

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07281

研究課題名(和文) 局所情報による膵細胞の増殖・分化・脱分化機構

研究課題名(英文) Mechanism of proliferation, differentiation, and dedifferentiation of pancreatic beta-cells induced by local signals

研究代表者

三木 隆司 (MIKI, Takashi)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：50302568

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)：糖尿病は慢性の高血糖を本態とする重篤な代謝疾患であるが、膵細胞の量(膵島量)と質の低下が主たる病態と考えられている。一方、健常人ではこれらは生涯に渡り維持される。従って、膵細胞の量と質の改善は糖尿病の根治治療となり得るが、膵島量と質の維持機構は多くが未だ不明である。本研究ではその制御機構を、我々が樹立した膵島再生マウスを用いて解析した。解析の結果、膵島量の減少は代償性の膵細胞の細胞分裂を誘導するが、その誘導様式は膵細胞を取り巻く局所環境が規定しており、膵島内の細胞配列を破綻させる条件下では少数の膵細胞が脱分化し、反復増殖を介して膵島量が維持されることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵島再生は糖尿病の根治治療となり得るが、実際の生体で、膵細胞が膵島再生を担うだけの十分な再生能を有しているのか。どのような方法で再生を人為的に誘導できるのかなど、基本的な疑問が未解決である。正常状態での膵島量の制御機構と、膵細胞の増殖機構を解明することは、これらの課題を解決する上で、不可欠な学術的な基盤である。今回の結果は、成体のマウスにおいては反復して細胞分裂が可能な膵細胞が存在することが示され、膵島再生による糖尿病の根治治療の可能性を指示する結果となった。また、再生誘導法の違いにより異なった機序の再生が惹起されることが示された点も重要な成果であると考えている。

研究成果の概要(英文)：Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia, and deterioration of pancreatic beta-cells both in quantity and in quality is central to its pathophysiology. By contrast, mass and function of beta-cells are known to be unaltered throughout life in healthy subjects. Therefore, medical intervention to recover their mass and function can be its radical therapy. However, its precise mechanism remains unknown. In the present study, we elucidated the mechanism of beta-cell regeneration by using our murine model of beta-cell ablation. As a result, we found that beta-cell reduction triggers the proliferation of the residual beta-cells, and that the mode of beta-cell regeneration differs depending on the local cellular circumstances during regeneration. Notably, alteration in cellular arrangement inside the islets triggers the active, repetitive cell proliferation of a small number of beta-cells through de-differentiation, proliferation, and re-differentiation.

研究分野：医学

キーワード：糖尿病 膵島再生 膵細胞 前駆細胞

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者では糖代謝制御に必須の役割を果たす膵β細胞の量と質が進行性に低下する。従って膵β細胞を再生する治療は糖尿病の根治治療となる。申請者らの検討では、膵β細胞死誘導マウスと膵亜全摘マウスはいずれも膵β細胞再生を示すが、膵β細胞の再生様式が大きく異なり、この違いが膵β細胞の局所環境の違いによることが示唆された。そこで本研究で、膵β細胞の局所情報に応じて異なる再生が誘導される機序を明らかにすることを目的とした。

2. 研究の目的

糖尿病は慢性の高血糖を本態とする重篤な代謝疾患であるが、近年、膵β細胞の量と質の低下が糖尿病の発症・進展の主たる病態であることが、明らかになりつつある。一方、現行の糖尿病治療では膵β細胞の量と質の低下を抑止できず、糖尿病の根治治療も確立されていない。しかしながら、健常者では膵β細胞の細胞死による喪失が膵β細胞の持続的な分化・増殖により相殺され、生涯に渡り膵β細胞量はほぼ維持される。従って、もし膵β細胞の分化・増殖を促進できれば糖尿病の予防や根治治療になり得る (図1) が、このような再生医学を確立するためには、膵β細胞の量と質の制御機構を詳細に解明することが必須である。

