

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：14501

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(A））

研究期間：2019～2021

課題番号：18KK0438

研究課題名（和文）ヒト膵細胞における2型糖尿病感受性遺伝子の機能解析

研究課題名（英文）Functional analysis of type 2 diabetes susceptibility genes in human pancreatic beta cells

研究代表者

浅原 俊一郎（Asahara, Shunichiro）

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00570342

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,000,000円

渡航期間： 6ヶ月

研究成果の概要（和文）：代表者はこれまでの研究で、2型糖尿病感受性遺伝子Kcnq1の変異がnon-codingRNA Kcnq1ot1発現低下を介して膵細胞量減少に働くことをマウスの実験で明らかにした。本研究計画ではヒトiPS細胞ならびにヒト膵島を用いて同様の結果が認められるかを検証した。ヒトiPS細胞を膵内分泌細胞に分化誘導したところ、Kcnq1ot1発現は亢進したが、KCNQ1 SNPのマイナーアレルではKCNQ1OT1発現が低下することが解明された。また、ヒト膵島においてもKCNQ1OT1は発現していることが遺伝子発現解析により明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人は肥満が少ないにもかかわらず糖尿病患者が欧米並みに多い。これは膵細胞が脆弱であることが原因とされている。その原因遺伝子として重要と考えられるのがKCNQ1遺伝子である。KCNQ1遺伝子に特有の変異があるとインスリン分泌低下が見られるが、その機序は明らかではなかった。今回の代表者の研究成果により、KCNQ1遺伝子変異はKCNQ1OT1発現低下を介して糖尿病を発症させる可能性が示唆された。今後、KCNQ1OT1発現が2型糖尿病の治療や早期診断などの実臨床に応用されることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In a previous study, the applicant showed in mice that mutations in the type 2 diabetes susceptibility gene Kcnq1 act to decrease pancreatic β -cell volume via down-regulation of a non-coding RNA called 'Kcnq1ot1'. In this study, we examined whether similar results were observed using human iPS cells and human pancreatic islets. When human iPS cells were induced to differentiate into pancreatic endocrine cells, Kcnq1ot1 expression was upregulated, but KCNQ1OT1 expression was downregulated in minor alleles of the KCNQ1 SNP. KCNQ1OT1 is also expressed in human islets, but the frequency of minor alleles of the KCNQ1 SNP is significantly lower in Westerners than in Japanese, so a comparative study was not possible.

研究分野：代謝・内分泌学

キーワード：膵細胞 2型糖尿病 エピジェネティクス

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

代表者は、日本人に特に重要と思われる2型糖尿病感受性遺伝子であるKCNQ1およびEIF2AK4による膵β細胞不全発症機序をこれまでに明らかにしてきた (PNAS, 2015; JCI Insight, 2020)。しかしながら、これまでの検討はマウスを用いた結果であり、実際にヒトでも同様の機序が起きているかはわかっていない。そこで、ヒトiPS細胞を分化させることによってインスリン陽性細胞(膵β細胞)を作成し、KCNQ1やEIF2AK4の変異が膵β細胞のviabilityや増殖能にどのような影響を及ぼしているかについての検討を行うこととした。これまでの検討において、計11クローンのヒトiPS細胞株においてKCNQ1とEIF2AK4のSNPをgenotypingしたところ、それぞれ約1/3 (KCNQ1: 3クローン、EIF2AK4: 4クローン)のiPS細胞株においてリスクアリルが確認された。分化誘導法は複数の既報を参考にして、独自の方法により行った。その結果、膵組織への分化を確認し、またクロモグラニンA染色陽性ならびにグルカゴン染色陽性を認めたことから、膵内分泌細胞への分化誘導は成功したものと考えている。膵内分泌細胞の状態でのKCNQ1リスクアリル別に遺伝子発現を検討した結果、リスクアリル有の細胞株ではnon-coding RNA 'KCNQ1OT1'の発現が有意に低下していることが明らかとなった。これは、遺伝子組換えマウスの実験で得られた結果と一致するものであり、代表者の仮説を実証するものと考えている。

