

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02175

研究課題名(和文) 膵 細胞の新生・増殖を標的とする新規糖尿病治療法を指向した細胞内脂質シグナル研究

研究課題名(英文) Intracellular lipid signaling analysis for the development of novel diabetes therapeutic agents targeting neogenesis and proliferation of pancreatic beta-cells

研究代表者

石川 智久 (Ishikawa, Tomohisa)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：10201914

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：細胞特異的ジアシルグリセロールキナーゼ(DGK)欠損マウスでは小型膵島の増加が観察されるという我々のこれまでの知見を基に、DGK欠損による細胞量増加の機序、およびそれによる糖尿病改善の可能性を検討した。その結果、細胞のDGK欠損により細胞周期関連遺伝子の発現上昇を伴って細胞増殖が亢進すること、また、細胞特異的DGK欠損マウスでは細胞破壊処理による血糖上昇が部分的に回復することを示した。以上より、細胞のDGK阻害により細胞増殖が亢進して細胞量が増加し、それにより糖尿病病態が改善することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1型糖尿病のみならず2型糖尿病においても、膵細胞量が減少し病態を悪化させることが知られている。しかしながら、細胞量を回復させる治療薬は未だ存在せず、糖尿病根本治療の重要なターゲットと考えられている。本研究ではマウスでの検討により、生理活性脂質ジアシルグリセロール(DAG)の代謝酵素の一つであるDGKの細胞における機能を抑制すると、細胞の増殖が亢進して細胞量が増加し、血糖上昇が緩和されることを示した。すなわち、DGKの新たな糖尿病治療薬のターゲットとしての可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Our previous study showed that an increased number of small islets was observed in the pancreas of  $\beta$ -cell-specific diacylglycerol kinase (DGK) knockout (DGK KO) mice. Based on these findings, we investigated the mechanism for the increase in  $\beta$ -cell mass due to DGK deficiency and the possibility whether the suppression of DGK improves hyperglycemia. We found that that DGK knockdown in MIN6  $\beta$ -cells showed a significant increase in proliferation, accompanied with an increased expression of cell-cycle related genes. In addition, we confirmed that streptozotocin-induced hyperglycemia and  $\beta$ -cell loss were alleviated in DGK KO mice. These results suggest that the suppression of DGK in  $\beta$ -cells leads to an increased  $\beta$ -cell mass via proliferation, thereby improving hyperglycemia.

研究分野：薬理学

キーワード：糖尿病 細胞 ジアシルグリセロールキナーゼ ジアシルグリセロール 増殖

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

1) 1型糖尿病のみならず、2型糖尿病でもβ細胞量の減少が認められる。そのため、β細胞量を回復させることができれば、インスリン分泌が改善し、糖尿病の根本治療に繋がる。β細胞量調節機序の解明は、β細胞量を標的とした新たな糖尿病治療薬開発への展開が期待できる。

2) 細胞内脂質シグナルの重要性は広く認知されており、ジアシルグリセロール (DAG) はその中心に位置する。我々は、細胞内 DAG 量を制御する主要な代謝酵素であるジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) に着目し、β細胞における DGK の役割について検討を行ってきた。そして、DGK $\alpha$  と DGK $\gamma$  がインスリン分泌促進因子として機能していることを報告した。また、β細胞には DGK $\delta$  も高発現しており、主に核内に存在することを見出した。他の細胞では、核内 DAG が細胞周期を亢進し細胞増殖に働くことや、核内への DGK 過剰蓄積により細胞周期が遅延することが報告されている。

3) 我々は、β細胞での DGK $\delta$  の役割を解明することを目的として、β細胞特異的 DGK $\delta$  欠損マウスを作成した。このマウスは、随時血糖値が低値、血中インスリン量は高値を示したが、単離膵島からのグルコース誘発インスリン分泌には違いは認められなかった。また、このマウスの膵臓では、β細胞の新生あるいは増殖に因ると考えられる小型膵島の増加が観察されたが、大型膵島の増加は認められなかった。代謝需要が高まる妊娠期などでもβ細胞の複製による代償性過形成が観察される。しかし、この場合は大型膵島の増加が認められることから、DGK $\delta$  欠損によるものとは機序が異なると考えられた。