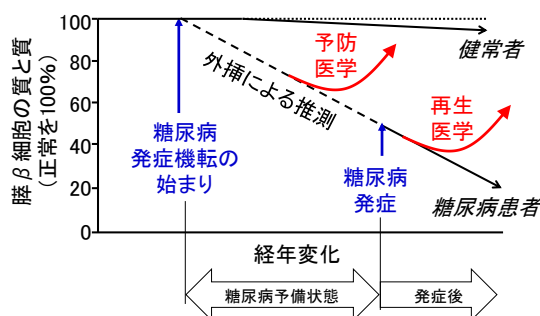


図1 糖尿病における膵β細胞の経年変化と再生医学

我々は、膵β細胞の約80%にジフテリア毒素受容体を発現するマウスを作製し、このマウスにジフテリア毒素(DT)を投与し細胞死を誘導すると、その後に活発な膵β細胞の再生が誘導されることを見出した(膵島再生マウス)。さらに、これとほぼ同等の膵β細胞減少を誘導できる膵亜全摘マウスを作製したところ、術後に膵β細胞の再生が誘導された(膵亜全摘マウス)。我々は膵島再生マウス(文献1)と膵亜全摘マウスの2種類のマウスモデルを用いて、再生現象を解析してきた(図2)。その過程で、①生体が膵β細胞量を感じし膵β細胞の増殖や生存を制御していること、②膵β細胞量が過剰な環境では膵β細胞に細胞死と脱分化が誘導されることを発見した。

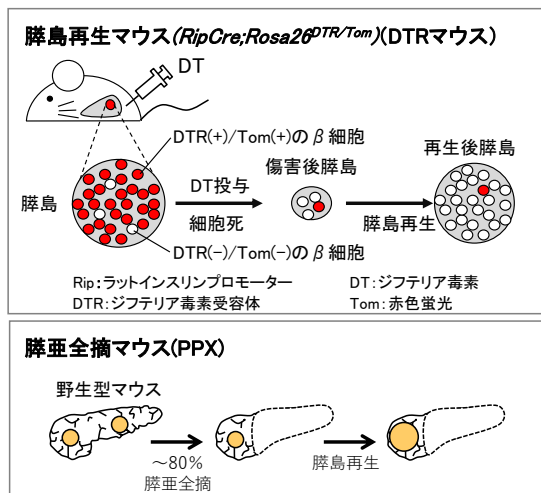


図2 膵島再生マウスと膵亜全摘マウスによる膵島再生研究

これらの病態の分子機構解明には再生中の膵β細胞を単離・解析することが不可欠である。そこで我々は、RNase活性が高い膵臓からレーザーキャプチャーマイクロダイセクション(LCM)法を用いて膵島を採取する実験系を確立した。本研究ではこの手法を用いて、膵島再生マウスと膵亜全摘マウスにおける膵島再生時の細胞増殖誘導と分化誘導の分子機構の違いを解析し、膵β細胞の局所環境が膵島再生の様式を規定する機序を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

我々は膵島再生マウスと膵亜全摘マウスで膵島再生の機序を解析した。すなわち下記の様に、増

殖する膵β細胞の細胞特性を免疫組織学的に解析したり、再生中の膵島をLCM法により回収し、再生膵島での遺伝子発現変化を定量解析したりして解析を行った。

(1)再生中の膵β細胞の細胞特性の解析

膵島再生マウスでも膵垂全摘マウスでも再生誘導後に活発な膵β細胞の細胞分裂が誘導された。この過程で、再生を示す膵β細胞の細胞特性を、機能分子であるインスリンの免疫染色、核酸アナログを用いた増殖膵β細胞の可視化、膵β細胞の分化や脱分化マーカーでも免疫組織染色により、膵β細胞の細胞特性を細胞組織学的に解析した。さらに、LCM法により回収した再生膵島での遺伝子発現変化を解析した。