現在までにヒトiPS細胞を膵内分泌細胞まで分化誘導することはできているものの、近年ヒトiPS細胞由来のインスリン陽性細胞とヒト膵島に含まれる膵細胞では遺伝子発現形式が異なっていることが報告されている。そうした点を考慮すると、糖尿病研究においてはヒト膵島を用いた解析を実施することが強く求められていると考えられる。特に、近年膵細胞不全における最も重要な因子と考えられている「脱分化」と2型糖尿病感受性遺伝子の関連については、個体における病態モデルでなければ観察することも難しいことから、培養細胞での再現には限界がある。また欧米ではヒト膵島を研究サンプルとして用いることが多いが、わが国では倫理上困難であり、現在膵細胞研究では欧米に大きく差をつけられている。

2. 研究の目的

本邦ではこれまで遺伝子組み換えマウスや培養細胞を用いた膵細胞研究が一般的であり、最近になってヒトiPS細胞を分化誘導させたインスリン分泌細胞も使われるようになってきた。しかしながら、ヒト膵島を用いて膵細胞研究を行っている欧米との差は歴然であり、実際の2型糖尿病における膵細胞不全の病態機序解明に至るためには、今後ヒト膵島サンプルが必須であることは論を待たない。特に代表者が取り組んできた2型糖尿病感受性遺伝子はヒトから同定された遺伝子であり、マウスで得られた分子機序と同一であるかどうかは不明である。そこで、ヒト膵島を用いてKCNQ1やEIF2AK4といった2型糖尿病感受性遺伝子の糖尿病発症機序を解明することが本研究計画の目的である。日本国内ではヒト膵島を用いた研究は困難であるが、欧米では比較的ヒト膵島が入手しやすい状況であり、研究実施は可能である。また、本国際共同研究の共同研究者であるDomenico Accili博士は、米国コロンビア大学に研究室を構えておりコロンビア大学病院との共同研究によってヒト膵島を定期的に入手できる状況にある。このような点から、代表者は米国コロンビア大学のAccili博士の研究室に渡航し、同研究室においてヒト膵島を用いた研究に取り組むこととした。また将来的には、日本国内で常時ヒト膵島研究が行えるような状況になることが望ましく、ヒト膵島供給先との関係構築も目的の一つである。

3 . 研究の方法

細胞培養

ヒト iPS 細胞株を、StemFit Ak02 培養液(味の素)を用い、Laminin コーティングプレート上で 37 °C、5%CO₂ の条件下で培養した。

分化誘導

膵発生の段階に沿った既報の分化誘導法をもとに、胚体内胚葉(Stage1)、原始腸管(Stage2)、後方前腸(Stage3)、膵芽(Stage4)、膵内分泌前駆細胞(Stage5-1)、膵内分泌細胞(Stage5-2)と段階的に分化誘導を行った。

Stage1 : ヒト iPS 細胞をシングルセルにした後、マトリゲルでコーティングした 24 well プレートに 1.9×10^5 cells/well 播種し、2% GFR-B27(Thermo Fisher Scientific)、50U/mL penicillin/ streptomycin (P/S, Thermo Fisher Scientific) 、 100ng/mL ActivinA(PeproTech)、3 μ M CHIR99021(Wako)、10 μ M Y-27632(Wako)を添加した RPMI1640 培養液(Sigma-Aldrich)で 1 日培養した。次の 2 日間は、2% GFR-B27、50U/mL P/S、100ng/mL ActivinA を添加した RPMI1640 培養液で培養した。

Stage 2 : 1% GFR-B27、100U/mL P/S を添加した MEM Zinc Option (iMEM) medium (Thermo Fisher Scientific) (iMEM-B27)に 50ng/mL keratinocyte growth factor (KGF; Wako) を添加した培養液で 3 日間培養した。

Stage 3 : さらに 3 日間、iMEM-B27 に 0.5 μ M KAAD-CYC (Calbiochem)、0.5nM 4-[(1E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)-1-propen-1-yl]-benzoic acid (TTNPB; Santa Cruz Biotechnology)、100ng/mL NOGGIN (PeproTech)を加えた培養液で培養した。

Stage 4 : 誘導した細胞をシングルセルにしたのち、HEMA コートをした 24 well プレートに 30×10^3 cells/well で播き、iMEM-B27 に 100ng/mL KGF、100ng/mL NOGGIN、50ng/mL epidermal growth factor(EGF; PeproTech)を加えた培養液で 10 日間浮遊培養した。

