

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07280

研究課題名(和文) 先端の蛍光技術を用いた分泌顆粒動態の計測法確立と調節機構の解明

研究課題名(英文) Quantification of dynamics of secretory granules and study of regulatory mechanism

研究代表者

高橋 倫子 (Takahashi, Noriko)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：60332178

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：インスリンの分泌不全は糖尿病の一成因である。膵内分泌組織では複合型開口放出が抑制されているため、分泌顆粒の動態も分泌を調節する一過程と考えられた。そこで、顆粒動態を定量するための手法を、高感度高速共焦点顕微鏡、遺伝子工学的手法、蛍光標識技術などを組み合わせて新規に構築した。細胞内シグナル伝達の調節剤や細胞骨格の存在様式が、顆粒動態に影響すること、ならびに糖尿病高脂血症を模倣する実験条件で、顆粒動態と細胞骨格の双方が変化する事実を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インスリンは糖代謝や成長に深く関わる膵ホルモンで、その分泌不全は糖尿病の主成因の一つである。日本における糖尿病患者数は予備群を含めると2,000万人にのぼる。近年、ゲノムワイド関連解析で糖尿病の疾患感受性遺伝子が検討され、膵臓の発生や膵細胞と関連する遺伝子領域が複数報告され、病態へ及ぼす影響が示唆される。糖尿病発症時の段階で、食後早期のインスリン分泌不足が確認される患者が多く、分泌の全貌の解明は社会的にも重要課題であり、本研究は基礎的な知見を提供し、糖尿病治療薬の開発や薬物副反応の解釈にも活用可能と考える。

研究成果の概要(英文)：Insulin secretion plays an important role in glucose homeostasis. The mobilization of insulin granules is one of the target step in regulating secretion; however, techniques for precise quantification of the mobilization process with high spatiotemporal resolution remain insufficient. We propose an approach for assessing insulin granule movement based on single molecule imaging of insulin granule membrane proteins labeled with Quantum dot fluorescent nanocrystals or fluorescence such as TMR. The unique regulatory mechanism associated with insulin granule behavior. Pharmacological inhibition of microtubules and the F-actin cytoskeleton revealed that microtubule dynamics and F-actin have the roles on insulin granule movement. These cytoskeleton regulates insulin granule movement on distinct time scales. Our method provides quantitative information regarding insulin granule mobilization and its cytoskeletal dependence.

研究分野：生理学

キーワード：内分泌 膵島 インスリン 蛍光 共焦点顕微鏡 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

インスリンは糖代謝や成長に深く関わる膵ホルモンで、その分泌不全は糖尿病の主成因の一つである。日本における糖尿病患者数は予備群を含めると 2,000 万人にのぼる。近年、ゲノムワイド関連解析で糖尿病の疾患感受性遺伝子が検討され、膵臓の発生やインスリン分泌低下と関連する遺伝子領域が複数報告された。臨床面では、糖尿病発症時の段階で、食後早期のインスリン分泌不足が確認される患者が多く、分泌の全貌の解明は社会的にも重要課題である。

申請者は膵島でインスリン開口放出を可視化する実験系を立ち上げ(*Science* 2002 Takahashi N et al.)、顆粒同士が細胞内で融合する「複合型の開口放出」が強く抑制されている事実を定量的に示した(*J Cell Biol* 2004 Takahashi N et al., *Diabetes* 2013 Lam PP et al.)。また、膜融合に関わる SNARE 蛋白質(soluble NSF attachment protein receptor)の複合化を蛍光寿命画像法で調べ、インスリン顆粒膜上の VAMP2 を巻き込む SNARE 複合体形成は、安静時には有意に認められないことを見出した(*Nature Communications* 2015 Takahashi N et al.)。すなわち、インスリン分泌調節においては、SNARE 複合体が形成される前段階にあたる過程、すなわち個々の顆粒が細胞膜直下まで物理的に輸送される過程の重要性が示された。なお、他の内分泌組織(副腎髄質、下垂体前葉プロラクチン産生細胞)や膵外分泌組織においては複合型開口放出が高頻度で起きることが知られているため、複合型開口放出の抑制は、インスリン分泌細胞の分泌様式を特徴づける一つの性質と考えられる。