(2)異なる再生誘導法による膵β細胞の細胞分裂様式の比較解析

膵島再生マウスや膵垂全摘マウスの再生は細胞死誘導後に残存する膵β細胞の細胞分裂に依存している。この膵島再生が成熟膵β細胞の散発的な細胞分裂によるものなのか、あるいは組織幹細胞や膵β細胞前駆細胞などの増殖によるものであるかを、複数の核酸アナログを用いた増殖膵β細胞の可視化により解析した。さらに膵島内の大部分の膵β細胞に細胞死を誘導する膵島再生マウスと、膵島の組織構築を維持したまま膵β細胞を減少させる膵垂全摘マウスの再生様式の違いを比較検討した。

4. 研究成果

(1)再生中の膵β細胞の細胞特性の解析

①膵島再生マウスの膵β細胞の細胞特性

既に我々は膵島再生マウスでも膵垂全摘マウスでも、再生誘導後に活発な膵β細胞の増殖が誘導されることを確認した。膵島量(膵島が占める体積)を測定したところ、膵島再生マウスでは、膵β細胞死誘導後に膵島量が減少

し、膵島量自体の回復は殆ど見られなかった(図3A)。しかしながら、膵β細胞をインスリン染色で同定し、細胞数を測定したところ、DT投与後14日には膵β細胞の数は有意に増加した(図3B)。DT投

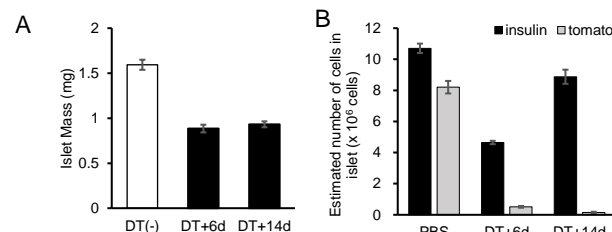


図3膵島再生マウスの再生時の膵島量(A)と膵β細胞数の変化

与後には、DT受容体と共発現する赤色蛍光蛋白であるTomatoを発現する細胞はほぼ消失しており、DTによる膵β細胞除去が高効率に誘導できていることが確認できた(図4)。その後DT投与後14日に膵β細胞数は有意に増加したが、その際、Tomato陰性の膵β細胞数が細胞分裂したことが示された。この結果から、膵島再生マウスではDT投与後に、全能性の幹細胞からの膵β細胞の新生(neogenesis)ではなく、残存

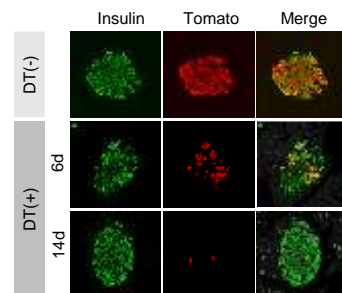


図4 膵島再生マウスのDT投与による細胞除去効率

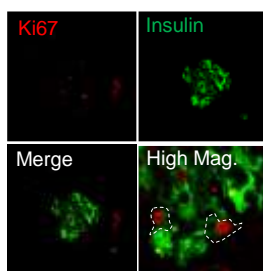


図5 膵島再生マウスの分裂細胞の細胞特性

した膵β細胞の増殖により膵β細胞数が回復することが明らかになった。さらに、再生膵島内に存在する細胞分裂過程の膵β細胞を可視化する目的で、細胞分裂マーカーであるKi67の免疫染色を行ったところ、Ki67陽性の膵β細胞では、機能分子であるインスリンの免疫染色性が低下しており、分裂

細胞数が回復することが明らかになった。さらに、再生膵島内に存在する細胞分裂過程の膵β細胞を可視化する目的で、細胞分裂マーカーであるKi67の免疫染色を行ったところ、Ki67陽性の膵β細胞では、機能分子であるインスリンの免疫染色性が低下しており、分裂

