

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461351

研究課題名(和文) ゲノムワイドなDNAメチル化解析から解明する膵 細胞の恒常性維持メカニズム

研究課題名(英文) Genome wide methylation analysis for homeostasis of pancreatic beta-cells

研究代表者

西村 渉 (NISHIMURA, Wataru)

自治医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：00334433

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：膵 細胞において、DNAメチル化が遺伝子発現や細胞の機能にどのように関与するかを解析した。成熟膵 細胞が形成される最終分化過程において、膵島ではゲノムワイドに遺伝子発現の抑制が生じており、これにDNAメチル化が関与していた。FACSにより分離した成熟膵 細胞においても、それら遺伝子群の発現は抑制され、逆に糖尿病モデルマウスの膵島では増強していた。糖毒性モデル膵 細胞株では、この遺伝子群の一つMafkの発現制御領域の脱メチル化、プロモーター活性とmRNA発現の増強が認められた。以上より、膵 細胞の発生分化や機能障害過程における遺伝子発現変動に、DNAメチル化が関与している事が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Relationship between cell function, gene expression and DNA methylation was analyzed in pancreatic beta-cells. In the terminal differentiation process for maturation of pancreatic islets, genome-wide inhibition in gene expression was observed, in which DNA methylation was involved. These genes were downregulated in FACS-sorted mature beta-cells but upregulated in the islets of diabetes model mice. Demethylation of promoter of Mafk, one of these genes downregulated in mature beta-cells, was observed with increased promoter activity and gene expression in glucotoxic beta-cell model. These results suggested that DNA methylation is involved in gene expression and function of beta-cells in the process of terminal differentiation and deterioration in diabetes.

研究分野：医歯薬学

キーワード：DNAメチル化 糖尿病 遺伝子 発現制御 細胞・組織 膵 細胞 内分泌 転写因子

### 1. 研究開始当初の背景

DNAメチル化は高等真核生物において、ヒストン修飾を伴うクロマチン構造の変化に直結し、転写の抑制や活性化に関与する主要なエピゲノム変化の1つである。ある細胞におけるDNAメチル化の状態は、遺伝子発現の制御を通じて、その細胞の機能に関与すると予想される。しかし、様々な種類の細胞それぞれにおけるDNAメチル化の状態や、それらの分化過程や病態における変化が、どの程度遺伝子発現を制御するのかが、分かっていない。

癌や発生過程においては、エピジェネティックな変化を持つ特定のクローンの増殖により、表現型が現れる事が知られている。しかし代謝疾患において、特定の細胞集団に、後天的に同一のエピジェネティックな異常が誘発され得るのか、またそれによって組織の機能がどの程度変容するのかが、不明である。

細胞機能と分子の発現との関連を解析する上で、インスリンの分泌により血糖を調節する膵細胞は、インスリンなどの機能マーカー分子が明確であり、解析対象として適している。膵細胞の分化・再生メカニズムの解明は、再生医学の最重要課題の1つである。また糖尿病の病態の中心には、膵細胞の障害がある。しかし、これら状態の細胞において、遺伝子発現の変化と細胞の機能に、DNAメチル化がどの程度関与しているかは、不明である。

研究代表者らはこれまで、胎生期の膵臓内分泌前駆細胞からの最終分化過程における転写因子の機能を解析し、Mafbが未熟なインスリン陽性細胞に、Mafaが成熟細胞に発現する事などを明らかにしてきた<sup>(1-3)</sup>。これらは、膵細胞の分化マーカー、あるいは糖尿病における膵細胞障害のマーカーとして有用である。

### 2. 研究の目的

本研究では、膵細胞をモデルとして、DNAメチル化/脱メチル化が遺伝子の発現制御を通じて、細胞の機能をどのように制御し、それが生体代謝調節メカニズムとどのように関連するのかを解析することにより、エピゲノムと細胞機能、そして生体の恒常性維持との関係の統合的な理解へ到達することを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究計画では、以下の各課題を明らかにすることにより、DNAメチル化による細胞の恒常性形成・維持機構と、その破綻による病態形成・生理変動メカニズムを明らかにする。