Stage 5 : さらに 11 日間、iMEM-B27 に 10 μ M Forskolin (Wako)、20mM Dexamethasone (Wako)、5 μ M Alk5 inhibitor (Calbiochem)、10mM Nicotinamide (Sigma-Aldrich)を加えた培養液で浮遊培養した。

RT-PCR および定量 PCR

ヒト膵島および各 Stage の iPS 細胞分化誘導細胞群において細胞の total RNA を RNeasy Mini Kit (Qiagen)を用いて抽出した。その後、抽出した RNA をもとに PrimeScript High Fidelity RT-PCR Kit (Takara Bio)により cDNA を作製し、PCR を行った。また、抽出した RNA に対して GoTaq 1-Step RT-qPCR System(Promega)を用いてリアルタイム PCR をおこなった。発現レベルの補正は、glyceraldehyde-3-phosphatedehydrogenase (GAPDH)で行った。

4 . 研究成果

ヒト iPS 細胞の分化誘導は国内の研究室で独自に行った。その結果、2つの細胞株(201B7 細胞株、75B2 細胞株)を分化誘導させた Stage5 においてインスリン発現の際に必須である転写因子 MAFA の発現、また膵 細胞特異的ホルモンである GLUCAGON の発現を免

疫染色で確認した (Figure.1)。さらに、RT-PCR でインスリンの mRNA レベルにおける発現も確認された (Figure.2)。これらの結果より、ヒト iPS 細胞より膵内分泌細胞への分化誘導が確立されたことが確認された。

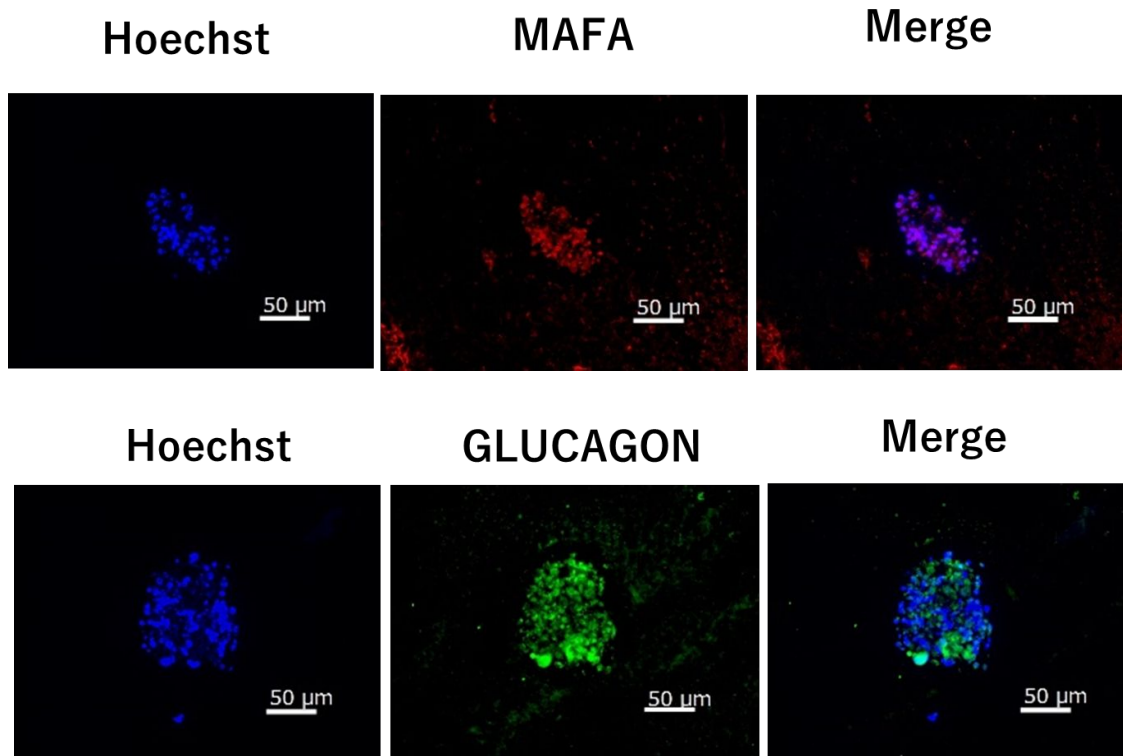
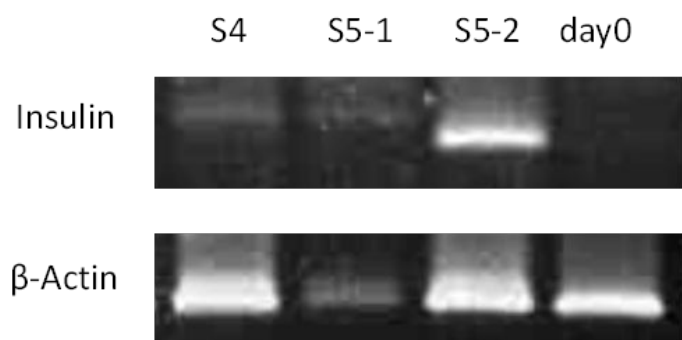