細胞では膵β細胞の成熟性が失われていると考えられた(図5)。そこで、再生過程の膵β細胞の細胞特性を解析する目的で、成熟膵β細胞のマーカである MafA の免疫染色を行ったところ、DT 非投与マウスでは多くの膵β細胞の核に MafA が検出されたが、DT 投与後には膵β細胞の MafA はほとんど消失した。このことから、DT 投与により膵β細胞の成熟性が失われていることが考えられた。

そこで我々は次に膵島再生マウスの再生中の膵島を LCM 法により回収し、qPCR 法により種々の遺伝子発現を定量解析した。すると膵β細胞の機能性分子であるインスリンの発現は、DT 投与6日後に低下し、13日目に有意に改善した。細胞分裂の指標である Ki67 は DT 投与6日後に増加し、13日目も高値が持続したが6日後よりは低値であった。興味深いことに未分化な膵β細胞で発現が一過性に誘導されることが知られる Ngn3 の発現は DT 投与6日後、13日後に増加した(図6)。また、成熟膵β細胞のマーカである MafA の遺伝子発現は、免疫組織学的解析の結果と一致して、DT 投与6日後に減少し、13日後に優に回復した。また、膵β細胞の脱分化マーカである Aldh1a3 の遺伝子発現は、DT 投与6日後に増加し、13日後にさらに増加した。これらの結果から、膵島再生マウスの膵島再生では膵β細胞が脱分化し、増殖・再分化することが明らかになった。

②膵垂全摘マウスの膵β細胞の細胞特性

次に我々は膵垂全摘マウスを用いて膵島再生の再生機序を解析した。膵島再生の機序は、再生誘導時の膵β細胞減量の程度により異なる再生が誘導されることが報告されている。そこで、我々は膵島再生マウスとほぼ同程度(～80%)の膵β細胞減少を誘導する膵垂全摘マウスを作製し、膵島再生を解析した。

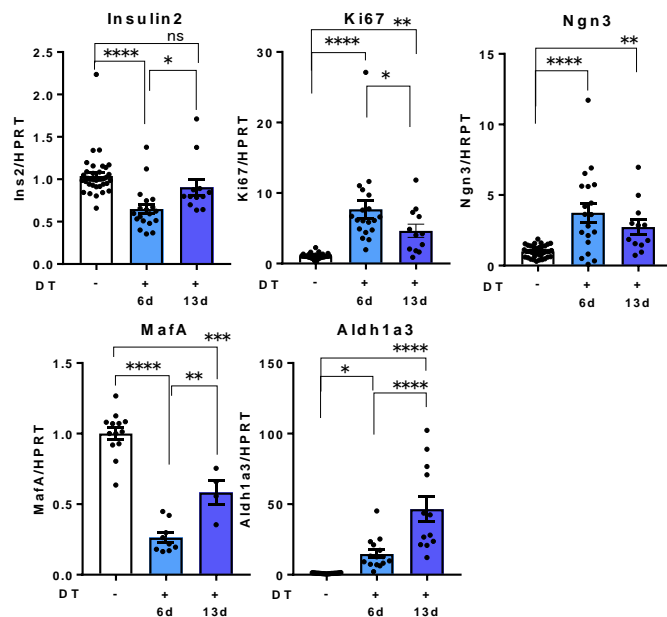


図6 膵島再生マウスの再生膵島での遺伝子発現変化

すると膵垂全摘マウスでも膵垂全摘後に膵β細胞の活発な細胞分裂が誘導された(図9)。また、膵β細胞の MafA 発現は DT 投与6日後に低下し、13日目に有意に改善した。さらに、再生中の膵垂全摘マウスから回収した膵島の遺伝子発現を定量解析したところ、膵垂全摘後6日目に

有意な Ki67 の増加と MafA の減少が見られた。しかしながら興味深いことに、膵垂全摘マウスでは膵島再生マウスと異なり、Ngn3 の発現誘導は全く見られず、膵β細胞の脱分化が誘導されないことが示された。

