

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08474

研究課題名(和文) インスリンとインクレチンの同時分泌メカニズムの解明と創薬応用への意義

研究課題名(英文) Elucidation of simultaneous secretion mechanism of insulin and incretin and its significance for drug discovery application

研究代表者

原島 伸一 (Harashima, Shinichi)

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：80444793

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：スフィンゴシンキナーゼ1-インターアクティングタンパク質(SKIP)は膵臓β細胞と腸管のK細胞およびL細胞に発現しており、SKIP欠損マウス(SKIP^{-/-})では、胃抑制ポリペプチド(GIP)、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)およびインスリンの分泌が野生型マウスに比べて有意に増加し、血糖値が低下することを証明した。SKIPはインスリンとインクレチン分泌の二重の制御因子であり、SKIPの作用を阻害することは、代謝機能障害を伴う2型糖尿病の治療のための新たな選択肢となる可能性がある。現在、薬剤となり得る小分子の検討を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病の病態には、グルコース応答性インスリン分泌の低下とインクレチン効果の減弱が関与しているとされている。そのことから、糖尿病の薬物治療では、インスリン分泌を促す治療やインクレチン分泌を促す治療が主に選択される。とくに、日本人を含めたアジア人は、インスリン分泌の低下とインクレチン作用の減弱を補う治療が効果があり、インスリン分泌とインクレチン分泌を促す同時に促す治療は2型糖尿病の理想的な治療と言える。最近では、注射薬であるが、基礎インスリンとGLP-1受容体作動薬の配合注で治療が実践されている。SKIPがその治療選択の一つになる可能性が本研究で示され、その意義は大きいと考えている。

研究成果の概要(英文)：Sphingosine kinase 1 interacting protein (SKIP) is expressed in pancreatic β cells, and intestinal K⁺ and L⁺ cells. Secretion of GIP and GLP-1 as well as insulin are significantly increased, and blood glucose levels are decreased in SKIP deficient (SKIP^{-/-}) mice compared with those in wild type mice. Plasma triglyceride, LDL cholesterol, and proinflammatory cytokines in adipose tissues, livers, and intestines were significantly decreased in SKIP^{-/-} mice. In summary, depletion of SKIP ameliorates glucose tolerance by enhancing secretion of insulin and incretins, improves lipid metabolism, and reduces basal inflammation levels. Thus, inhibition of SKIP action may emerge as a new option for treatment of type 2 diabetes mellitus with metabolic dysfunction.

研究分野：代謝学

キーワード：インスリン分泌 インクレチン分泌 炎症 肥満

様式 C-19、F-19-1、Z-19(共通)

1. 研究開始当初の背景

2 型糖尿病はグルコース応答性インスリン分泌不全を主因とする高血糖症候群である。インスリンは膵細胞から、 K_{ATP} チャネル依存性でインスリン分泌の必須経路である惹起経路と、インクレチンが最大の刺激となる増幅経路を介して分泌される。申請者らは、膵細胞に特異的に発現する分子を探索する過程で、SKIP 分子を発見した。SKIP は、膵細胞(インスリン陽性)に高発現し、SKIP 欠損マウスではグルコース応答性インスリン分泌を増強することを世界で初めて報告した(Wang et al Sci Rep 2017)。しかし、2 型糖尿病のグルコース応答性低下の原因は不明で、その解明は長年の課題となっている。

2. 研究の目的

SKIP が 2 型糖尿病はグルコース応答性インスリン分泌の低下に関与しているのか明らかにする。また、SKIP の作用を調整することが、グルコース応答性インスリン分泌とインクレチン分泌を同時に促し、低血糖をきたさない理想的な薬剤となり得るか検討する。

3. 研究の方法: 以下のステップと方法で研究を進めた。

ステップ 1: SKIP ノックアウトマウスから膵細胞を単離し、同分子のインスリンとインクレチン分泌を促す機序、同分子の発現調節の解明を行い、同分子が創薬の候補になり得るか検証する。
ステップ 2: SKIP 阻害薬に結びつく候補化合物の同定と合成を、京都大学薬学部との共同研究や、ケミカルライブラリーを用いたケミカルスクリーニングを活用して行う。
ステップ 3: SKIP 阻害薬候補物質の効果検証を、糖尿病および肥満動物モデルを用いて行う。