このように顆粒動態の解明は重要課題であるが、細胞の内部における単一顆粒動態を正確に定量する有効な手法に欠けていた。膵細胞には 5000 個以上におよぶ分泌顆粒が含まれると判明し、その密度の高さから個別の顆粒を精度高く追跡する技術を立ち上げる必要がある。また、顆粒の運動を正確に追跡するためには高頻度での画像取得が必要で、撮像条件の最適化が求められる。

2. 研究の目的

インスリン分泌調節に重要と目される顆粒動態の解明に向けて

量子ドットを初めとする蛍光技術と高速高感度の共焦点レーザー顕微鏡を組み合わせた独自の方法で、インスリン顆粒動態の定量実験系を新規に確立する。

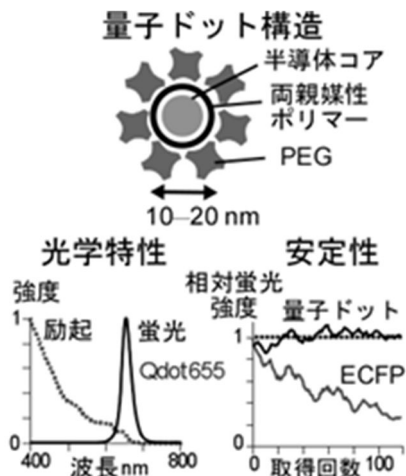
顆粒動態と細胞内小器官・細胞骨格・開口放出との関連解析を通して、分泌調節機構の解明に挑戦し、その過程で超解像化法 SRRF(super resolution radial fluctuation)などの新しい研究手法の応用可能性を検討する。

主に上記目的のもとに研究を推進した。

3. 研究の方法

1)新規顆粒動態の計測法の確立:

量子ドットを活用したインスリン分泌顆粒の標識に着手した。量子ドットのもル吸光係数は EGFP の 50 倍と大きく、褪色に抵抗性を示す。したがって、反復励起が可能となり、高速画像取得(50 ms/画像)においても長期間顆粒位置を追跡が可能と見込まれた。また、位置精度も 6 nm と高い。そのため、顆粒動態に関する各種パラメータ(平均二乗変位、拡散係数など)を正確に求められる。蛍光強度は明るいため細胞や組織標本の深部(~20 μ m)の情報が得られる。



加えて、量子ドットの励起光スペクトルと蛍光スペクトルの間のストークスシフトが大きく、スペクトル特性から同時多重染色に適する。そのため、細胞骨格や細胞内小器官等との二重染色を通して相互の位置関係が実時間解析できる。

インスリン顆粒を標識するために、インスリン顆粒膜に発現するタンパク質(ZnT8 や phogrin) ならびにインスリンを HaloTag で標識する遺伝子発現ベクターを作成した。インスリン細胞株には lipofection で導入し、膵島クラスター標本にはアデノベクターを用いて導入した。

量子ドットによる標識においては、市販のサクシニミジルエステル化された HaloTag リガンドと、QdotITK amino (PEG)を反応させ、HaloTag リガンドと量子ドットの複合体を作製した。インスリン顆粒膜タンパクを HaloTag 標識する発現ベクターを INS-1 細胞に遺伝子導入し 24 時間後にこの複合体を電気穿孔法で導入し、HaloTag との共有結合を介してインスリン顆粒膜細胞を蛍光標識した。RPMI で 5 時間培養後に単分子観察した。

一方、初代培養標本となる膵島クラスター標本には、蛍光標識 HaloTag リガンドを用いた。発現ベクターを遺伝子導入した翌日、市販の細胞膜透過性色素 (oregon green OG, tetramethylrhodamine TMR 等) 付き HaloTag リガンドを細胞外液に添加して、HaloTag との間に共有結合を作らせインスリン顆粒膜やインスリン顆粒内を蛍光標識した。

