

令和 4 年 5 月 15 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07400

研究課題名(和文) 膵島の三次元構造形成・維持機構におけるEpac2/Rap1シグナルの役割の解明

研究課題名(英文) The role of Epac2/Rap1 signaling in the three-dimensional construction of pancreatic islets

研究代表者

高橋 晴美 (Takahashi, Harumi)

神戸大学・医学研究科・特命准教授

研究者番号：50546489

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)：膵細胞からのインスリン分泌は生体の糖恒常性維持において重要であり種々の因子によって制御されるが、膵島の三次元構造の維持も正常なインスリン分泌制御に重要であることが知られている。本研究では、Epac2シグナルの膵島構造維持および細胞接着における役割に着目して研究を推進した結果、代表者らが見いだした膵細胞に発現する新規Epac2アイソフォームが主に細胞接着に関与し、既知のEpac2アイソフォームが主にインスリン分泌を担うことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は膵島における細胞接着および三次元構造維持のメカニズム解明に繋がるものであり、糖尿病の病態解明のみならず、新たな治療標的の発見や新規治療戦略確立の基礎となり得る。また、膵島構造の維持がインスリン分泌等の機能維持にも重要であることから、効果的な膵島形成や膵島機能維持法など、膵細胞の再生医療や膵島移植への応用も期待できる。以上のことから臨床医学的な意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：Insulin secretion from pancreatic β -cell is regulated by various factors such as glucose, hormones, and neuronal signals. Three-D structure of islets is also known to be important for regulation of islet hormone secretion. In this study, the mechanisms of cell-cell interaction and cell adhesion of pancreatic islets was investigated. We focused on the role of Epac2/Rap1 signaling in cell adhesion in islets. We have found that β -cells expressed not only Epac2A, an isoform previously identified, but also a novel isoform that has similar domain structure to Epac2B which is lacking N-terminal cAMP binding domain. The results from the studies using Epac2-deficient β -cell lines, partial knockout (KO) cells in which only Epac2A is absent, and complete KO cells in which all Epac2 isoforms are ablated, suggested that Epac2A mediates mainly insulin secretion by cAMP signaling, while novel Epac2 isoform is predominantly involved in cell adhesion and cell-cell interaction in pancreatic islets.

研究分野：代謝内分泌学

キーワード：膵島 膵細胞 Epac2 cAMP

1. 研究開始当初の背景

膵β細胞からのインスリン分泌は生体の糖恒常性維持において重要であり、グルコースやホルモン、神経入力などの種々のシグナルによって制御されている。食事の摂取により消化管から分泌されるインクレチンは制御因子の一つであり、細胞内の cAMP を上昇させてインスリン分泌を促進する。現在その作用を利用したインクレチン関連薬が糖尿病治療に広く用いられている。一方、膵島の三次元構造の維持も正常なインスリン分泌制御に重要であることが知られている。代表者らは最近、膵β細胞株の細胞凝集塊（偽膵島）形成によりインクレチン/cAMP シグナルによるインスリン分泌が改善することを見出した。しかしながら、偽膵島形成に伴う細胞接着や細胞間相互作用がインクレチン応答性の誘導にどのように作用しているかは明らかになっていない。また、代表者らはこれまで cAMP の下流シグナルである Epac2/Rap1 の研究を展開してきたが、膵β細胞においてインスリン分泌以外の機能については不明な部分が多い。Epac/Rap1 シグナルは、種々の細胞において細胞外基質との接着や細胞間接着に関与していることが知られているが、膵島においては報告がほとんど認められない。膵β細胞では Epac1 の発現が低く、Epac2 が主要なアイソフォームであることから、Epac2 が他の組織における Epac1 の役割も担っている可能性がある。したがって、膵島における細胞接着や細胞間相互作用に Epac2/Rap1 シグナルが関与することが十分考えられるが、その詳細は全く不明である。「膵島の三次元構造形成および維持において Epac2/Rap1 シグナルがどのような役割を果たすのか」という問いは、膵島構造の形成・維持とインスリン分泌障害の関係を明らかにする上で非常に重要であり、本研究課題の核心をなす学術的な「問い」である。