4. 研究成果 * 文中の図番号は、論文の図番号と同じである (FASEB J. 2019 May;33(5):6239-6253)

(1) SKIP は腸管内分泌系の K 細胞と L 細胞に発現する

SKIP が膵臓の細胞だけでなく、腸管内分泌の K 細胞や L 細胞にも発現していることを発見した。腸管内分泌 K 細胞と L 細胞をそれぞれ可視化する目的で、GIPgfp/+マウスとGcggfp/+マウスを作製した。フローサイトメトリーにより、GFP 陽性細胞と GFP 陰性細胞を分離・回収したところ、GIPgfp/+マウスおよびGcggfp/+マウスの陰性細胞と比較して、GFP 陽性細胞ではプロ GIP およびプログルカゴンの mRNA 発現が強く発現しており、フローサイトメトリーによる K 細胞および L 細胞の精製が成功したことが示された(図 1A)。マイクロアレイ解析の結果、GIPgfp/+マウスおよびGcggfp/+マウスの GFP 陽性細胞では、SKIP の mRNA レベルが GFP 陰性細胞に比べて高発現していた(それぞれ 15.82 倍、3.48 倍)。また、GIPgfp/+およびGcggfp/+マウスの上部小腸および大腸における SKIP mRNA の発現量は、GFP 陽性細胞では GFP 陰性細胞に比べてそれぞれ 8.5 倍、2.1 倍と有意に高かった(図 1A)。次に、SKIP-/-マウスを用いて、K-および L-細胞に SKIP が発現しているかどうかを確認した。SKIP-/-マウスでは、小腸の上部と下部、大腸で SKIP の発現が約 80%減少していることがわかった(図 1B)。SKIP-/-マウスを免疫組織化学的に染色すると、mCherry と GIP(図 1C)または GLP-1(図 1D)が腸の同じ細胞にほぼ完全に共発現しており、SKIP が K 細胞と L 細胞の両方に発現していることがわかった。これは、SKIP が K 細胞と L 細胞の両方で発現していることを示している。このことは、SKIP が全身のグルコースのホメオスタシスに寄与するだけでなく、他の有益な代謝作用を持つ可能性を示唆していた。

(2) SKIP-/-マウスは体重が増加する

標準飼料を与えた SKIP-/-マウスは、6 週齢以降、体重が WT マウスに比べて有意に増加した(図 1E)。食物摂取量は両群間で差がなかった(図 1F)。SKIP-/-マウスの体温は、WT マウスに比べて有意に低かった(図 1G)。CT スキャンでは、SKIP-/-マウスの皮下脂肪量、内臓脂肪量、全身脂肪量が、WT マウスに比べて有意に増加していた(図 1H)。また、SKIP-/-マウスの副睾丸、腎周囲、腸間膜の脂肪組織の重量も、WT マウスに比べて顕著に増加していた(図 1I)。体重増加のメカニズムを調べるために、エネルギー代謝を評価した。SKIP-/-マウスでは、WT マウスと比較して、脂肪酸化量が有意に増加し(図 1J)、エネルギー消費量が減少した(図 1K)。また、運動能力には大きな変化は見られなかった(図 1L)。ウェスタンブロット解析の結果、脂肪組織に SKIP は検出されなかった。