- (1) 膵細胞株において、DNAメチル化が遺伝子発現に関連している領域の同定
- (2) 膵細胞の最終分化過程の機能的細胞

の形成における、DNAメチル化の意義の解析  
(3) 糖尿病の膵細胞障害における、DNAメチル化による遺伝子発現制御機構の解明

### 4. 研究成果

(1) 膵細胞株において、DNAメチル化が遺伝子発現に関連している領域の同定

糖毒性モデルの膵細胞株 INS1 細胞を、通常の INS1 細胞を対照として解析した。この糖毒性モデル INS1 細胞では、Ins1、Ins2、Mafa、Pdx1 などの成熟膵細胞機能に重要な分子の発現が低下していた一方、未熟な細胞に発現する Mafb の発現が増強していた。この糖毒性モデル INS1 細胞では、Mafb プロモーター活性も増強している事が、レポーターアッセイにより明らかになった。この Mafb プロモーターには、8 つの CpG アイランドが認められた。Methylation specific PCR による解析では、このうちの 1 つの CpG アイランドについて、通常群と糖毒性群でメチル化率に有意差を認めた。そこでこの CpG アイランドについて、bisulfite sequencing 法により高解像度で DNAメチル化を解析したところ、糖毒性モデル INS1 細胞では通常群に比べ、Mafb プロモーターの特定の CpG サイトが脱メチル化している事が判明した。またこの INS1 細胞において、それらの領域の非メチル化が、Mafb プロモーター活性を増強させる事を明らかにした(図1)。

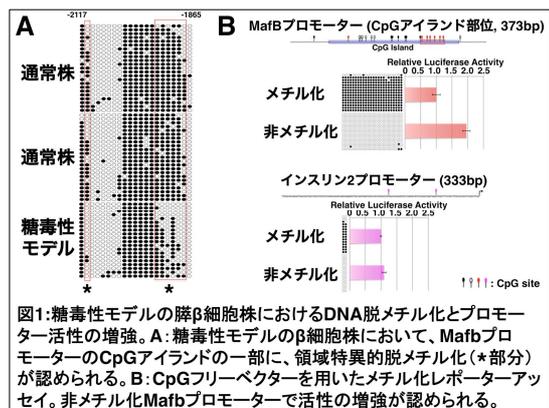


図1:糖毒性モデルの膵β細胞株におけるDNA脱メチル化とプロモーター活性の増強。A:糖毒性モデルのβ細胞株において、MafbプロモーターのCpGアイランドの一部に、領域特異的脱メチル化(\*部分)が認められる。B:CpGフリーベクターを用いたメチル化レポーターアッセイ。非メチル化Mafbプロモーターで活性の増強が認められる。

以上より、糖毒性モデルの膵細胞株においてMafbの遺伝子発現は、DNAメチル化の影響を受けていると考えられた。db/dbなどの糖尿病モデルマウス、FoxO1やPdx1の膵細胞特異的ノックアウトマウス、MafAのノックアウトマウスにおいて、マウス膵細胞におけるMafbの発現は、増強している<sup>(4-6)</sup>。特定の細胞株において、領域特異的なDNAメチル化の変動が、遺伝子発現の変化に関連する事を示した本研究結果は、論文として発表された<sup>(7)</sup>。

しかしこの解析により、膵細胞株における遺伝子発現変動と、マウス単離膵島における遺伝子発現変動が、必ずしも一致しない事も判明した。本研究では、個体における生体代謝の調節メカニズムと、膵内分泌細胞におけ

るエピゲノムによる遺伝子発現制御との関係の解明を優先するため、1)の細胞株の解析より2)、3)のマウス単離膵島の解析を優先させる事とした。

## (2) 膵 細胞の最終分化過程の機能的 細胞の形成における、DNA メチル化の意義の解析

膵内分泌細胞の最終分化過程における変化を解析するため、生後4週齢(未熟)と8週齢(成熟)のマウスから膵島を単離し、Agilent Expression Arrayにより網羅的に遺伝子発現を解析した(n=3)。この2群間では、インスリン、Glut2など成熟膵 細胞の機能に重要な分子の発現は、ほとんどが不変であった。この結果は、これまでの研究結果と一致している。すなわち、新生仔期の膵 細胞の分化成熟過程では、生後1-2週の間、グルコース応答性インスリン分泌に必要な分子の発現は増強し、細胞機能は獲得されると考えられている<sup>(8,9)</sup>。これとは対照的に、膵島では4週齢から8週齢の間に、多くの分子の発現が抑制されている事が判明した。4週齢から8週齢の間に、膵島において2倍以上の有意差をもって発現変動が認められる遺伝子は293個(508プローブ)存在したが、このうち、発現が抑制されるものは263個(443プローブ)、発現が増強されるものは30個(65プローブ)であった。つまり膵 細胞の分化過程では、生直後から4週齢までは、細胞機能に必要な遺伝子発現の「獲得フェーズ」であるのに対し、4週齢から8週齢は、必要のない遺伝子発現の「廃棄フェーズ」である可能性が考えられた。(図2)

