン分泌の亢進と負荷後血糖上昇の抑制が認められた。このことから、迷走神経シグナルが糖応答性インスリン分泌を亢進し糖代謝の恒常性に寄与していることが、*in vivo*で証明された。

4) fiber optogenetics による腹腔内迷走神経の慢性活性化による膵β細胞増加に対する十分条件の証明

ChAT-Cre;Rosa26-LSL-ChR2-EYFP マウスの横隔膜下食道に青色LED光源を接続した光ファイバーを挿入し、腹腔内に投射する迷走神経の活性化を慢性的に行うことを目的として、種々の刺激条件やデバイスなどを検討し、少なくとも14日にわたり、刺激を続ける条件を見出した。この条件により、腹腔内迷走神経を慢性的に活性化させたところ、14日後に膵β細胞量が2倍程度に増加することを見出した。この結果から、腹腔内の迷走神経刺激は、膵β細胞増加に対する十分条件であることが証明された。

以上、迷走神経シグナルが関与する膵β細胞増殖機構について、当初の目的であった膵β細胞内の分子機序、関与する神経分泌因子、迷走神経の活性化により膵β細胞を増殖させることがで

きること、迷走神経の活性化により急性にインスリン分泌を亢進させることのすべてを明らかとすることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Kaneko K, Satake C, Izumi T, Tanaka M, Yamamoto J, Asai Y, Sawada S, Imai J, Yamada T, Katagiri H	4. 巻 19
2. 論文標題 Enhancement of postprandial endogenous insulin secretion rather than exogenous insulin injection ameliorated insulin antibody-induced unstable diabetes: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	6. 最初と最後の頁 5-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12902-018-0326-3	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 Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamoto Y, Ueda K, Inoue M, Mizuno Y, Nakanishi M, Sano T, Yamawaki Y, Kushiya A, Sakoda H, Fujishiro M, Ryo A, Ono H, Minamino T, Takahashi S, Ohno H, Yoneda M, Takahashi K, Ishihara H, Katagiri H, Nishimura F, Kanematsu T, Yamada T and Asano T	4. 巻 26
2. 論文標題 Prolyl Isomerase Pin1 Suppresses Thermogenic Programs in Adipocytes by Promoting Degradation of Transcriptional Co-activator PRDM16	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 3221-3230.e3
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2019.02.066	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 Takeuchi T, Ishigaki Y, Hirota Y, Hasegawa Y, Yorifuji T, Kadowaki H, Akamizu T, Ogawa W, Katagiri H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical characteristics of insulin resistance syndromes: A nationwide survey in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	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） なし	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 Satoh J, Katagiri H, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Diabetes Care Providers' Manual for Disaster Diabetes Care	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1118-1142
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13053	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 川名洋平, 今井淳太, 片桐秀樹	4. 巻 45
2. 論文標題 膵臓の透明化を用いた膵ランゲルハンス島研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 18-21
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 浅井洋一郎, 片桐秀樹	4. 巻 -
2. 論文標題 第30章 糖脂質代謝関連薬剤	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 決定版 阻害剤・活性化剤ハンドブック (羊土社)	6. 最初と最後の頁 452-464
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 木幡将人, 片桐秀樹	4. 巻 49
2. 論文標題 臓器間神経ネットワークによる代謝調節システム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 内分泌・糖尿病・代謝内科	6. 最初と最後の頁 302-309
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 今井淳太, 山本淳平, 井泉知仁, 片桐秀樹	4. 巻 7
2. 論文標題 肝臓 膵 細胞間神経ネットワークによる 細胞制御の分子機構	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Islet Equality	6. 最初と最後の頁 16-19
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 井泉知仁, 片桐秀樹	4. 巻 8
2. 論文標題 糖尿病と臓器間ネットワークのここがわからない!?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Strategy	6. 最初と最後の頁 150-155
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, Imai J, Yamamoto J, Kawana Y, Endo A, Sugawara H, Kohata M, Asai Y, Takahashi K, Kodama S, Kaneko K, Gao J, Uno K, Sawada S, Kalinichenko VV, Ishigaki Y, Yamada T, Katagiri H	4. 巻 9
2. 論文標題 Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 5300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-07747-0	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 片桐秀樹	4. 巻 108