(3) SKIP-/-マウスではインスリンとインクレチンの分泌が亢進している

次に、SKIP を欠損したマウスが耐糖能に影響を与えるかを調べた。経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)において、SKIP-/-マウスの血糖値は、15 分、30 分ともに WT マウスよりも低かった(図 2A)。また、SKIP-/-マウスでは、グルコースの曲線下面積(AUC)が、WT マウスに比べて約 20%減少した。15 分後の血漿インスリン濃度(図 2B)は、WT マウスに比べて SKIP-/-マウスは有意に高かった。また、SKIP-/-マウスでは、WT マウスと比較して、15 分および 30 分後の総 GIP 量(図 2C)および 15 分後の総 GLP-1 量(図 2D)が増加していた。また、SKIP-/-マウスの AUC-insulin(図 2B)、AUC-GIP(図 2C)、AUC-GLP-1(30 分)(図 2D)は、WT マウスと比較して、それぞれ約 1.3 倍、1.5 倍、1.3 倍に増加した。また、グルコース、インスリン、GIP、GLP-1 のベースラインからの変化も一貫していた。雌マウスでも同様の傾向が見られた。0.5U/kg のヒトインスリンに反応したときの血糖値は、WT マウスと SKIP-/-マウスで同様であった(図 2E)。以上の結果から、SKIP を欠損させると、WT マウスと比較して、インスリン抵抗性の変化を伴わずに、インスリンとインクレチンの両方の分泌が増加し、耐糖能が向上することがわかった。

(4) SKIP-/-マウスの代謝パラメータの変化

空腹時血糖値(図 3A)、自由摂取時血糖値(図 3B)および空腹時血漿インスリン値(図 3C)は、WT マ

ウスと SKIP-/-マウスの間で差がなかった。SKIP-/-マウスでは、空腹時血糖値、VLDL-Cho、LDL-Cho が WT マウスに比べて著しく低下したが、HDL-Cho や NEFA には大きな変化は見られなかった (Table1)。また、WT マウスと SKIP-/-マウスの肝臓の脂質合成に関わる遺伝子の発現レベルを評価した。ステロール制御エレメント結合タンパク質-1c、アセチル-CoA 合成酵素、アセチル-CoA カルボキシラーゼ、脂肪酸合成酵素、ステアロイル-CoA デサチュラーゼ・アデノシン 1 の mRNA レベルは、WT と SKIP-/-マウスの間で差がなかった。ヒドロキシメチルグルタリル-CoA 合成酵素の mRNA レベルは、WT マウスに比べて SKIP-/-マウスでは有意に低下していた。血漿中のレプチン (図 3D) およびアディポネクチン (図 3E) は、WT マウスに比べて SKIP-/-マウスで有意に増加した。肝重量 (図 3F) と肝 Tg 含量 (図 3G) は、WT マウスと SKIP-/-マウスの間で違いはなかった。肝臓の組織像も、脂肪肝を認めなかった 2 匹のマウスの間で違いはなかった (図 3H)。心拍数 (図 3I) と血圧 (図 3J) は、WT と SKIP-/-マウスの間で有意な変化は見られなかった。

(5) SKIP-/-マウスではベーサル炎症レベルが低下している

肥満は、慢性的な低悪性度の全身性炎症の状態として特徴づけられる。脂肪組織が膨張すると、アディポサイトカインやアディポカインが産生され、これが慢性低級炎症の引き金となって、脂肪肝や耐糖能異常などの肥満関連疾患を誘発する可能性がある。また、多くの研究で、肥満度と炎症マーカーの間に正の相関関係があることが示されている。SKIP-/-マウスは体重増加があることから、SKIP の炎症への関与に注目した。SKIP-/-マウスの肝臓では、炎症性サイトカインである IL-1 と IL-6 の mRNA レベルが WT マウスに比べて有意に低下していた (図 3K)。一方、TNF- α の mRNA レベルは、これら 2 つのマウス間で差がなかった。SKIP-/-マウスの脂肪組織では、IL-1 と IL-6 の mRNA レベルが WT マウスに比べて有意に低下していた (図 3L)。同時に、抗炎症性サイトカインである IL-10 とアディポネクチンの mRNA レベルは、WT マウスと比較して SKIP-/-マウスでは増加していた (図 3L)。マクロファージ浸潤マーカーの mRNA レベルは、2 群間で同程度であった (図 3M)。さらに、SKIP-/-マウスは、WT マウスと比較して、十二指腸 (図 3N) と大腸 (図 3O) の両方で、IL-1 と IL-6 の mRNA レベルが有意に減少し、IL-10 の mRNA レベルが増加した。Sphk1 を欠損させると、炎症性分子が減少し、抗炎症性分子が増加することが報告されているが、SKIP-/-マウスモデルでは、肝臓や脂肪組織における Sphk1 mRNA の発現レベルや血清 Sphk 活性のいずれも、WT マウスのそれと比較して差がなかった。