Figure.1 ヒト iPS 細胞分化誘導後の膵内分泌細胞関連分子の発現解析 (免疫染色)
 上段：201B7 細胞株を分化誘導した Stage5 細胞群。
 下段：75B2 細胞株を分化誘導した Stage5 細胞群。

Figure.2 ヒト iPS 細胞分化誘導後のインスリン発現解析 (RT-PCR)

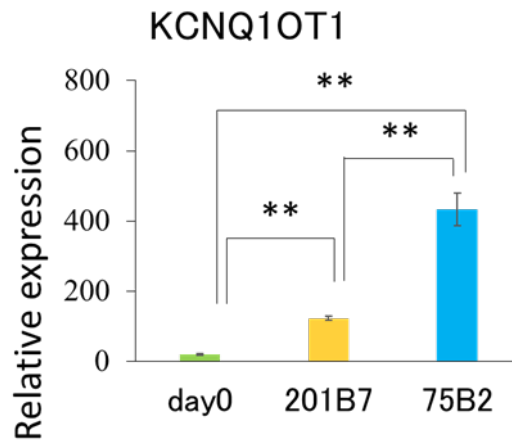
201B7 細胞株を分化誘導した Stage5 細胞群において、インスリン発現が確認された。



これらの細胞群を用いて、KCNQ1 の SNP 別に non-coding RNA である KCNQ1OT1 の発現解析を行った。代表者の以前の検討では、KCNQ1 遺伝子変異は KCNQ1OT1 発現を低下させることによって膵細胞量減少に寄与している可能性が示唆された。そこで今回、KCNQ1 SNP のマイナーアリルをもつ 207B7 細胞株と、メジャーアリルをもつ 75B2 細胞株を分化誘導し、Stage5 における KCNQ1OT1 発現を確認した。その結果、内分泌細胞株に分化誘導されることで KCNQ1OT1 発現は上昇するが、マイナーアリルの SNP をもつ 201B7 細胞株では 75B2 細胞株と比べて有意に KCNQ1OT1 発現が低下していることが明らかとなった (Figure.3)。

Figure.3 ヒト iPS 細胞を分化誘導させた Stage5 細胞群における KCNQ1OT1 発現解析 (リアルタイム PCR)

未分化状態では KCNQ1OT1 発現は極めて低い状態だが、Stage5 まで分化誘導を進めると発現が認められた。しかしながら、KCNQ1 の SNP によってその発現量には差があることが示唆された。