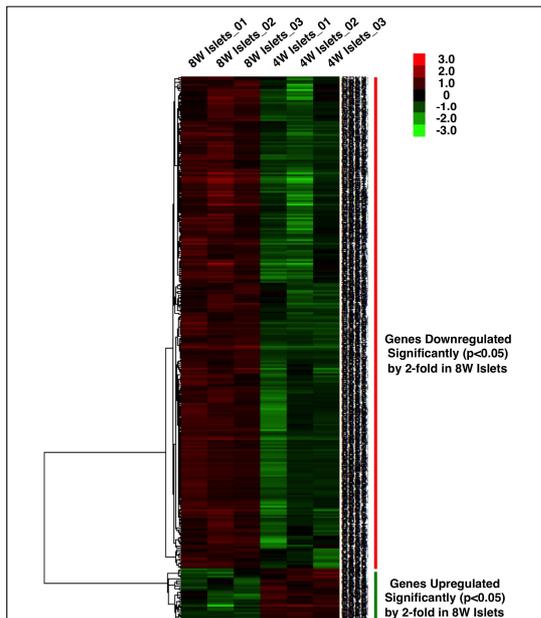


図2: 8週齢と4週齢の膵島の網羅的遺伝子発現解析結果。8週齢の膵島では、多くの遺伝子の発現が抑制されている。

次に、このような膵島の晩期成熟分化過程における、ゲノムワイドな遺伝子発現抑制がどのようなメカニズムで起こるのかを解析す

るため、4週齢と8週齢のマウス膵島より分離したDNAよりメチル化領域を濃縮し、HiSeqを用いてシーケンスする事により、ゲノムワイドにDNAメチル化を解析した。その結果、ゲノム全体では、4週齢の膵島のDNAがよりメチル化されていたが、Igfbp4などの成熟膵島で発現が抑制される分子の制御領域では、8週齢のDNAでよりメチル化が認められた(図3)。

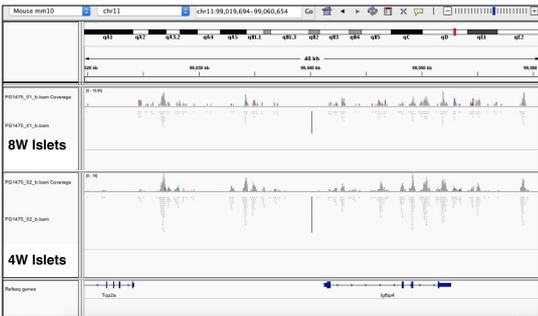


図3:膵島のメチル化領域濃縮シーケンスの解析結果。Igfbp4のプロモーター領域では、8週齢では4週齢に比べ、1.52倍のDNAメチル化が認められる。

これらの結果を確認するため、Bacterial Artificial Chromosome (BAC)を用いて、成熟膵β細胞に発現する転写因子Mafaのレポーターマウスを作製し<sup>(10)</sup>、その膵島をFACSによりMafa陽性とMafa陰性細胞に分離し、それらの遺伝子発現を解析した。その結果、8週齢で発現が抑制されている遺伝子の発現は、Mafa陽性成熟膵β細胞群においても抑制されていた。

以上より、膵 細胞の最終分化過程で、機能的な膵 細胞が形成される過程において、ゲノムワイドな遺伝子発現抑制が生じており、それにDNAメチル化が関与している事が明らかになった。