### 2. 研究の目的

1) DGK $\delta$  欠損によるβ細胞量の増加が、β細胞の新生と増殖のどちらに起因するのかを明らかにする。さらに、DGK $\delta$  欠損によるβ細胞量の増加に関与する因子を解析することにより、細胞の分化あるいは増殖を導くシグナル伝達系を明らかにする。

2) 糖尿病モデルマウスでβ細胞の DGK $\delta$  を欠損させると、β細胞量が増加し、糖尿病が改善するかを検証する。

### 3. 研究の方法

1) β細胞特異的 DGK 欠損マウスから摘出した膵臓、単離した膵島、及び DGK $\delta$  ノックダウン (KD) β細胞株 MIN6 を用いて、β細胞量の増加に伴う新生関連因子あるいは増殖関連因子の発現や修飾を、RT-qPCR、ウェスタンブロット、及び免疫細胞染色により解析した。

2) β細胞特異的 DGK 欠損マウスにストレプトゾトシン (STZ) を腹腔内投与することによりβ細胞を部分破壊して高血糖状態とし、その後の血糖値の回復状況を control マウスと比較した。さらに、それぞれのマウスより摘出した膵臓の薄切切片を作製し、免疫組織染色によりβ細胞量の経時変化を観察した。

### 4. 研究成果

1) β細胞特異的 DGK $\delta$  欠損マウスから摘出した膵臓の薄切切片を用いて、免疫組織染色を行った。その結果、このマウスの膵臓で増加が認められる小型膵島において、増殖マーカーである Ki-67 陽性細胞が認められた。また、単離膵島における RT-qPCR により、細胞周期の G2/M 期に主に発現する cyclin B1 の発現の増加が認められた。すなわち、DGK $\delta$  欠損によりβ細胞の増殖が亢進していることが示唆された。さらに、成熟細胞のみに発現が認められる遺伝子である MafA と Urocortin3 の発現を指標として小型膵島の機能的成熟度を評価した。直径 60  $\mu$ m 以下の小型膵島における MafA 及び Urocortin3 の発現を免疫組織染色により解析したところ、control マウスとβ細胞特異的 DGK $\delta$  欠損マウスの間で有意な差は認められなかった。すなわち、DGK 欠損により増加した小型膵島は、十分な機能的成熟度を示すことが示唆された。

2) siRNA 導入により作製した DGK $\delta$  KD MIN6B 細胞を用いて、DGK $\delta$  発現低下により誘発される反応を解析した。その結果、DGK $\delta$  の発現低下により、増殖マーカーである BrdU 取り込みの増加、及び cyclin B1 の発現の増加が認められた。そこで、さらにその機序について解析を行った。β細胞では DGK $\delta$  は核内に局在するため、その機能が低下すると核内に DAG が蓄積することが予想される。そこで、DAG により活性化されるプロテインキナーゼ C (PKC) の関与を検討した。PKC の核内発現量を検討した結果、PKC $\alpha$  が control 細胞に比べて DGK $\delta$  KD MIN6 細胞で増加していることが示された。すなわち、DGK $\delta$  欠損により核内 DAG 量が増加し、PKC $\alpha$  の核移行が促進されることで cyclin B1 発現が増加することが示唆された。また、MIN6B 細胞に G2/M 期へ細胞周期を同調させる nocodazole を処置し、抗 cdk1 抗体で免疫共沈降しウェスタンブロット解析を行った。その結果、cyclin B1 と cdk1 の複合体形成が確認された。すなわち、細胞の G2/M 期において cyclin B1/Cdk1 複合体が形成されていることが示され、DGK 欠損による細胞増殖に cdk1 が関与していることが示唆された。

3) 細胞特異的 DGK $\delta$  欠損マウスへの STZ 投与により、投与 11 日目では、control マウスと同程度の血糖値及び  $\beta$  細胞の脱落が認められた。しかし、投与 60 日目においては、細胞特異的 DGK $\delta$  欠損マウスの随時血糖値は control マウスと比べて有意に低値となり、膵臓内インスリン含量も有意に高値を示した。すなわち、 $\beta$  細胞における DGK $\delta$  発現の低下により、STZ による破壊後の細胞の回復が促進され、インスリン含量及び分泌量が増加して血糖値が改善することが示唆された。