2. 研究の目的

本研究では、細胞接着制御の観点から膵島三次元構造の形成・維持における Epac2/Rap1 シグナルの役割を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

1) 偽膵島形成における Epac2/Rap1 シグナルの役割の解明

Epac2 には Epac2A、Epac2B および Epac2C の 3 つのアイソフォームが存在すること知られている。Epac2B および 2C はそれぞれ主に副腎および肝臓に発現するタイプであり、Epac2A は主に神経や内分泌細胞に発現しているが、代表者らは最近、Epac2A の機能解析のためにノックアウト (KO) 細胞株を作成する過程で、膵β細胞には Epac2A 以外に Epac2B 様の短いアイソフォームも発現していることを見出した。このアイソフォームは種々の組織に広汎に発現する Epac1 に類似したドメイン構造を有することから、Epac1 の発現が非常に低い膵β細胞において Epac1 に近い細胞機能を制御していると考えられる。そこで、まず、Epac2A のみを欠損する膵β細胞株 (partial KO, pKO 細胞) とすべての Epac2 アイソフォームを欠損するβ細胞株 (complete KO, cKO 細胞) をゲノム編集により作製し、インスリン分泌特性および偽膵島形成などの検討によりアイソフォーム特異的な役割があるかどうかを調べた。

2) 膵β細胞で細胞接着または細胞間相互作用に関与する Epac2/Rap1 の下流因子の同定およびその機能解析

1) で作製した KO 細胞株を用いて、タグ付き Rap1 を導入した細胞からアフィニティ精製により Rap1 と Rap1 結合タンパク質の複合体を精製して解析した。

細胞接着における Epac2/Rap1 シグナルの関与を明らかにするために、接着分子の細胞内局在と、細胞接着後の細胞のサイズを各細胞間で比較した。

4. 研究成果

1) 偽膵島形成における Epac2/Rap1 シグナルの役割の解明

(a) Epac2 欠損膵β細胞株の作製

インスリン分泌細胞株 MIN6-K8 細胞を親株として、CRISPR/Cas9 システムにより、pKO 細胞および cKO 細胞を作製した。MIN6-K8 細胞にはこれまで発現が確認されていた全長の Epac2A の他に、Epac2B 様の短いアイソフォーム、Epac2B-like が発現していることを確認した。また、pKO にも

Epac2B-like の発現が確認された。

まず、Epac2 の下流因子である Rap1 の活性化を確認した。Epac 選択的 cAMP アナログである 8-pCPT (8-pCPT-2' -O-Me-cAMP) の刺激により、MIN6-K8 細胞では Rap1 の活性化が認められた。pK0 細胞では 8-pCPT 刺激により若干の Rap1 の活性化が認められたが、cK0 細胞では Rap1 の活性化を認めなかった。

次に、各 K0 細胞のインスリン分泌機能を調べた。グルコース応答性インスリン分泌は MIN6-K8、pK0、cK0 の細胞間で大きな違いは認められなかった。一方、MIN6-K8 細胞では 8-pCPT の濃度依存的にグルコース応答性インスリン分泌を増強するが、この増強効果は pK0 および cK0 細胞で同程度に減弱していた。この結果から、Epac2 を介するインスリン分泌増強作用は主に Epac2A が担っていることが示唆された。

(b) 偽膵島形成能の比較

MIN6-K8 細胞を超低接着性培養皿に播種して 7 日間培養することで、膵島様の球形細胞クラスター (偽膵島) が形成される。同じ培養方法により pK0 細胞、cK0 細胞ともに細胞クラスターを形成するが、特に cK0 細胞では球形ではない崩れた形状の細胞クラスターが多く認められた。