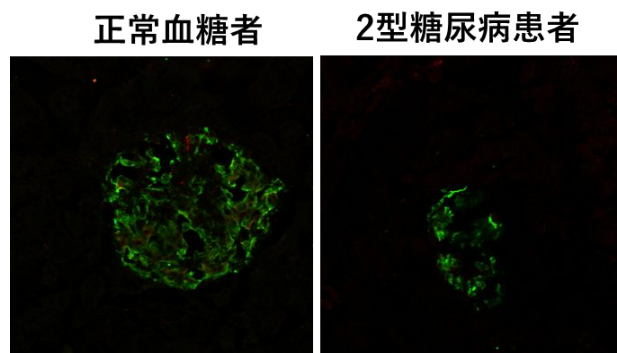


次にヒト膵島を用いた解析を行うべく、2020 年 6 月より米国渡航予定であったが、新型コロナウイルス感染拡大による影響で渡航中止となった。1 年後の 2021 年 6 月より半年間、コロンビア大学の Accili 博士の研究室に滞在しヒト膵島を用いた研究を行った。ただし残念なことに、コロンビア大学でも新型コロナウイルスの影響を受け、ヒト膵島の供給が一時的に滞っていた。そのため、当初予定していた 20 症例のヒト膵島は入手できず、5 症例 (すべて正常血糖者) のみであった。また、それらのサンプルから抽出したゲノム DNA で genotyping したところ、いずれもメジャーアレルであり当初の目的である KCNQ1 SNP 別の KCNQ1OT1 発現比較の解析はできなかった。これは、人種における KCNQ1 SNP のアレル頻度によるものと考えられる。これまでの報告で、KCNQ1 の当該マイナーアレル頻度は日本人において 35~40% であるのに対し、欧米人では 3~5% と言われている。この頻度の違いが、今回のヒト膵島における genotyping でも示されたと言える。KCNQ1 SNP の病的意義を明らかにするためには、やはり東アジア人のヒト膵島で解析することが今後求められると思われる。

最後に、ヒト膵組織を用いた免疫染色を正常血糖者と 2 型糖尿病患者で比較検討を行った。その結果、既に知られているように 2 型糖尿病患者群においてはインスリン陽性細胞の比率は正常血糖者と比較して有意に低下していた。また、生理活性アミンの一つであるセロトニン合成を比較したところ、正常血糖者の膵島では一部の細胞で陽性が確認されるものの、2 型糖尿病患者群では全く認められなかった。ヒト膵島におけるセロトニンの役割についてはまだよくわかっておらず、興味深いところである。

Figure.4 ヒト膵組織における免疫染色

緑：インスリン
赤：セロトニン



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Asahara S	4. 巻 12
2. 論文標題 Patch-seq shows the heterogeneity of pancreatic islet cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 691-693
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13514	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 Han G, Takahashi H, Murao N, Gheni G, Yokoi N, Hamamoto Y, Asahara SI, Seino Y, Kido Y, Seino S.	4. 巻
2. 論文標題 Glutamate is an essential mediator in glutamine-amplified insulin secretion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13497.	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 Asahara SI, Miura H, Ogawa W, Tamori Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Sex difference in the association of obesity with personal or social background among urban residents in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0242105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0242105. eCollection 2020.	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 Inoue H, Asahara SI, Sugiura Y, Kawada Y, Imai A, Hara C, Kanno A, Kimura-Koyanagi M, Kido Y.	4. 巻 534
2. 論文標題 Histone deacetylase 6 regulates insulin signaling in pancreatic cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun .	6. 最初と最後の頁 896-901
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.10.078. Epub 2020 Nov 6.	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 Kanno A, Asahara SI, Furubayashi A, Masuda K, Yoshitomi R, Suzuki E, Takai T, Kimura-Koyanagi M, Matsuda T, Bartolome A, Hirota Y, Yokoi N, Inaba Y, Inoue H, Matsumoto M, Inoue K, Abe T, Wei FY, Tomizawa K, Ogawa W, Seino S, Kasuga M, Kido Y.	4. 巻 5
2. 論文標題 GCN2 regulates pancreatic cell mass by sensing intracellular amino acid levels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e128820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.128820.	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 Inoue H, Saito M, Kouchi K, Asahara SI, Nakamura F, Kido Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Association between mean platelet volume in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and diabetic macrovascular complications in Japanese patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 938-945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13198. Epub 2020 Jan 13.	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 Kanno A, Asahara SI, Furubayashi A, Masuda K, Yoshitomi R, Suzuki E, Takai T, Kimura-Koyanagi M, Matsuda T, Bartolome A, Hirota Y, Yokoi N, Inaba Y, Inoue H, Matsumoto M, Inoue K, Abe T, Wei FY, Tomizawa K, Ogawa W, Seino S, Kasuga M, Kido Y.	4. 巻 5
2. 論文標題 GCN2 regulates pancreatic -cell mass by sensing intracellular amino acid levels.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight.	6. 最初と最後の頁 e128820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.128820.	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 Katsuyama A, Kusahara S, Asahara SI, Nakai SI, Mori S, Matsumiya W, Miki A, Kurimoto T, Imai H, Kido Y, Ogawa W, Nakamura M.	4. 巻 8
2. 論文標題 En face slab optical coherence tomography imaging successfully monitors progressive degenerative changes in the innermost layer of the diabetic retina.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care.	6. 最初と最後の頁 e001120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2019-001120.	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 Inoue H, Saito M, Kouchi K, Asahara SI, Nakamura F, Kido Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between mean platelet volume in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and diabetic macrovascular complications in Japanese patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Diab. Invest.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13198.	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 Asakawa T, Onizawa M, Saito C, Hikichi R, Yamada D, Minamidate A, Mochimaru T, Asahara SI, Kido Y, Oshima S, Nagaishi T, Tsuchiya K, Ohira H, Okamoto R, Watanabe M.	4. 巻 56
2. 論文標題 Oral administration of D-serine prevents the onset and progression of colitis in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 732-745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01792-1.	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 Asahara SI, Inoue H, Kido Y.	4. 巻 46
2. 論文標題 Regulation of Pancreatic β -Cell Mass by Gene-Environment Interaction.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetes Metab J.	6. 最初と最後の頁 38-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4093/dmj.2021.0045.	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 Asahara SI, Inoue H, Watanabe H, Kido Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Roles of mTOR in the Regulation of Pancreatic β -Cell Mass and Insulin Secretion.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules.	6. 最初と最後の頁 614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12050614.	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