以上より、 $\beta$  細胞における DGK $\delta$  の発現あるいは機能の抑制により、 $\beta$  細胞の増殖が亢進して  $\beta$  細胞量が増加すること、また、その細胞増殖には核内 PKC $\alpha$  及び cyclin B1/Cdk1 が関与すること、また、機能的な小型膵島数が増加することが示唆された。さらに、DGK $\delta$  機能抑制により糖尿病病態を改善できる可能性が示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sawatani Toshiaki, Kaneko Yukiko K., Doutsu Isao, Ogawa Ai, Ishikawa Tomohisa	4. 巻 316
2. 論文標題 TRPV2 channels mediate insulin secretion induced by cell swelling in mouse pancreatic $\beta$ -cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C434 ~ C443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00210.2017	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 Sawatani Toshiaki, Kaneko Yukiko K., Ishikawa Tomohisa	4. 巻 140
2. 論文標題 Dual effect of reduced type I diacylglycerol kinase activity on insulin secretion from MIN6 $\beta$ -cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 178 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.06.001	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 -
1. 著者名 Ishida Hirotake, Saito Shin-ya, Horie Ayaka, Ishikawa Tomohisa	4. 巻 849
2. 論文標題 Alleviation of mechanical stress-induced allodynia by improving blood flow in chronic constriction injury mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 67 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2019.02.002	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 Yamaoka Mami, Terabayashi Takeshi, Nishioka Tomoki, Kaibuchi Kozo, Ishikawa Tomohisa, Ishizaki Toshimasa, Kimura Toshihide	4. 巻 140
2. 論文標題 IRR is involved in glucose-induced endocytosis after insulin secretion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 300 ~ 304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.07.002	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 Ishida Hirotake, Saito Shin-ya, Dohi Naoki, Ishikawa Tomohisa	4. 巻 42
2. 論文標題 Mechanism of Membrane Depolarization Involved in 1A-Adrenoceptor-Mediated Contraction in Rat Tail and Iliac Arteries	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1741 ~ 1745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00473	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 Furukawa Shohei, Yamaguchi Momoka, Ooka Akira, Kikuchi Haruhisa, Ishikawa Tomohisa, Saito Shin-ya	4. 巻 520
2. 論文標題 Differentiation-inducing factor-1 prevents hepatic stellate cell activation through inhibiting GSK3 inactivation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 140 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.117	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 Kimura Toshihide, Yamaoka Mami, Terabayashi Takeshi, Kaibuchi Kozo, Ishikawa Tomohisa, Ishizaki Toshimasa	4. 巻 42
2. 論文標題 GDP-Bound Rab27a Dissociates from the Endocytic Machinery in a Phosphorylation-Dependent Manner after Insulin Secretion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1532 ~ 1537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00242	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 Hayashi Daiki, Tsumagari Ryosuke, Liu Ke, Ueda Shuji, Yamanoue Minoru, Sakane Fumio, Shirai Yasuhito	4. 巻 165
2. 論文標題 Screening of subtype-specific activators and inhibitors for diacylglycerol kinase	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 517 ~ 522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvz008	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 Ishida Hirotake, Saito Shin-ya, Hishinuma Eita, Kitayama Tomoaki, Ishikawa Tomohisa	4. 巻 826
2. 論文標題 Differential contribution of calcium channels to $\alpha_1$ -adrenoceptor-mediated contraction is responsible for diverse responses to cooling between rat tail and iliac arteries	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 9~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2018.02.023	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 Sagara Hiroto, Kanakogi Masaki, Tara Yuki, Ouchi Hitoshi, Kimura Junko, Kaneko Yukiko, Inai Makoto, Asakawa Tomohiro, Ishikawa Tomohisa, Kan Toshiyuki	4. 巻 59
2. 論文標題 Concise synthesis of polymethoxyflavone sudachitin and its derivatives, and biological evaluations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 1816~1818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.03.064	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 Ishida Hirotake, Saito Shin-ya, Ishikawa Tomohisa	4. 巻 838