## (3) 糖尿病の膵 細胞障害における、DNAメチル化による遺伝子発現制御機構の解明

以上のように本研究の結果、『成熟膵島で抑制されている』多くの遺伝子が同定された。これに関連して最近、Schuit<sup>(11)</sup>やRutter<sup>(12)</sup>らは、様々な種類の細胞における遺伝子発現を網羅的に解析し、『他のほとんどの細胞では発現しているが、膵 細胞では特異的に発現が抑制されている分子』を同定し、これらを『-cell disallowed genes』と名付けた。これら14~60種類の分子は、その発現が増強すると、膵 細胞機能を障害して、糖尿病の病態に関与する可能性がある事が、分かってきている。我々が同定した『成熟膵島で抑制されている』分子群はこれらの一部を含んでいるが、機能未知の遺伝子も多い。そこで糖尿病モデルマウス *db/db* の膵島において、*db/m* を対照として、これら『成熟膵島で抑制されている』分子の発現を解析した。その結果、同定された分子群の多くで、糖尿病モデルマウスの膵 細胞における発現増強が認められた。すなわちこれら分子は、晩期成熟過程で、その発現を抑制されることにより、効

率的なグルコース応答性インスリン分泌に貢献し、糖尿病の膵β細胞においては発現が増強し、膵β細胞機能を障害する可能性が予測された。これらは糖尿病における新しい膵細胞障害メカニズムになり得る。

そこで、膵細胞におけるこれらの遺伝子発現変動を実証するため、糖尿病モデルマウスにおける膵島の網羅的遺伝子発現解析と共に、Cre-loxPシステムを用いた膵細胞の細胞系譜追跡実験を施行した。その結果、*db/db*や低容量ストレプトゾトシン投与マウス、Mafa KOマウスなどの糖尿病あるいは耐糖能異常を呈するマウスの膵島に、インスリンの発現が低下あるいは消失した膵細胞が存在し、それら膵細胞に、グルカゴン、Mafb、『*-cell disallowed genes*』の一部など、『成熟膵島で抑制されている』分子の発現が増強している事が明らかになった<sup>(6)</sup>。細胞系譜追跡実験によって示される、このような糖尿病モデルマウス膵細胞の変化は、最近、『膵細胞の脱分化』として、他のグループによっても報告されている<sup>(4,5,13)</sup>。

このような脱分化膵細胞では、本研究で新たに同定された『成熟膵島で抑制されている遺伝子』の発現増強が、機能低下に寄与しており、そのメカニズムとしてDNAメチル化の変動が関与している事が、強く示唆される。今後は、このような脱分化膵細胞における網羅的な遺伝子発現解析とDNAメチル化の解析が、糖尿病の病態解明に貢献すると考えられた。

#### <引用文献>

- Nishimura W, et al. *Dev Biol* 2006; 293: 526-539.
- Nishimura W, et al. *Dev Biol* 2008; 314: 443-456.
- Nishimura W, et al. *Dev Biol* 2009; 333: 108-120.
- Talchai C, et al. *Cell* 2012; 150: 1223-1234.
- Gao T, et al. *Cell Metab* 2014; 19: 259-271.
- Nishimura W, et al. *Diabetologia* 2015; 58: 566-574.
- Nishimura W, et al. *J Mol Endocrinol* 2015; 55: 31-40.
- Aguayo-Mazzucato C, et al. *Diabetologia* 2011; 54: 583-593.
- Blum B, et al. *Nat Biotechnol* 2012; 30: 261-264.
- Nishimura W, et al. *Endocr J* 2015; 62: 37-51.
- Schuit F, et al. *Diabetes* 2012; 61: 969-975.
- Rutter GA, et al. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 503-512.
- Wang Z, et al. *Cell Metab* 2014; 19: 872-882.