(c) レスキュー実験による確認

Epac2A、Epac2B-like を発現する組換えアデノウイルスを作製し、pK0 および cK0 細胞に発現させて 8-pCPT によるインスリン分泌増強作用および偽膵島形成が回復するかどうかを検討した。Epac2A を発現させた pK0 細胞では、部分的に 8-pCPT によるインスリン分泌増強効果が回復した。cK0 細胞では、Epac2A を発現させると部分的に 8-pCPT によるインスリン分泌増強効果が回復したが、Epac2B-like を発現させても増強効果の回復は認められなかった。

次に、各アイソフォームを細胞に発現させて偽膵島形成に対する効果を検討した。各細胞に Epac2A を発現させても偽膵島の形成にはほとんど違いが認められなかったが、cK0 細胞に Epac2B-like を発現させると、MIN6-K8 細胞のようななめらかな球形にはならないものの、比較的球形に近い形態の細胞クラスターを多く形成する傾向が見られた。

以上の結果から、8-pCPT によるインスリン分泌増強作用には主に Epac2A が関与しており、Epac2B-like は主に、インスリン分泌ではなく細胞間相互作用に関与することが示唆された。

2) 膵β細胞で細胞接着または細胞間相互作用に関与する Epac2/Rap1 の下流因子の同定およびその機能解析

(a) タグ付き Rap1 を用いた Rap1 の下流因子の解析

タグ付き Rap1 を各細胞に発現させ、それぞれ 8-pCPT で刺激した後に細胞溶解液を回収し、タグに対する免疫沈降を行った。得られた沈降物を電気泳動により分離して銀染色による確認を行った。銀染色像の目視では細胞間および各刺激間のバンドパターンの違いは不明瞭であり、本法で得られた沈降物の質量分析による解析が必要であると考えられる。

(b) 細胞接着における Epac2/Rap1 シグナルの関与

Epac2 シグナルが細胞接着に関与するかどうかを明らかにするために、まず、接着分子である E-カドヘリンの細胞内局在を免疫染色により検討した。MIN6-K8 細胞および pK0 細胞では、主に細胞同士が接する部位に E-カドヘリンの集積が認められた。一方、cK0 細胞では細胞間接着部位への E-カドヘリンの集積が認められず、細胞質への拡散が見られた。細胞を細胞質画分と膜画分に分離してウェスタンブロットにより確認したところ、特に cK0 細胞で膜画分への E-カドヘリン局在の低下が認められた。また、細胞-基質間の接着に関与するインテグリンβ1 も膜画分における発現が低下していた。

細胞を培養皿に播種して 24 時間後の細胞の大きさを計測し、各細胞間で比較したところ、特に cK0 細胞は、播種 24 時間後の細胞サイズが MIN6-K8 細胞に比べて顕著に小さかった。このことから、Epac2B-like は細胞播種後の細胞基質間接着の形成に関与していることが示唆される。