(2)再生中の膵β細胞の細胞分裂様式の解析

次に我々は、膵島再生マウスと膵垂全摘マウスで、膵島再生に寄与する細胞の分裂様式を詳細に解析した。この目的で、両モデルで膵島再生を誘導し、2種類の異なる核酸アナログ(EdUとBrdU)

で順次ラベルすることにより、分裂細胞の可視化を行った。膵島再生マウスでは再生誘導後に、EdUとBrdUが共陽性の膵β細胞が同定された(図7)。一方、膵垂全摘マウスでも再生誘導後に活発な細胞分裂が誘導されるものの、EdUとBrdUが共陽性の膵β細胞は殆ど出現しなかった。

これらの結果から、膵β細胞量の低下は残存する膵β細胞の細胞増殖を誘導し、比較的短時間で膵島が再生することが示された。しかしながら、膵島再生マウスでは、未分化な膵β細胞に発現するNgn3の遺伝子発現が増加するのに対し、膵垂全摘マウスでの膵島再生ではNgn3の遺伝子発現は誘導されなかった。膵垂全摘マウスでは膵臓内および膵島内の構成細胞の相互関係は維持されるのに対し、膵島再生マウスでは膵島内の約80%の膵β細胞がモザイク状に除去される点が異なっており、このような膵β細胞を取り巻く環境がどの様に変化するかによって、誘導される細胞分裂の様式が異なることが示された。

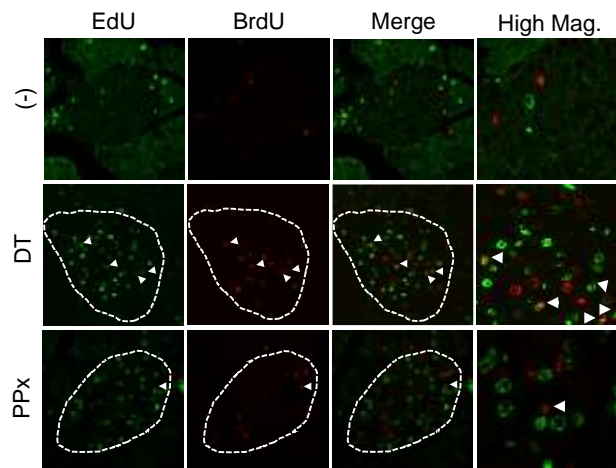


図7 膵島再生マウスと膵垂全摘マウスの膵島再生時の反復性細胞分裂の比較

成体の膵島内に、膵β細胞への分化能を有する幹細胞や、多系統への分化能は欠くが反復性の細胞分裂を起こすことができる前駆細胞が存在するのかは現在も統一された見解は得られていない。しかしながら、我々の本研究の結果からは、少なくともマウスでは、反復性の細胞分裂を起こすことができる前駆膵β細胞が存在し、これが膵島量の維持に重要な役割を果たしていることが明らかにできた。