#### 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12件)

- (1) Ohzawa H, Miki A, Teratani T, Shiba S, Sakura Y, Nishimura W, Noda Y, Fukushima N, Fuji H, Hozumi Y, Mukai H, Yasuda Y. Usefulness of miRNA profiles for predicting pathological responses to neoadjuvant chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Oncol Lett* 2017; 13: 1731-1740. 査読有, doi:<https://doi.org/10.3892/ol.2017.5628>
- (2) Oe S, Miki H, Nishimura W, Noda Y. Mechanism of dendritic translation and localization of brain-derived neurotrophic factor. *Cell Struct Funct* 2016; 41: 23-31. 査読有, doi: [10.1247/csf.15015](https://doi.org/10.1247/csf.15015).
- (3) Nishimura W, Kapoor A, Khattabi IE, Jin W, Yasuda K, Bonner-Weir S, Sharma A. Compensatory response by late embryonic tubular epithelium to the reduction in pancreatic progenitors. *PLoS ONE* 2015; 10: e0142286. 査読有, doi: [10.1371/journal.pone.0142286](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142286).
- (4) Nishimura W, Ishibashi N, Eto K, Funahashi N, Udagawa H, Miki H, Oe S, Noda Y, Yasuda K. Demethylation of the MafB promoter in a compromised β-cell model. *J Mol Endocrinol* 2015; 55: 31-40. 査読有, doi: [10.1530/JME-15-0042](https://doi.org/10.1530/JME-15-0042).
- (5) Asahara S, Etoh H, Inoue H, Teruyama K, Shibutani Y, Ihara Y, Kawada Y, Bartolome A, Hashimoto N, Matsuda T, Koyanagi-Kimura M, Kanno A, Hirota Y, Hosooka T, Nagashima K, Nishimura W, Inoue H, Matsumoto M, Higgins MJ, Yasuda K, Inagaki N, Seino S, Kasuga M, Kido Y. Paternal allelic mutation at the *Kcnq1* locus reduces pancreatic β cell mass via epigenetic modification of *Cdkn1c*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 8332-8337. 査読有, doi: [10.1073/pnas.1422104112](https://doi.org/10.1073/pnas.1422104112).
- (6) Hiramoto M, Udagawa H, Watanabe A, Miyazawa K, Ishibashi N, Kawaguchi M, Uebanso T, Nishimura W, Nammo T, Yasuda K. Allele comparative analysis of type 2 diabetes-associated SNPs identifies allele-specific DNA-binding proteins for the *KCNQ1* locus. *Int J Mol Med* 2015; 36: 222-230. 査読有, doi: [10.3892/ijmm.2015.2203](https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2203).
- (7) Nishimura W, Takahashi S, Yasuda K. MafA is critical for maintenance of the mature beta cell phenotype in mice. *Diabetologia* 2015; 58: 566-574. 査読有, doi: [10.1007/s00125-014-3464-9](https://doi.org/10.1007/s00125-014-3464-9).
- (8) Ohzawa H, Miki A, Hozumi Y, Miyazaki C,

Sagara Y, Tanaka Y, Shiba S, Joutoku H, Sakuragi M, Takehara M, Sakuma Y, Nishimura W, Fujii H, Yasuda Y. Comparison between the antiemetic effects of palonosetron and granisetron in breast cancer patients treated with anthracycline-based regimens. *Oncol Lett* 2015; 9: 119-124. 査読有, doi: 10.3892/ol.2014.2640.

(9) Nishimura W, Oishi H, Funahashi H, Fujiwara T, Takahashi S, Yasuda K. Generation and characterization of MafA-Kusabira Orange mice. *Endocr J* 2015; 62: 37-51. 査読有, doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0296.

(10) Eto K, Nishimura W, Oishi H, Udagawa H, Kawaguchi M, Hiramoto M, Fujiwara T, Takahashi S, Yasuda K. MafA is required for postnatal proliferation of pancreatic  $\beta$ -cells. *PLoS ONE* 2014; 9: e104184. 査読有, doi: 10.1371/journal.pone.0104184.

(11) Kurosawa A, Miki A, Nishimura W, Kimura T, Nanmoku K, Sakuma Y, Sanada Y, Sasanuma H, Morishima K, Kasahara N, Yagisawa T, Sata N, Yasuda Y. The effect of leptin for Pdx-1 promoter activity in the islet beta cell specific manner. *Pancreas* 2014; 43: 1383. 査読有, [http://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2014/11000/Abstracts\\_of\\_Papers\\_Submitted\\_to\\_the\\_Joint\\_45th.34.aspx](http://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2014/11000/Abstracts_of_Papers_Submitted_to_the_Joint_45th.34.aspx).

(12) Nishimura W, Funahashi N, Udagawa H, Kawaguchi M, Nammo T, Oishi H, Takahashi S, Yasuda K. Generation and Characterization of Reporter Mice to Monitor Pdx1 and Mafa Promoter Activity. *Endocr Rev* 2014; 35: LBSU-1087. 査読有, <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2014.OABA.7.LBSU-1087>.