2. 論文標題 $\alpha_1A$ -Adrenoceptors, but not $\alpha_1B$ - or $\alpha_1D$ -adrenoceptors, contribute to enhanced contractile response to phenylephrine in cooling conditions in the rat tail artery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 120~128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2018.09.004	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 Nakano Tomoyuki, Ogasawara Satoshi, Tanaka Toshiaki, Hozumi Yasukazu, Yamaki Atsumi, Sakane Fumio, Shirai Yasuhito, Nakamura Takuro, Yanaka Miyuki, Yamada Shinji, Kaneko Mika K., Kato Yukinari, Goto Kaoru	4. 巻 37
2. 論文標題 DgMab-6: Antihuman DGK Monoclonal Antibody for Immunocytochemistry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 229~232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2018.0026	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 Ueda Shuji, Iwamoto Eiji, Kato Yoshiki, Shinohara Masakazu, Shirai Yasuhito, Yamanoue Minoru	4. 巻 83
2. 論文標題 Comparative metabolomics of Japanese Black cattle beef and other meats using gas chromatography/mass spectrometry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 137 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1528139	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 Ueda-Wakagi Manabu, Hayashibara Kaori, Nagano Tomoya, Ikeda Masaki, Yuan Sihao, Ueda Shuji, Shirai Yasuhito, Yoshida Ken-ichi, Ashida Hitoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Epigallocatechin gallate induces GLUT4 translocation in skeletal muscle through both PI3K- and AMPK-dependent pathways	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Food & Function	6. 最初と最後の頁 4223 ~ 4233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8fo00807h	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 Hayashi Daiki, Ueda Shuji, Yamanoue Minoru, Ashida Hitoshi, Shirai Yasuhito	4. 巻 82
2. 論文標題 Amelioration of diabetic nephropathy by oral administration of d- $\alpha$ -tocopherol and its mechanisms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 65 ~ 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2017.1411184	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 Yamaki Atsumi, Akiyama Rino, Murakami Chiaki, Takao Saki, Murakami Yuki, Mizuno Satoru, Takahashi Daisuke, Kado Sayaka, Taketomi Akinobu, Shirai Yasuhito, Goto Kaoru, Sakane Fumio	4. 巻 120
2. 論文標題 Diacylglycerol kinase selective inhibitors induce apoptosis and reduce viability of melanoma and several other cancer cell lines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Biochemistry	6. 最初と最後の頁 10043 ~ 10056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcb.28288	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 Takii Miki, Kaneko Yukiko K., Akiyama Kiriko, Aoyagi Yuki, Tara Yuki, Asakawa Tomohiro, Inai Makoto, Kan Toshiyuki, Nemoto Kiyomitsu, Ishikawa Tomohisa	4. 巻 30
2. 論文標題 Insulinotropic and anti-apoptotic effects of nobiletin in INS-1D -cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Functional Foods	6. 最初と最後の頁 8 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jff.2016.12.037	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 Serizawa Izumi, Iwasaki Nozomi, Ishida Hirotake, Saito Shin-ya, Ishikawa Tomohisa	4. 巻 797
2. 論文標題 G-protein coupled estrogen receptor-mediated non-genomic facilitatory effect of estrogen on cooling-induced reduction of skin blood flow in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 26 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2017.01.013	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 Hirotake Ishida, Shin-ya Saito, Eita Hishinuma, Tomohisa Ishikawa	4. 巻 40
2. 論文標題 Differential contribution of nerve-derived noradrenaline to high K+-induced contraction depending on type of artery	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 56 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b16-00590	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 Momoka Yamaguchi, Shin-ya Saito, Ryota Nishiyama, Misuzu Nakamura, Kenichiro Todoroki, Toshimasa Toyo ' oka, Tomohisa Ishikawa	4. 巻 40
2. 論文標題 Caffeine Suppresses the Activation of Hepatic Stellate Cells cAMP-Independently by Antagonizing Adenosine Receptors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 658 ~ 664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b16-00947	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 Hayashi Daiki, Yagi Keiko, Song Chihong, Ueda Shuji, Yamanoue Minoru, Topham Matthew, Suzuki Toshinobu, Saito Naoaki, Emoto Noriaki, Shirai Yasuhito	4. 巻 7
2. 論文標題 Diacylglycerol Kinase alpha is Involved in the Vitamin E-Induced Amelioration of Diabetic Nephropathy in Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-02354-3	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 該当する