(6) GIP は脂肪の蓄積と体重増加に必須である

GIP は SKIP2/2 マウスの脂肪蓄積と体重増加に不可欠である。SKIP2/2 マウスの体重変化を考慮して、GIP が SKIP2/2 マウスの表現型に寄与しているのではないかと仮説を立てた。WT マウスと SKIP2/2 マウス間で観察された体重の違いは、再現性があった (図 4A)。SKIP2/2GIPgfp/gfp マウスの体重増加は SKIP2/2 マウスよりも少なく、WT マウスおよび GIPgfp/gfp マウスと同程度であった (図 4A)。食物摂取量は明期と暗期の両方で記録したが、4 つのグループ間で変化はなかった (Fig.4B)。脂肪組織の各部位の重量 (図 4C) と脂肪細胞の大きさ (図 4D) は、体重の変化と一致していた。SKIP2/2 マウスでは、脂肪組織の重量と脂肪細胞の大きさの両方が増加したが、他の 3 群では差がなかった。SKIP2/2 GIPgfp/gfp マウスの脂肪酸化量 (図 4E) とエネルギー消費量 (図 4F) は、WT マウスとほぼ同じレベルにまで回復した。GIPgfp/gfp マウスと SKIP2/2GIPgfp/gfp マウスの間には有意な差はなかった。運動量はこれら 4 つのグループ間で差がなかった (Fig. 4G)。

(7) GIP は SKIP-/-マウスの耐糖能および脂質プロファイルの改善には寄与しない

GIPgfp/gfp マウスは WT マウスと比較して OGTT 時の血糖値が有意に上昇したが、SKIP を枯渇させると、SKIP-/-GIPgfp/gfp マウスでは 30 分後の血糖値が低下し、AUC-glucose も低下した (図 5A)。GIPgfp/gfp では血漿中のインスリン濃度が WT マウスに比べて著しく低下したが、SKIP を欠損させると、SKIP-/-GIPgfp/gfp マウスでは血漿中のインスリン濃度と AUC-インスリンが上昇した (図 5B)。GIP の分泌量は、SKIP-/-マウスでは有意に増加したが、GIPgfp/gfp マウスおよび SKIP-/-GIPgfp/gfp マウスでは消失した (図 5C)。SKIP の枯渇による GLP-1 分泌の亢進は、SKIP-/-GIPgfp/gfp マウスでは維持されていた (図 5D)。グルコース、インスリン、GIP、GLP-1 のベースラインからの変化も一致していた。インスリン耐性試験 (ITT) では、4 群間でインスリン感受性に有意な差は見られなかった (図 5E)。レプチンおよびアディポネクチンの空腹時血漿レベルの上昇は、SKIP-/-GIPgfp/gfp マウスでは WT マウスおよび GIPgfp/gfp マウスのレベルにまで回復した (図 5F、G)。SKIP-/-GIPgfp/gfp マウスでは、Tg および LDL-Cho の空腹時血漿レベルは、WT マウスおよび GIPgfp/gfp マウスに比べて低下していた (図 5H、I)。