以上の結果から、膵β細胞において、Epac2B-like は主に細胞接着に関与していると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Murao N, Yokoi N, Takahashi H, Hayami T, Minami Y, Seino S	4. 巻 55
2. 論文標題 Increased glycolysis affects β -cell function and identity in aging and diabetes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol Metabolism	6. 最初と最後の頁 101014
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.molmet.2021.101414	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 Yoshida M, Yokoi N, Takahashi H, Hatano N, Hayami T, Ogawa W, Seino S	4. 巻 605
2. 論文標題 O-GlcNAcylation of myocyte-specific enhancer factor 2D negatively regulates insulin secretion from pancreatic β -cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 90-96
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.03.036	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 Hayami Tomohide, Yokoi Norihide, Yamaguchi Takuro, Honda Kohei, Murao Naoya, Takahashi Harumi, Wang Shujie, Seino Yusuke, Kamiya Hideki, Yabe Daisuke, Sweet Ian R, Mizoguchi Akira, Nakamura Jiro, Seino Susumu	4. 巻 11
2. 論文標題 Tumor like features of gene expression and metabolic profiles in enlarged pancreatic islets are associated with impaired incretin induced insulin secretion in obese diabetes: A study of Zucker fatty diabetes mellitus rat	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1434 ~ 1447
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13272	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 Oduori Okechi S., Murao 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 β 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 Han Guirong, Takahashi Harumi, Murao Naoya, Gheni Ghupurjan, Yokoi Norihide, Hamamoto Yoshiyuki, Asahara Shun ichiro, Seino Yutaka, Kido Yoshiaki, Seino Susumu	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 Journal of Diabetes Investigation	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 高橋晴美、オドゥオリ オケチ、清野 進	4. 巻 276(5)
2. 論文標題 インスリン分泌機構 - 糖尿病の膵 細胞におけるGタンパク質シグナル変換の意義	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 364-370
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 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 Takahashi H, Yokoi N, Seino S	4. 巻 95(6)
2. 論文標題 Glutamate as intracellular and extracellular signals in pancreatic islet functions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.	6. 最初と最後の頁 246-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.95.017	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 Denwood G, Tarasov A, Salehi A, Vergari E, Ramracheya R, Takahashi H, Nikolaev VO, Seino S, Gribble F, Reimann F, Rorsman P, Zhang Q	4. 巻 151(9)
2. 論文標題 Glucose stimulates somatostatin secretion in pancreatic δ -cells by cAMP-dependent intracellular Ca^{2+} release.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gen Physiol	6. 最初と最後の頁 1094-1115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1085/jgp.201912351	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28件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 村尾 直哉、横井 伯英、高橋 晴美、清野 進
2. 発表標題 細胞内NAD代謝の変容が膵 細胞老化を制御する
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 2021年

1. 発表者名 高橋晴美、オドゥオリ オケチ、村尾直哉、清野 進
2. 発表標題 Gs/Gq signaling switch in diabetic -cells
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋晴美、清野 進
2. 発表標題 インスリン分泌の分子機構の解明と今後の展望
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoya Murao, Norihide Yokoi, Harumi Takahashi, Susumu Seino
2. 発表標題 Metabolic Shift to Cytosolic NAD Production Regulates -cell Function in Aging and Diabetes
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 2021年

1. 発表者名 吉田 舞、横井伯英、波多野直哉、速水智英、高橋晴美、小川 渉、清野 進
2. 発表標題 インクレチン応答性インスリン分泌障害に関連する候補タンパク質の同定
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 2021年

1. 発表者名 権 映月、高橋晴美、村尾直哉、清野 進
2. 発表標題 Improvements of hyperglycemia and insulin secretion by chronic imeglimin treatment in an obese diabetes model KK-Ay mice
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 2021年