ヒトにおいても同様の膵島再生を誘導できるのかは現時点であるが、膵島再生マウスと類似した膵島再生脳をヒトに付与することにより、機能を維持した膵β細胞を補充することは理論的には不可能ではないと考えられ、今後更なる膵島再生様式の解明が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Oduori Okechi S., Muraio Naoya, Shimomura Kenju, Takahashi Harumi, Zhang Quan, Dou Haiqiang, Sakai Shihomi, Minami Kohtarō, Chanclon Belen, Guida Claudia, Kothegala Lakshmi, Tol? Johan, Maejima Yuko, Yokoi Norihide, Minami Yasuhiro, Miki Takashi, Rorsman Patrik, Seino Susumu	4. 巻 130
2. 論文標題 Gs/Gq signaling switch in cells defines incretin effectiveness in diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 6639 ~ 6655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI140046	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 該当する
1. 著者名 Wada Mitsuo, Yukawa Kayo, Ogasawara Hiroyuki, Suzawa Koichi, Maekawa Tatsuya, Yamamoto Yoshihisa, Ohta Takeshi, Lee Eunyoung, Miki Takashi	4. 巻 24
2. 論文標題 GPR52 accelerates fatty acid biosynthesis in a ligand-dependent manner in hepatocytes and in response to excessive fat intake in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102260 ~ 102260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102260	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 Kasamatsu Atsushi, Uzawa Katsuhiko, Hayashi Fumihiko, Kita Akihiro, Okubo Yasuhiko, Saito Tomoaki, Kimura Yasushi, Miyamoto Isao, Oka Noritoshi, Shiiba Masashi, Ito Chizuru, Toshimori Kiyotaka, Miki Takashi, Yamauchi Mitsuo, Tanzawa Hideki	4. 巻 512
2. 論文標題 Deficiency of lysyl hydroxylase 2 in mice causes systemic endoplasmic reticulum stress leading to early embryonic lethality	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 486 ~ 491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.091	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 Miyamoto Junki, Igarashi Miki, Watanabe Keita, Karaki Shin-ichiro, Mukouyama Hiromi, Kishino Shigenobu, Li Xuan, Ichimura Atsuhiko, Irie Junichiro, Sugimoto Yukihiko, Mizutani Tetsuya, Sugawara Tatsuya, Miki Takashi, Ogawa Jun, Drucker Daniel J., Arita Makoto, Itoh Hiroshi, Kimura Ikuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11978-0	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 該当する