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 原千佐子、浅原俊一郎、木戸良明
2. 発表標題 2型糖尿病感受性遺伝子KCNQ1遺伝子領域による膵 細胞量調節機構の解明
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 工藤 倫代、神野 歩、浅原 俊一郎、木戸 良明
2. 発表標題 GCN2欠損マウスの膵 細胞におけるmTORC1活性調節機構の解明
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊東 春香、浅原 俊一郎、原 千佐子、木村 真希、神野 歩、高井 智子、木戸 良明
2. 発表標題 膵 細胞特異的TSC2ノックアウトマウスにおける膵 細胞不全発症機序の解明
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上 裕行、斉藤 真裕美、胡内 久美子、浅原 俊一郎、木戸 良明、中村 文彦
2. 発表標題 2型糖尿病の病態把握におけるMPVの有用性に関する検討
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅原 俊一郎
2. 発表標題 SGLT2阻害薬早期導入における有用性—臓器保護の観点を含めて—
3. 学会等名 第56回日本臨床分子医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土屋 匠子、浅原 俊一郎、河村 真緒、林田 彩花、木戸 良明
2. 発表標題 2 型糖尿病モデルマウスを用いた早期診断のための新規バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第56回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高井 智子、松田 友和、井上 佳歩、浅原 俊一郎、神野 歩、木村 真希、小川 涉、木戸 良明
2. 発表標題 膵 細胞の小胞体ストレス誘導性アポトーシスにおけるCK2 の役割
3. 学会等名 第56回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土屋 匠子、浅原 俊一郎、林田 彩花、武内 友香、河村 真緒、木戸 良明
2. 発表標題 2 型糖尿病モデルマウスを用いた早期診断のための新規バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第42日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林田 彩花、浅原 俊一郎、土屋 匠子、武内 友香、遠山 春希、山田 瑞姫、木戸 良明
2. 発表標題 ヒトips細胞を用いた膵内分泌細胞への分化誘導
3. 学会等名 第42日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊東 春香、浅原 俊一郎、原 千佐子、伊藤 菜々子、鶴塚 仁菜、木村 真希、神野 歩、高井 智子、木戸 良明
2. 発表標題 膵 細胞特異的TSC2ノックアウトマウスにおける膵 細胞不全発症機序の解明
3. 学会等名 第42日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asahara S
2. 発表標題 Early administration of dapagliflozin preserves pancreatic beta cell mass through an epigenetic modification in a mouse model of type2 diabetes
3. 学会等名 International Congress of Diabetes and Metabolism (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kudo M, Kanno A, Asahara S, Kido Y
2. 発表標題 Identification of the regulatory mechanism of mTORC1 signaling activity in pancreatic β -cells in GCN2 knockout mice
3. 学会等名 79th American Diabetes Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asahara S, Kannno A, Kido Y.
2. 発表標題 Early administration of dapagliflozin preserves pancreatic beta cell mass through an epigenetic modification in a mouse model of type2 diabetes
3. 学会等名 79th American Diabetes Association (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		
米国	Columbia University		