1. 著者名 Tomoko Kakehi, Keiko Yagi, Naoaki Saito, Yasuhito Shirai	4. 巻 7
2. 論文標題 Effects of vitamin E and its derivatives on diabetic nephropathy in Rats and identification of diacylglycerol kinase subtype involved in the improvement of diabetic nephropathy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Functional Foods In Health And Disease	6. 最初と最後の頁 816 ~ 832
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計39件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 木村悠希、金子雪子、中山貴寛、石川揚子、松田有加里、青島育美、石川智久
2. 発表標題 マウス膵 細胞におけるDGK 欠損はSTZ誘発糖尿病を改善する
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子雪子、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞機能に対する柑橘類フラボノイドの作用
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多良勇輝、金子雪子、山本萌絵、青柳有紀、秋山季理子、菅敏幸、石川智久
2. 発表標題 ノビレチンはインスリン分泌促進および膵 細胞保護作用により糖尿病を改善させる
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子雪子、澤谷俊明、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞機能の新たなメッセンジャー：その生理と病態
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芹澤 環、金子 雪子、戸倉 広貴、松浦 朋哉、澤谷 俊明、石川 智久
2. 発表標題 DGK 欠損による膵 細胞機能への影響の検討
3. 学会等名 第140回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村俊秀、山岡真美、石崎敏理、石川智久
2. 発表標題 インスリン分泌後のエンドサイトーシス制御機構の解析
3. 学会等名 第140回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子雪子、石川智久
2. 発表標題 新たな視点からの治療を指向した糖尿病研究の新潮流 細胞内脂質シグナリングによる膵 細胞量の制御
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶 萌、金子雪子、多良勇輝、山本萌絵、石川智久
2. 発表標題 Nobiletin は膵 細胞機能障害を抑制することで糖尿病改善効果を示す
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦 朋哉、金子雪子、芹澤 環、澤谷 俊明、白井 康仁、石川 智久
2. 発表標題 膵 細胞1型DGKの糖尿病下での発現と血糖調節への影響の解析
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶 萌、金子雪子、多良勇輝、山本萌絵、青柳有紀、秋山季理子、石川智久
2. 発表標題 柑橘フラボノイドの膵 細胞に対する抗糖尿病効果の解析
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶 萌、金子雪子、多良勇輝、山本萌絵、青柳有紀、石川智久
2. 発表標題 Nobiletin は膵 細胞機能障害を抑制することで糖尿病改善効果を示す
3. 学会等名 静岡実験動物研究会 令和元年度大会 第47回研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohisa Ishikawa, Yukiko Kaneko
2. 発表標題 Diacylglycerol kinase: an intracellular regulator of insulin secretion from pancreatic $\beta$ -cells
3. 学会等名 KKU and University of Shizuoka joint symposium on medical and pharmaceutical sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶萌、金子雪子、山本萌絵、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞機能に対するノビレチンの抗糖尿病活性効果の検討
3. 学会等名 第3回ノビレチン研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子雪子、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞機能に対するノビレチンの抗糖尿病活性効果の検討
3. 学会等名 第3回ノビレチン研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村悠希、金子雪子、石川揚子、中山貴寛、石川智久
2. 発表標題 細胞におけるDGK 機能抑制による細胞増殖および糖尿病病態への効果の解析
3. 学会等名 第60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 澤谷俊明、金子雪子、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞におけるDGK および 機能抑制によるDAG蓄積は細胞内Ca <sup>2+</sup> 濃度に対して二面性を示す
3. 学会等名 第60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 Toshiaki Sawatani, Yukiko Kaneko, Tomohisa Ishikawa
2. 発表標題 DAG accumulation due to type 1 DGK inhibition has contradictory dual effect on Ca <sup>2+</sup> signaling in pancreatic cells
3. 学会等名 American Diabetes Association 78th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukiko Y Kaneko, Misaki Sano, Ami Morioka, Masato Nojiri, Nahoko Kasahara, Tomohisa Ishikawa
2. 発表標題 Modulation of DDAH/ADMA/NOS pathway in pancreatic $\beta$ -cells under diabetic condition.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiaki Sawatani, Yukiko Kaneko, Isao Doutsu, Ai Ogawa, Tomohisa Ishikawa
2. 発表標題 TRPV2 channels mediate cell swelling-induced insulin secretion in mouse pancreatic cells.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤谷俊明、金子雪子、石川智久
2. 発表標題 膵細胞においてI型ジアシルグリセロールキナーゼ機能低下はインスリン分泌を二面性に制御する