(8) SKIP-/-マウスにおけるベーサルレベルの炎症の抑制に GIP が寄与する

近年、炎症における GIP/GIP 受容体シグナルの役割が報告されている。しかし、高脂肪食ではなく通常の食事の下で、GIP とベーサルレベルの炎症との直接的な関係を示した研究はない。ここでは、SKIP-/-マウスのベーサルレベルの炎症における GIP の役割を調べた。興味深いことに、肝臓における SKIP の欠損による炎症性サイトカイン IL-6 の抑制は、SKIP-/-GIPgfp/gfp マウスでは、WT マウスおよび GIPgfp/gfp マウスのレベルにまで回復した (Fig.6A) 脂肪組織における IL-1 および IL-6 の抑制、アディポネクチンおよび抗炎症性サイトカイン IL-10 の上昇は、SKIP-/-GIPgfp/gfp マウスでは WT マウスおよび GIPgfp/gfp マウスのレベルにまで回復した (Fig.6B)。マクロファージのマーカーに変化はなかった (Fig.6C)。十二指腸と大腸では、SKIP の欠損による IL-1 と IL-6 の抑制と IL-10 の上昇が、SKIP-/-GIPgfp/gfp マウスでは WT マウスと GIPgfp/gfp マウスのレベルにまで回復した (図 6D、E)。IL-6 mRNA の発現の変化と同様に、SKIP の枯渇による血漿中の IL-6 レベルの低下は、WT マウスと GIPgfp/gfp マウスのレベルにまで回復した (図 6F)。血漿中の TNF- α 濃度は 4 群間で変化しなかった (図 6G)。

(9) SKIP-/-マウスの耐糖能と脂質プロファイルの改善に GLP-1 が寄与している

SKIP-/-マウスにおける GLP-1 の役割を明らかにするために、GLP-1 受容体のアンタゴニストである

Exendin-(9-39)を9週齢からアズレットのミニオスモティック皮下ポンプを用いて4週間投与した。Exendin-(9-39)の投与は、WTマウスおよびSKIP-/-マウスの体重および摂餌量に影響を及ぼさなかった(図7A, B)。しかし、Exendin-(9-39)を投与したWTマウスおよびSKIP-/-マウスでは、投与の最初の週および最後の週のアドリブ血糖値が、コントロールを投与したWTマウスおよびSKIP-/-マウスと比較して有意に高かった(図7C)。6g/kgのブドウ糖を経口投与した後、Exendin-(9-39)の投与は、WTマウスの耐糖能に影響を与えなかったが、30分間の耐糖能に対するSKIP欠損の影響は完全に消失した(図7D)。Exendin-(9-39)の投与は、WTマウスではGLP-1の分泌を促進したが、SKIP-/-マウスではより促進された(図7E)。この効果は、Exendin-(9-39)がGLP-1のインクレチン効果に拮抗することによってもたらされたものである。グルコースとGLP-1のベースラインからの変化も一致していた。GLP-1の作用がExendin-(9-39)によって阻害されたことから、GLP-1は抗炎症作用も有することから、炎症に関与する遺伝子発現レベルを調べた。肝臓におけるSKIP欠損によるIL-1、IL-6、TNF- α の抑制は、Exendin-(9-39)の投与では影響を受けなかった(図7F)。一方、脂肪組織におけるSKIP欠損によるIL-1の抑制、アディポネクチンおよびIL-10の上昇は、Exendin-(9-39)の投与によりキャンセルされた(図7G)。TgおよびLDL-Choの空腹時血漿レベルは、WTマウスではExendin-(9-39)の投与によって影響を受けなかった(図7H, I)。しかし、SKIP-/-マウスでは、Exendin-(9-39)の投与により、TgとLDL-ChoのレベルがWTマウスのレベルに戻った。

<研究成果のまとめ>

2型糖尿病の治療では、インスリン分泌を促進し、インスリン抵抗性を改善して血糖コントロールを向上させることが重要とされている。さらに、糖尿病合併症を予防するためには、脂質プロファイルや血圧の管理も不可欠である。したがって、インスリン分泌促進とインクレチン分泌促進を同時に行い、脂質代謝の調節を伴う治療法は、血糖コントロールと糖尿病合併症の予防のための理想的な治療法であると考えられる。今回の研究と我々の過去の研究では、SKIPの欠損がインスリンとインクレチンの分泌を促進するメカニズムを明らかにすることができなかったため、SKIPがこれらのホルモンの分泌をどのように制御しているかを理解するだけでなく、SKIPを利用した治療法の分子基盤を提供するために、さらなる研究が必要である。さらに、全身のSKIPノックアウトマウスを用いた今回の研究では、SKIPの機能が他の組織や細胞タイプに関与している可能性を排除できなかったが、組織特異的なSKIP-/-マウスを用いれば、この点が明らかになるかもしれない。