〔学会発表〕(計 27 件)

(1) 西村 渉, 野田泰子. 膵: 細胞の脱分化と機能障害.(シンポジウム・体細胞分化と組織幹細胞). 第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2017 年 3 月 28 日; 長崎県長崎市.

(2) 宇田川陽秀, 南茂隆生, 舟橋伸昭, 平本正樹, 西村 渉, 松本健治, 関 洋介, 笠間和典, 安田和基. 高度肥満患者および肥満マウス由来内臓脂肪・皮下脂肪発現遺伝子の比較解析. 第 37 回日本肥満学会, 2016 年 10 月 8 日; 東京都江東区.

(3) 西村 渉. 膵 細胞の発生・分化・恒常性に対する転写因子の機能解析. 岡山大学医歯学総合研究科大学院特別講義 2016 年 7 月 6 日; 岡山県岡山市.

(4) 安田 和基, 宇田川 陽秀, 南茂 隆生, 舟橋 伸昭, 平本 正樹, 西村 渉, 松本 健治, 関 洋介, 笠間 和典. 高度肥満患者由来内臓脂肪・皮下脂肪の遺伝子発現の比較解析. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016 年 5 月 19 日; 京都府京都市.

(5) 宇田川陽秀, 舟橋伸昭, 西村 渉, 平本正樹, 川口美穂, 南茂隆生, 安田和基. 脂肪細胞培養上清によるグルココルチコイド受容体を介した膵 細胞機能変化. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016 年 5 月 19 日; 京都府京都市.

(6) 南茂隆生, 宇田川陽秀, 舟橋伸昭, 川口美穂, 上番増喬, 平本正樹, 西村 渉, 安田和基. ゲノム網羅的解析結果を用いた膵島代償機序の検討. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016 年 5 月 19 日; 京都府京都市.

(7) 南茂 隆生, 宇田川 陽秀, 舟橋 伸昭, 川口 美穂, 上番増喬, 平本 正樹, 西村 渉, 安田 和基. 遺伝子 cis 調節領域の網羅的解析による膵島代償機序の検討. 第 53 回日本臨床分子医学会学術総会. 2016 年 4 月 15 日, 東京都千代田区.

(8) Miki H, Mochizuki S, Oe S, Nishimura W, Noda Y. Characterization of Syntaxins in Mice and Humans. 第 120 回日本解剖学会総会・全国学術総会 2016 年 3 月 30 日, 福島県郡山市.

(9) 西村 渉, 野田泰子. マウス膵 細胞の恒常性維持メカニズム: ヒトにも共通か? (シンポジウム・生物多様性からみる膵内分泌細胞の機能的理解). 第 121 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2016 年 3 月 28 日; 福島県郡山市.

(10) 大江 総一, 山田久夫, 三木玄方, 西村 渉, 野田泰子. 中枢ニューロンにおける CPEB1 mRNA の樹状突起局在化と翻訳制御. 第 56 回日本組織細胞化学学会総会・学術集会 2015 年 10 月 3 日; 大阪府枚方市.

(11) 安田和基, 宇田川陽秀, 南茂隆生, 平本正樹, 西村 渉, 上番増喬, 舟橋伸昭, 金井弥栄, 松本健治, 斎藤嘉朗, 関 洋介, 笠間和典. 高度肥満患者由来の脂肪組織の多層的オミックス解析. 第 36 回日本肥満学会 2015 年 10 月 3 日; 愛知県名古屋市.

(12) 宇田川陽秀, 舟橋伸昭, 平本正樹, 川口美穂, 西村 渉, 南茂隆生, 安田和基. 脂肪細胞培養上清による膵 細胞機能変化. 第 36 回日本肥満学会 2015 年 10 月 2 日; 愛知県名古屋市.

(13) 安田和基, 宇田川陽秀, 舟橋伸昭, 南茂隆生, 平本正樹, 西村 渉, 松本健治, 関洋介, 笠間和典. 日本人高度肥満患者由来の脂肪組織のオミックス解析. 第33回日本肥満症治療学会学術集会 2015年06月27日; 千葉県千葉市.