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 八木雄也、金子雪子、鴨志田ありさ、石川智久
2. 発表標題 膵細胞におけるメラトニンシグナリング関連分子の発現および機能解析
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本萌絵、金子雪子、多良勇輝、青柳有紀、秋山季理子、菅敏幸、石川智久
2. 発表標題 植物ポリフェノールの膵細胞機能に対する効果の解析
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田有加里、金子雪子、木村悠希、石川揚子、中山貴寛、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞におけるDGK 機能抑制による糖尿病病態改善効果とそのメカニズムの解析
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Tara, Yukiko Kaneko, Yuki Aoyagi, Megumi Kaji, Kiriko Akiyama, Toshiyuki Kan, Tomohisa Ishikawa
2. 発表標題 Effects of citrus flavonoids on pancreatic $\beta$ -cell function
3. 学会等名 The 4th International Conference on Pharma and Food (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiaki Sawatani, Yukiko Kaneko, Tomohisa Ishikawa
2. 発表標題 Diacylglycerol accumulation due to type-1 diacylglycerol kinase dysfunction has a dual response on insulin secretion in pancreatic $\beta$ -cells
3. 学会等名 The 4th International Conference on Pharma and Food (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Kimura, Yukiko Kaneko, Taiji Sato, Chihiro Ishiwatari, Yoko Ishikawa, Yukari Matsuda, Tomohisa Ishikawa
2. 発表標題 DGK deficiency in mouse pancreatic $\beta$ -cells improves STZ-induced hyperglycemia
3. 学会等名 The 4th International Conference on Pharma and Food
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村悠希、金子雪子、中山貴寛、石川揚子、松田有加里、青島育美、石川智久
2. 発表標題 マウス膵 細胞におけるDGK 欠損はSTZ誘発糖尿病を改善する
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金子雪子、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞機能に対する柑橘類フラボノイドの作用
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤谷俊明、金子雪子、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞における細胞膨張誘発インスリン分泌反応にはTRPV2活性化が関与する
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐野実咲、金子雪子、森岡亜望、石川智久
2. 発表標題 糖尿病下における内因性NOS阻害物質の蓄積は膵 細胞障害を亢進させる
3. 学会等名 第136回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 澤谷俊明、金子雪子、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞TRPV2活性化は細胞膨張誘発インスリン分泌反応に関与する
3. 学会等名 第136回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澤谷俊明、金子雪子、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞において細胞膨張によるTRPV2活性化はインスリン分泌反応を惹起する
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澤谷俊明、金子雪子、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞におけるDGK および 機能抑制は細胞内Ca <sup>2+</sup> 濃度に対して二面的作用を示す
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石川揚子、金子雪子、中山貴寛、木村悠希、石川智久
2. 発表標題 Diacylglycerol kinase deficiency in mice pancreatic $\beta$ -cells leads to improvement of streptozotocin-induced diabetes
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石川智久、森岡亜望、佐野実咲、金子雪子
2. 発表標題 膵 細胞におけるNO産生調節系と2型糖尿病病態との関係
3. 学会等名 生理学研究所 研究会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshiaki Sawatani, Yukiko Kaneko, Tomohisa Ishikawa
2. 発表標題 Inhibition of Type I DGK leads to a dual response on Ca <sup>2+</sup> signaling in pancreatic $\beta$ -cells
3. 学会等名 International Symposium on Calcium Binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鴨志田ありさ、金子雪子、八木雄也、中村哲、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞概日リズム形成に関わる分子の発現および機能解析
3. 学会等名 第138回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青柳有紀、金子雪子、秋山季里子、多良勇輝、山本萌絵、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞における柑橘果皮抽出成分ノビレチンの抗糖尿病効果の解析
3. 学会等名 第138回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐野実咲、金子雪子、森岡亜望、石川智久
2. 発表標題 糖尿病下における細胞内ADMAの蓄積はNOによる腭 細胞保護作用を減弱させる
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
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
研究分担者	金子 雪子 (Kaneko Yukiko)  (00381038)	静岡県立大学・薬学部・講師  (23803)	
研究分担者	白井 康仁 (Shirai Yasuhito)  (60263399)	神戸大学・農学研究科・教授  (14501)	