2)超解像化法を併用した解析： 空間解像度約 70 nm の **SRRF** 法を用い EGFP-tubulin や lifact-EGFP 等を発現させたインスリン分泌細胞において、微小管・アクチンなどの細胞骨格の画像化も行った。空間的、時間的な蛍光強度の相関を計算することで、光学解像を上回る解像で微細観察を行った。

3)各種刺激による変化の観察： グルコース刺激や細胞骨格の脱重合促進ならびにその抑制が、インスリン分泌顆粒の動態にいかなる影響を与えるか明らかにする。高速共焦点顕微鏡観察(オリンパス IX-81、100 倍対物レンズ NA1.4、488nm/532nm 励起、1~20 枚/秒、30-32)にて断層画像を取得し、変化の定量化に用いることのできるパラメーターを検討した。

4 . 研究成果

1)インスリン顆粒膜細胞を HaloTag で標識する遺伝子ベクターの構築を行った。続いて、本課題の分担研究者 畠山裕康博士が INS-1 細胞への遺伝子導入条件や電気穿孔法の条件を検討することにより、量子ドットでインスリン顆粒を疎に標識することが可能となり、単一蛍光分子の追跡を行うことに成功した。蛍光分子で標識された顆粒には素早く動くものと、ほとんど動かないものがあり、平均二乗変位の経時変化には大きな違いがあった。なお、対照実験として HaloTag 標識ベクター非発現細胞にも量子ドットを導入し、動態を比較したところ、両者は明らかに異なる挙動を示す事実を確認した。画像解析プログラムも立ち上げ、平均二乗変位の経時変化を示し、短期間の挙動を示すパラメーターD (0.3 秒分)と長期間の挙動を反映するパラメーター (10 秒)に分けて評価することにした。

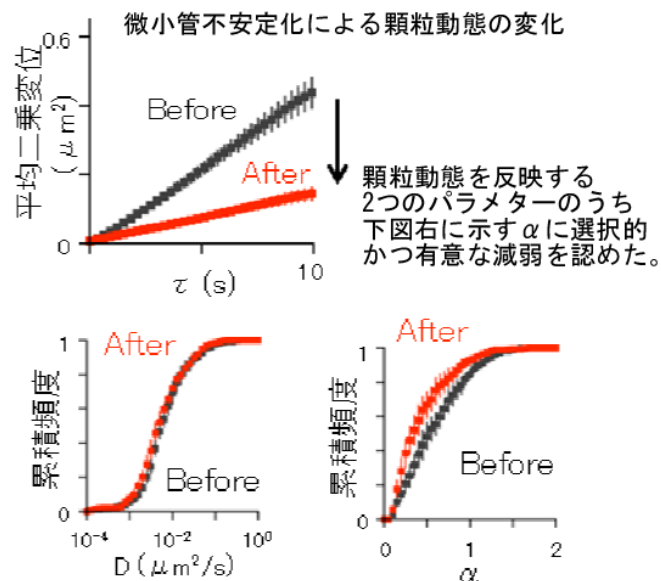
量子ドット標識
HaloTagリガンド
染色像 (INS1細胞)



— 5 μ m

2)続いて微小管の安定化と不安定化が及ぼす影響について、平均二乗変位を指標に定量的に検討した。nocodazole を用いて微小管を不安定化させた場合、Paclitaxel を用いて微小管を安定化させた場合、ともに 1)のパラメーターのうち長期の挙動を示す のみが優位に低下した。D は不変であった。この実験結果から、インスリン分泌顆粒の動きを維持するにあたり、微小管は安定

に存在することではなく、重合と脱重合がダイナミックに起きていることが必要であると推論した。日本生理学会、日本糖尿病学会、日本内分泌学会などで複数回学会発表を行い、論文投稿中である。なお、これらの薬剤投与がインスリン分泌量に与える影響 (Glucose 3 mM、11 mM、17 mM) についても ELISA にて検討し、中でも Paclitaxel による高濃度グルコースにおける作用を同定した。