2. 論文標題 臓器間ネットワークと代謝疾患	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 416-421
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 Yamada D, Koppensteiner P, Odagiri S, Eguchi M, Yamaguchi S, Yamada T, Katagiri H, Wada K, Sekiguchi M	4. 巻 11
2. 論文標題 Common Hepatic Branch of Vagus Nerve-Dependent Expression of Immediate Early Genes in the Mouse Brain by Intraportal L-Arginine: Comparison with Cholecystokinin-8	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front Neurosci	6. 最初と最後の頁 366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2016-1969	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 Sakai G, Inoue I, Suzuki T, Sumita T, Inukai K, Katayama S, Awata T, Yamada T, Asano T, Katagiri H, Noda M, Shimada A, Ono H.	4. 巻 158
2. 論文標題 Effects of the activations of three major hepatic Akt substrates on glucose metabolism in male mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 2659-2671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2016-1969	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 Yamamoto J, Imai J, Izumi T, Takahashi H, Kawana Y, Takahashi K, Kodama S, Kaneko K, Gao J, Uno K, Sawada S, Asano T, Kalinichenko VV, Susaki EA, Kanzaki M, Ueda HR, Ishigaki Y, Yamada T, Katagiri H	4. 巻 8
2. 論文標題 Neuronal signals regulate obesity induced -cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 1930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-01869-7	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 Munakata Y, Yamada T, Imai J, Takahashi K, Tsukita S, Shirai Y, Kodama S, Asai Y, Sugisawa T, Chiba Y, Kaneko K, Uno K, Sawada S, Hatakeyama H, Kanzaki M, Miyazaki J-I, Oka Y, Katagiri H	4. 巻 8
2. 論文標題 Olfactory receptors are expressed in pancreatic -cells and promote glucose-stimulated insulin secretion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19765-5.	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 片桐秀樹	4. 巻 75
2. 論文標題 肝と脳の間を関連させるMetabolic Information Highways	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 897-903
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 片桐秀樹	4. 巻 35
2. 論文標題 臓器連関による個体レベルの代謝制御と老化	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 25-30
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 Katagiri H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Myriad mysteries of glucose homeostasis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetol Int.	6. 最初と最後の頁 46-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-018-0343-5	査読の有無 無
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33件(うち招待講演 31件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 片桐秀樹
2. 発表標題 老化やその制御と臓器間ネットワーク
3. 学会等名 第30回日本医学会総会2019中部(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井淳太, 片桐秀樹
2. 発表標題 恒常性維持のための迷走神経シグナルを介した細胞増殖制御機構
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junta Imai , Hideki Katagiri
2. 発表標題 Regulation of cell proliferation by vagal nerve signals
3. 学会等名 第62回 日本糖尿病学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohito Izumi, Junta Imai, Junpei Yamamoto, Hideki Katagiri
2. 発表標題 Vagal signal-mediated tissue regeneration and its therapeutic potential in aged animals
3. 学会等名 第62回 日本糖尿病学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川名洋平、今井淳太、井泉知仁、森澤陽介、山本淳平、遠藤 彰、菅原裕人、木幡将人、山中章弘、松井 広、片桐秀樹
2. 発表標題 光遺伝学的迷走神経刺激はグルコース応答性インスリン分泌を増強し膵 細胞増殖を誘導する
3. 学会等名 第62回 日本糖尿病学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片桐秀樹
2. 発表標題 臓器連関と内分泌代謝学
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideki Katagiri
2. 発表標題 Blockade of the NF- B pathway in the endothelium prolongs longevity and suppresses senescence of pancreatic -cells
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideki Katagiri