1. 発表者名 村尾直哉、横井伯英、高橋晴美、清野 進
2. 発表標題 細胞内NAD代謝の変容が膵 細胞老化を制御する -SAMP1, SAMR1系統を用いた検討-
3. 学会等名 第36回老化促進モデルマウス (SAM) 学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋晴美、藤原結花、堰 千紘、横井伯英、清野 進
2. 発表標題 新規Epac2アイソフォームの膵 細胞機能における役割
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 韓 桂栄、高橋晴美、村尾直哉、ゲニ グブルジャン、太田新菜、浜本芳之、清野 裕、横井伯英、木戸良明、清野 進
2. 発表標題 グルタミンによるインスリン分泌増強機構の解明
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 村尾直哉、横井伯英、速水智英、高橋晴美、清野 進
2. 発表標題 耐糖能ならびに膵 細胞機能の加齢性変化の解明
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 吉田 舞、横井伯英、速水智英、高橋晴美、小川 渉、清野 進
2. 発表標題 肥満糖尿病の膵島における、タンパク質のO-結合型糖鎖修飾に関連したインクレチン応答性障害の機序の解明
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 横井伯英、高橋晴美、清野 進
2. 発表標題 SGLT阻害剤の全身の糖代謝に及ぼす作用の解明
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 村尾直哉, 横井伯英, 高橋晴美, 清野 進
2. 発表標題 耐糖能および膵 細胞機能の加齢性変化の解明 -SAMP1, SAMR1, B6J系統を用いた検討-
3. 学会等名 第35回老化促進モデルマウス (SAM) 学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Norihide Yokoi, Harumi Takahashi, Susumu Seino
2. 発表標題 Role of glutamate signaling in insulin secretion.
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 吉田 舞, 横井伯英, 速水智英, 川畑綾子, 高橋晴美, 小川涉, 清野 進
2. 発表標題 肥満糖尿病における膵島機能不全の機序の解明
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 高橋晴美、藤原結花、堰 千紘、横井伯英、清野 進
2. 発表標題 膵 細胞に発現する新たなEpac2アイソフォームとその特異的な役割
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	Okechi S Oduori , Kenju Shimomura , Harumi Takahashi , Shihomi Hidaka , Naoya Murao , Norihide Yokoi , Susumu Seino
2. 発表標題	Enhanced β -cell Gq signal underlies improved insulin secretion and glucose tolerance by GLP-1 in Kir6.2 KO diabetic mice.
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	村尾直哉、菅原健二、Okechi S Oduori、Christopher M Carmean、横井伯英、高橋晴美、清野 進
2. 発表標題	新規インスリン分泌促進薬シード化合物の同定とその作用機序の解明
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	Guirong Han, Harumi Takahashi, Norihide Yokoi, Ghupurjan Gheni, Naoya Murao, Yutaka Seino, Yoshiyuki Hamamoto, Yoshiaki Kido, Susumu Seino
2. 発表標題	Role of glutamine/glutamate signaling in insulin secretion.
3. 学会等名	The 11th Scientific Meeting of the AASD in conjunction with The 62nd Annual Meeting of the Japan Diabetes Society (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Tomohide Hayami, Norihide Yokoi, Kohei Honda, Harumi Takahashi, Hideki Kamiya, Akira Mizoguchi, Jiro Nakamura, Susumu Seino
2. 発表標題	Tumor-like metabolic feature of enlarged pancreatic islets underlies incretin unresponsiveness in obese type 2 diabetes.
3. 学会等名	The 11th Scientific Meeting of the AASD in conjunction with The 62nd Annual Meeting of the Japan Diabetes Society (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Harumi Takahashi
2. 発表標題 Role of Noc2 in incretin exocytosis
3. 学会等名 2019 Asia Islet Biology & Incretin Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Susumu Seino, Naoya Mura, Harumi Takahashi, Okechi S Oduori
2. 発表標題 How can we improve insulin secretion of diabetic-beta-cells?
3. 学会等名 International Diabetes Federation Congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoya Mura, Norihide Yokoi, Tomohide Hayami, Okechi S Oduori, Yingyue Quan, Harumi Takahashi, Susumu Seino
2. 発表標題 Age-associated changes of glucose tolerance and pancreatic islet function in mice.
3. 学会等名 International Diabetes Federation Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norihide Yokoi, Tomohide Hayami, Mai Yoshida, Harumi Takahashi, Yukio Taniguchi, Susumu Seino
2. 発表標題 Elucidation of genetic factors and pathogenesis of obese diabetes: Study of ZFDM rat.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横井伯英、高橋晴美、清野 進
2. 発表標題 SGLT2阻害薬が全身の糖代謝に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村尾直哉、横井伯英、速水智英、高橋晴美、清野 進
2. 発表標題 膵島機能の加齢性変化の解明 - B6マウスならびに老化促進モデルマウスを用いた検討 -
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 速水智英、横井伯英、吉田 舞、本田洸平、高橋晴美、神谷英紀、溝口 明、中村二郎、清野 進
2. 発表標題 肥満糖尿病の膵島におけるインクレチン応答性障害の発症機序
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋晴美、藤原結花、堰 千紘、横井伯英、清野 進
2. 発表標題 新規Epac2アイソフォームの同定とその膵 細胞機能における役割
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020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	柴崎 忠雄 (Shibasaki Tadao) (00323436)	神戸大学・医学研究科・客員准教授 (14501)	

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