3) アクチン細胞骨格についても検討を進めた。

この実験は INS-1 細胞において insulin-HaloTag 発現ベクターを導入し、蛍光標識した HaloTag リガンドを投与することによる顆粒内蛍光標識で実施した。2 種類のアクチン重合阻害剤の作用を調べた結果、F-actin を消失させる Latrunculin B を投与した場合にはインスリン顆粒の動きが促進され、逆に F-actin を安定化させる Cytochalasin D を投与した場合には、インスリン顆粒の動きが抑制された。すなわち同じ脱重合阻害剤であっても相反する作用が示された。この検討において F-actin を Lifeact-EGFP で可視化すると、一方の阻害剤では線維状アクチンの消失、他方の阻害剤は線維状アクチンの安定化 (肥厚) が認められ、アクチン線維が顆粒動態に与える生理機能について新たな考察が進められた。これら 2 種の阻害剤の他、複数の調節剤についても検討が行われ、日本生理学会や生理学東京談話会、糖尿病学会にて発表した。

4) 高グルコース・高パルミチン酸長期投与の影響を検討した。糖尿病、高脂血症のモデルと考えられる。培養液に添加後 20 時間後の観察にて、インスリン顆粒動態の抑制が見出された。同条件で、Tubulin-EGFP や Lifeact-EGFP の動態を超解像法 SRRF で検討した。双方に有意な変化が認められ、インスリン顆粒動態の抑制ならびに分泌量低下機序の一部を説明すると考察している。