(14) 安田和基, 南茂隆生, 平本正樹, 西村 渉, 宇田川陽秀, 上番増喬, 舟橋伸昭, 金井弥栄, 松本健治, 斎藤嘉朗, 関 洋介, 笠間和典. 日本人肥満者由来 NASH 肝の多層的オミックス解析パネルの構築. 第2回肝臓と糖尿病・代謝研究会 2015年5月23日; 山口県下関市.

(15) 舟橋伸昭, 宇田川陽秀, 南茂隆生, 西村 渉, 川口美穂, 矢野 哲, 中西美紗緒, 箕浦茂樹, 福岡秀興, 安田和基. 妊婦低栄養とDNA メチル化状態との関連性の検討へ向けて. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会 2015年5月23日; 山口県下関市.

(16) 南茂隆生, 宇田川陽秀, 川口美穂, 舟橋伸昭, 上番増喬, 平本正樹, 西村 渉, 安田和基. 膵島のゲノム網羅的解析による膵島代償機序/糖尿病発症機序関連因子の同定. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会 2015年5月21日; 山口県下関市.

(17) 宇田川陽秀, 舟橋伸昭, 平本正樹, 川口美穂, 西村 渉, 南茂隆生, 安田和基. 脂肪細胞由来ステロイドホルモンによるGRを介した膵細胞機能変化. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会 2015年5月21日; 山口県下関市.

(18) 安田和基, 南茂隆生, 平本正樹, 西村 渉, 宇田川陽秀, 上番増喬, 舟橋伸昭, 金井弥栄, 松本健治, 斎藤嘉朗, 関 洋介, 笠間和典. 高度肥満患者由来の脂肪組織の多層的オミックス解析. 第58回日本糖尿病学会年次学術集会 2015年5月21日; 山口県下関市.

(19) 大江総一, 三木玄方, 西村 渉, 野田泰子. 海馬神経細胞樹状突起における CPEB1 mRNA 3' UTR の機能解析. 第120回日本解剖学会総会・全国学術総会 2015年3月23日; 兵庫県神戸市.

(20) 西村 渉, 三木玄方, 大江総一, 木戸敬治, 中井吉保, 大石久史, 高橋 智, 安田和基, 野田泰子. 転写因子 MafA は成熟膵細胞の機能維持に重要である. 第120回日本解剖学会総会・全国学術総会 2015年3月22日; 兵庫県神戸市.

(21) 西村 渉, 膵細胞の恒常性維持メカニズムの解析. 第22回東京インスリン分泌研究会 2015年3月11日; 東京都千代田区.

(22) 宇田川陽秀, 舟橋伸昭, 平本正樹, 川口美穂, 西村 渉, 南茂隆生, 安田和基. 前駆・成熟脂肪細胞由来液性因子による膵細胞機能変化. 第35回日本肥満学会 2014年10月25日; 宮城県宮崎市.

(23) 南茂隆生, 宇田川陽秀, 川口美穂, 舟橋伸昭, 上番増喬, 平本正樹, 西村 渉, 安田和基. 膵島のゲノム網羅的解析による糖尿病発症機序の考察. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会 2014年5月24日; 大阪府大阪市.

(24) 宇田川陽秀, 平本正樹, 舟橋伸昭, 川口美穂, 南茂隆生, 西村 渉, 安田和基. 脂肪細胞由来液性因子による新規インスリン分泌調節因子の発現誘導と膵細胞機能変化. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会 2014年5月24日; 大阪府大阪市.

(25) 安田和基, 西村 渉, 南茂隆生. 次世代シーケンサーを用いたゲノム、エピゲノム研究. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会 2014年5月23日; 大阪府大阪市.

(26) 西村 渉, 川口美穂, 宇田川陽秀, 衛藤弘城, 舟橋伸昭, 南茂隆生, 平本正樹, 安田和基. 転写因子 MafA による膵細胞の分化可塑性制御. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会 2014年5月22日; 大阪府大阪市.

(27) 西村 渉, 川口美穂, 宇田川陽秀, 衛藤弘城, 舟橋伸昭, 南茂隆生, 平本正樹, 安田和基. 細胞系譜追跡実験による膵細胞障害の時間経過の解析. 第51回日本臨床分子医学会学術集会 2014年4月10日; 東京都千代田区.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西村 渉 (NISHIMURA, Wataru)  
自治医科大学・医学部・非常勤講師  
研究者番号: 00334433