2. 発表標題 Regulation of beta cell function by the liver: nerve implication
3. 学会等名 55th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片桐秀樹
2. 発表標題 Role of Vagal Nerve in Pancreatic Cell Function
3. 学会等名 EuroDIA Meeting (EDM)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川名洋平、今井淳太、井泉知仁、森澤陽介、山本淳平、遠藤 彰、菅原裕人、木幡将人、山中章弘、松井 広、片桐秀樹
2. 発表標題 光遺伝学的迷走神経刺激は膵 細胞増殖を誘導しstreptozotocin誘発糖尿病の血糖上昇を抑制する
3. 学会等名 第31回 分子糖尿病学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田哲也, 片桐秀樹
2. 発表標題 臓器/細胞連関から肥満・糖尿病の病態および治療を考える
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井淳太, 山本淳平, 井泉知仁, 片桐秀樹
2. 発表標題 迷走神経シグナルによる膵 細胞増殖機構
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本淳平, 今井淳太, 井泉知仁, 片桐秀樹
2. 発表標題 神経シグナルによる膵 細胞量の調節
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐秀樹
2. 発表標題 臓器間ネットワークと個体や臓器の老化
3. 学会等名 公開シンポジウム 老化研究～健康寿命延長を目指して～（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐秀樹
2. 発表標題 臓器連関による肥満の際の代謝調節 肥満2型糖尿病を考える
3. 学会等名 第36回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideki Katagiri, Junta Imai
2. 発表標題 Neuronal Information Highways for Systemic Regulation of Glucose and Energy Metabolism
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐秀樹
2. 発表標題 肥満症と臓器間ネットワーク
3. 学会等名 第39回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田哲也, 片桐秀樹
2. 発表標題 肝臓からの臓器連関によるエネルギー代謝調節とメタボリックシンドロームの病態解明
3. 学会等名 第39回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐秀樹
2. 発表標題 臓器間神経ネットワークによる個体レベルでの代謝調節システム
3. 学会等名 第71回日本自律神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐秀樹
2. 発表標題 臓器間ネットワークと代謝疾患
3. 学会等名 第46回内科学の展望（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今井淳太, 片桐秀樹
2. 発表標題 迷走神経による膵 細胞制御
3. 学会等名 第53回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井淳太, 片桐秀樹
2. 発表標題 迷走神経シグナルによる代償性膵 細胞増殖制御機構
3. 学会等名 第33回日本糖尿病・肥満動物学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片桐秀樹
2. 発表標題 インスリン抵抗性やインスリン分泌に関する臓器間ネットワークと個体レベルの糖代謝調節
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomohito Izumi Junta Imai Junpei Yamamoto Hideki Katagiri
2. 発表標題 Molecular mechanisms of cell proliferation and organ regeneration mediated by vagal nerve signals
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片桐秀樹
2. 発表標題 臓器間ネットワークと個体レベルの代謝調節
3. 学会等名 第17回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片桐秀樹
2. 発表標題 臓器間ネットワークによる個体レベルでの代謝調節システムと メタボリックシンドローム
3. 学会等名 第35回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田哲也, 片桐秀樹
2. 発表標題 臓器連関から肥満症の病態・治療を考える
3. 学会等名 第27回日本病態生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片桐秀樹
2. 発表標題 糖尿病創薬をめざした臓器間ネットワーク研究
3. 学会等名 第6回日本くすりと糖尿病学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片桐秀樹
2. 発表標題 臓器間ネットワークによる個体レベルでの代謝制御機構とメタボリックシンドローム
3. 学会等名 第38回日本肥満学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田哲也, 高橋広延, 宗像佑一郎, 突田壮平, 片桐秀樹
2. 発表標題 膵 細胞老化における血管内皮の役割
3. 学会等名 第38回日本肥満学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hideki Katagiri
2. 発表標題 Aging and Neuronal Information Highways for Systemic Regulation of Glucose and Energy Metabolism
3. 学会等名 16th Surugadai International Symposium & Joint Usage/Research Program of Medical Research Institute International Symposium (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田哲也, 片桐秀樹
2. 発表標題 肥満症の病態形成における肝臓からの臓器連関の役割
3. 学会等名 第53回高血圧関連疾患モデル学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片桐秀樹
2. 発表標題 臓器間神経ネットワークと糖尿病
3. 学会等名 第52回糖尿病学の進歩(招待講演)
4. 発表年 2018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
研究協力者	山本 淳平 (Yamamoto Junpei)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	浅井 洋一郎 (Asai Yoichiro)		
研究協力者	川名 洋平 (Kawana Yohei)		
研究協力者	菅原 裕人 (Sugawara Hiroto)		
研究協力者	遠藤 彰 (Endo Akira)		
研究協力者	木幡 将人 (Kohata Masato)		

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		
米国	Cincinnati Children's Hospital		