以上をまとめると、SKIPを欠損させると、インスリン分泌とインクレチン分泌の両方が促進されることがわかった。SKIP-/-マウスは、体重がわずかに増加し、空腹時血漿Tg、VLDL-Cho、LDL-Choレベルが上昇し、肝臓、脂肪組織、腸の基礎炎症レベルが有意に低下し、結果的に代謝的に健康な状態になった。このように、SKIPの作用を阻害することは、代謝機能障害を伴う2型糖尿病の治療の新たな選択肢として浮上する可能性がある。

<研究の進展と今後の展望>

上記の研究成果をさらに進展させるため、SKIP遺伝子を調節できる分子設計が必要である。SKIPを遺伝子レベルで欠損させることができれば、膵細胞においてはグルコース応答性インスリン分泌を促進させることができ、腸管K細胞やL細胞においては、それぞれGIP分泌やGLP-1分泌を促進させることができる。さらに、ディスカッションでも述べたように、SKIP欠損によってもたらされるグルコース応答性インスリン分泌やGIPとGLP-1のインクレチン分泌の増強がどうして起こるのか、その分子メカニズムは明らかでない。そこで、細胞レベルにおいてSKIP遺伝子の発現を調整できるよう、遺伝子編集の技術を用いてベクターを作成した(図8・図9)。

図8

Knock-in of SKIP in rat insulinoma cells with genome editing

- Establishment of gRNA/Cas9 expressing vector

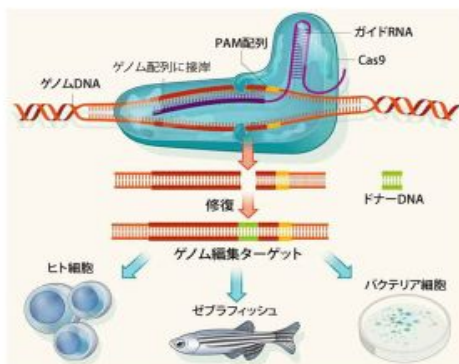
- Establishment of donor DNA



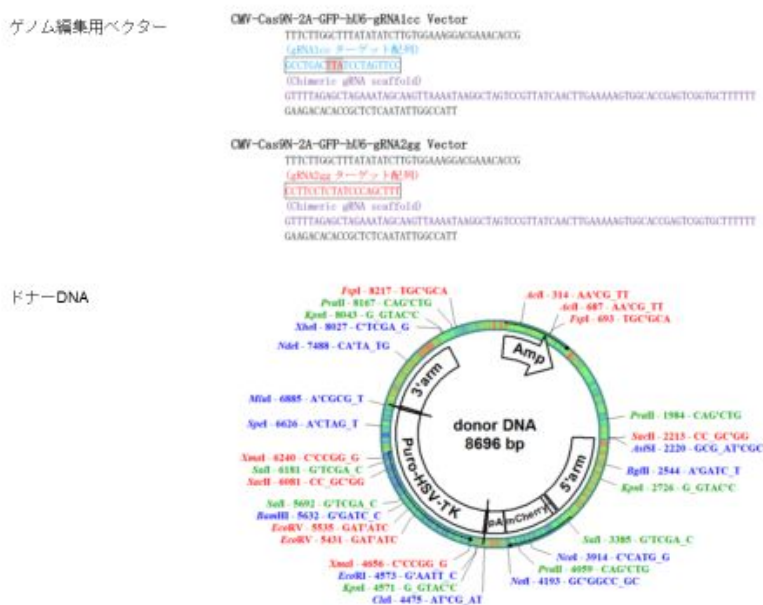
- Transfection into INS-1D cells

- Transfection into MIN-6 cells

- Lead discovery
LOPAC® NPDepo
- Immunoprecipitation



Vectorの構造



研究開始当初、ベクターのデザインが複数候補あり、どのデザインが合成可能で、どの程度 SKIP の発現抑制が認められるか、基本的実験に時間を要した。とくに、SKIP 分子を 90%以上抑制できるベクター候補の絞り込みに時間を要した。