1. 著者名 Lee Eunyoung, Miedzybrodzka Emily L., Zhang Xilin, Hatano Ryo, Miyamoto Junki, Kimura Ikuo, Fujimoto Kosuke, Uematsu Satoshi, Rodriguez-Cuenca Sergio, Vidal-Puig Antonio, Gribble Fiona M., Reimann Frank, Miki Takashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Diet-Induced Obese Mice and Leptin-Deficient Lepob/ob Mice Exhibit Increased Circulating GIP Levels Produced by Different Mechanisms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4448 ~ 4448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20184448	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 Hayashi Takanori, Kubota Tetsuya, Mariko Inoue, Takamoto Iseki, Aihara Masakazu, Sakurai Yoshitaka, Wada Nobuhiro, Miki Takashi, Yamauchi Toshimasa, Kubota Naoto, Kadowaki Takashi	4. 巻 70
2. 論文標題 Lack of Brain Insulin Receptor Substrate-1 Causes Growth Retardation, With Decreased Expression of Growth Hormone-Releasing Hormone in the Hypothalamus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 1640 ~ 1653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db20-0482	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19件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 張錫麟、波多野亮、李恩瑛、金田篤志、三木隆司
2. 発表標題 レーザーマイクロダイセクション法による膵島再生の分子機構の解明
3. 学会等名 第63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 三木隆司、波多野亮、張錫麟、陳雪、馬玉潔、金田篤志、李恩瑛
2. 発表標題 膵 細胞再生の分子機構
3. 学会等名 令和2年度生理研研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mitsuo Wada, Kayo Yukawa, Hiroyuki Ogasawara, Koichi Suzawa, Tatsuya Maekawa, Yoshihisa Yamamoto, Takeshi Ohta, Eunyoung Lee, Takashi Miki
2. 発表標題 Regulation of fatty acid biosynthesis in liver through GPR52 signaling.
3. 学会等名 第98回日本生理学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 波多野亮, 張錫麟, 馬玉潔, 陳雪, 李恩瑛, 金田篤志, 三木 隆司
2. 発表標題 脾 細胞傷害モデルマウスを用いた脾島再生機構の解析
3. 学会等名 日本薬学会大会第141回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryo Hatano, Xillin Zhang, Chen Xue, Eunyoung Lee, Atsushi Kaneda, Takashi Miki
2. 発表標題 Investigation of molecular mechanisms in pancreatic cell regeneration using -cell-specific injured mice.
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 李恩瑛、三木隆司
2. 発表標題 脂肪組織の代謝シグナルによる糖調節機構
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 三木隆司
2. 発表標題 腸内分泌細胞における糖感知の分子機構
3. 学会等名 第249回生理学会東京談話会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eun-Young Lee, Xilin Zhang, Junki Miyamoto, Ikuo Kimura, Ryo Hatano, Takashi Miki
2. 発表標題 distinct mechanism for the elevation of plasma glucose-dependent insulinotropic polypeptide by high-fat-diet and by leptin-deficiency
3. 学会等名 54th EASD Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hatano R, Kawaguchi K, Miki T, Asano S
2. 発表標題 Ezrin regulates multiple solutes reabsorption via the regulation of membrane protein localization in the proximal tubules
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三木隆司、李恩瑛、宮本潤基、木村郁夫
2. 発表標題 腸管内の栄養素感知とインクレチン分泌制御
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019 / 日本薬学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李恩瑛、張錫麟、宮本潤基、木村郁夫、波多野亮、三木隆司
2. 発表標題 肥満における高GIP血症の発症機序
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 波多野亮、高山実樹子、川口高德、福富俊之、木村徹、櫻井裕之、三木隆司、浅野真司
2. 発表標題 腎近位尿細管溶質再吸収制御におけるエズリンの新たな役割について
3. 学会等名 第249回生理学会東京談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 波多野亮、高山実樹子、川口高德、福富俊之、木村徹、櫻井裕之、李恩瑛、三木隆司、浅野真司
2. 発表標題 エズリンの腎近位尿細管における膜タンパク質の局在制御と溶質再吸収調節機構
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 波多野亮、高山実樹子、川口高德、福富俊之、木村徹、櫻井裕之、三木隆司、浅野真司
2. 発表標題 足場タンパク質エズリンの腎近位尿細管再吸収機能制御について
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三木隆司
2. 発表標題 グルコースとcAMPによるインスリン分泌の調節機構
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会 年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三木隆司、李恩瑛、芳川隼登、波多野亮、宮本潤基、木村郁夫
2. 発表標題 腸内細菌叢と宿主の代謝クロストーク(Metabolic crosstalk between gut microbiota and hosts)
3. 学会等名 the 99th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 波多野亮、李恩瑛、三木隆司
2. 発表標題 腎臓における糖代謝と糖新生の役割と制御
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木佐和子、出口ハンナ、石渡一樹、内藤久美子、藤本真徳、李恩瑛、三木隆司、神田浩明、龍野一郎、小出尚史、田中知明、横手幸太郎
2. 発表標題 グルタミン代謝遺伝子Glutaminase2が癌と生活習慣病に及ぼす影響
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Xue Chen, Xilin Zhang, Ryo Hatano, Yujie Ma, Atsushi Kaneda, Eunyong Lee, Takashi Miki
2. 発表標題 Adult murine pancreatic b cells retain repetitive proliferation capacity in a diphtheria toxin mediated cell ablation model
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 三木隆司	4. 発行年 2021年
2. 出版社 丸善	5. 総ページ数 898
3. 書名 肝臓の輸送機能と代謝機能. ギャノン生理学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学大学院医学研究院代謝生理学研究室ホームページ https://www.m.chiba-u.ac.jp/class/physiol/ 千葉大学大学院医学研究院代謝生理学ホームページ https://www.m.chiba-u.ac.jp/class/physiol/

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	李 恩瑛 (Lee Eunyong) (60583424)	千葉大学・大学院医学研究院・助教 (12501)	

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
研究分担者	波多野 亮 (Hatano Ryo) (60521713)	千葉大学・大学院医学研究院・助教 (12501)	

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