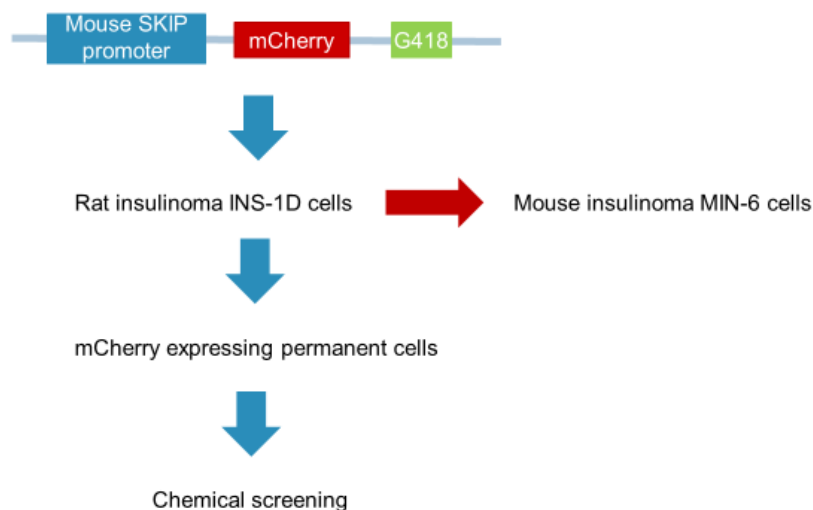
しかし、現在、デザインだけでなく、研究年度内で SKIP 分子を効率よく抑制できるベクターの作成に成功し、本ベクターが、インスリン分泌細胞株である INS-1D 細胞や MIN-6 細胞において SKIP の発現が低下し、代わりに mCherry を発現することを確認できている。また、実際に、両細胞株において、インスリン分泌が 1.5 ~ 2.0 倍程度上昇することが、予備的研究により実証できている。

今後は、遺伝子編集技術によって作成された本ベクターを用いて、下記を目指している。

- 1) MIN-6 細胞および INS-1D 細胞において、SKIP のインスリン分泌を調整するメカニズムを明らかにする。
- 2) 1)により SKIP と相互作用する分子を同定することで、SKIP の発現を調整する、あるいは、作用を制御する薬剤候補をさらに詳細に同定し、ケミカルスクリーニングを行っていく。ケミカルスクリーニングの分子数が限られているため、より広いライブラリーを有する研究機関との共同研究も必要となっている。

上記の目的を達成するために、現在、よりよい細胞株の作成を続けている(図 11)。

Regulation of SKIP transcription



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Jambaljav B, Tanaka D, Nagashima K, Harashima SI, Harada N, Harada T, Fujiwara Y, Wang Y, Liu Y, Tabara Y, Matsuda F, Koizumi A, Inagaki N.	4. 巻 135
2. 論文標題 Whole-exome sequencing in a Japanese family with highly aggregated diabetes identifies a candidate susceptibility mutation in ADAMTSL3.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Res Clin Prac	6. 最初と最後の頁 143-149
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.diabres.2017.11.012.	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 Liu Yanyan, Harashima Shin Ichi, Wang Yu, Suzuki Kazuyo, Tokumoto Shinsuke, Usui Ryota, Tatsuoka Hisato, Tanaka Daisuke, Yabe Daisuke, Harada Norio, Hayashi Yoshitaka, Inagaki Nobuya	4. 巻 33
2. 論文標題 Sphingosine kinase 1-interacting protein is a dual regulator of insulin and incretin secretion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 6239 ~ 6253
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.201801783RR	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Liu Y, Harashima S, Yabe D, Inagaki N.
2. 発表標題 Sphingosine kinase 1-interacting protein is a dual regulator of insulin and incretin secretion
3. 学会等名 Asian Islet Biology & Incretin Symposium 2019（国際学会）
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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