5) 膵島初代培養クラスター標本においてもインスリン分泌顆粒の動きを検討する実験系の立ち上げを行った。Insulin-HaloTag を発現するアデノベクター構築精製系を研究室内で樹立することに成功した。膵島クラスター標本に用いることで多数の点状蛍光を認め、その大きさの分布はインスリン免疫染色による点状構造の直径分布と合致した。画像取得条件を最適化した結果、インスリン顆粒は 1-2 枚/秒の間隔となり、各種条件における顆粒運動評価パラメターにつき検討を重ねた。グルコース刺激やインスリン分泌に関わる様々なシグナル伝達系の刺激剤・抑制剤の効果を確認することができ、検討を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 高橋倫子 | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 インスリン開口放出のメカニズム | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 月刊糖尿病 特集：インスリン分泌機構とその異常 | 6. 最初と最後の頁 13-19 |
| 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 高橋倫子 | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 生物物理学的手法を用いたインスリン分泌機構の解明 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 糖尿病 | 6. 最初と最後の頁 6-8 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11213/tonyoby.66.6 | 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 高橋倫子 | 4. 巻 WEBなし |
| 2. 論文標題 インスリン分泌の生理学 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 糖尿病・内分泌プラクティスWeb「学び直す糖尿病・内分泌の生理学」 | 6. 最初と最後の頁 WEBなし |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.57554/a0008 | 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 高橋倫子 | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 インスリン分泌の生理学 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 糖尿病・内分泌プラクティスWeb「学び直す糖尿病・内分泌の生理学」 | 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） 10.57554/a0008 | 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 高橋倫子 | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 生物物理学的手法を用いたインスリン分泌機構の解明 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 糖尿病 | 6. 最初と最後の頁 6-8 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11213/tonyoby.66.6 | 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 Yoshiko Matsumoto-Ikushima, Motoharu Awazawa, Naoki Kobayashi, Sho Osonoi, Seiichi Takemiya, Hiroshi Kobayashi, Hirotsugu Suwanai, Yuichi Morimoto, Kotaro Soeda, Jun Adachi, Masafumi Muratani, Jean Charron, Hiroki Mizukami, Noriko Takahashi, Kohjiro Ueki | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 MEK/ERK signaling in β -Cells bifunctionally regulates β -Cell mass and glucose-stimulated insulin secretion response to maintain glucose homeostasis. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Diabetes | 6. 最初と最後の頁 1519 ~ 1535 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db20-1295 | 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 Hasan Ucar, Satoshi Watanabe, Jun Noguchi, Yuichi Morimoto, Yusuke Iino, Sho Yagishita, Noriko Takahashi, Haruo Kasai | 4. 巻 600 |
| 2. 論文標題 Mechanical actions of dendritic-spine enlargement on presynaptic exocytosis. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nature | 6. 最初と最後の頁 686 ~ 689 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-021-04125-7 | 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 Wang H, Mizuno K, Takahashi N, Kobayashi E, Shirakawa J, Terauchi Y, Kasai H, Okunishi K, Izumi T. | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Melanophilin accelerates insulin granule fusion without predocking to the plasma membrane. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Diabetes | 6. 最初と最後の頁 2655-2666 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db20-0069 | 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29件（うち招待講演 17件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 畠山裕康、大嶋友美、小野新一郎、高橋倫子 |
| 2. 発表標題 インスリン分泌顆粒の細胞内挙動に対する細胞骨格系の作用 |
| 3. 学会等名 第99回日本生理学会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋 倫子、大嶋 友美、安岡 有紀子、畠山 裕康 |
| 2. 発表標題 基礎医学から深める糖尿病学 |
| 3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋倫子 |
| 2. 発表標題 生物物理学的手法を用いたインスリン開口放出機構の解明 |
| 3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋倫子、畠山裕康、大嶋友美 |
| 2. 発表標題 インスリン分泌現象の可視化と解析 |
| 3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋倫子、畠山裕康、大嶋友美、小野新一郎、福田英一、河西春郎 |
| 2. 発表標題 インスリン分泌現象の可視化解析 |
| 3. 学会等名 第252回生理学東京談話会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小野 新一郎、畠山 裕康、大嶋 友美、雨木 正憲、福田 英一、高橋 倫子 |
| 2. 発表標題 アクチン細胞骨格系によるインスリン分泌顆粒の細胞内動態調節 |
| 3. 学会等名 第252回生理学東京談話会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋倫子 |
| 2. 発表標題 垣根を越えて広がる糖尿病学 |
| 3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会関東甲信越地方会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高橋倫子 |
| 2. 発表標題 インスリン分泌細胞の生物学 |
| 3. 学会等名 内分泌・代謝学共同利用共同研究拠点セミナー 生活習慣病解析プロジェクト共催（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋倫子 |
| 2. 発表標題 血糖値の恒常性と膵内分泌 |
| 3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 畠山裕康、小野新一郎、大嶋友美、高橋倫子 |
| 2. 発表標題 一分子追跡系により解析したF-actinによるインスリン分泌顆粒の細胞内動態の調節 |
| 3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小野新一郎、畠山裕康、大嶋友美、高橋倫子 |
| 2. 発表標題 インスリン分泌顆粒の細胞内動態に対するF-actinの作用の可視化計測 |
| 3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 畠山裕康、大嶋友美、高橋倫子 |
| 2. 発表標題 膵 細胞内部におけるインスリン分泌顆粒の挙動を高精度に可視化計測するための手法の開拓 |
| 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 畠山裕康、大嶋友美、高橋倫子 |
| 2. 発表標題 Single molecule analysis of insulin granule movement within pancreatic β -cells |
| 3. 学会等名 第126回 日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回 日本生理学会大会 合同大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋 倫子、大嶋 友美、安岡 有紀子、畠山 裕康 |
| 2. 発表標題 基礎医学から深める糖尿病学 インスリン分泌機構の研究 |
| 3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋倫子 |
| 2. 発表標題 生物物理学的手法を用いたインスリン開口放出機構の解明(受賞講演) |
| 3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋 倫子、畠山 裕康、大嶋 友美 |
| 2. 発表標題 インスリン分泌現象の可視化と解析 |
| 3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会(招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋倫子、畠山裕康、大嶋友美、小野新一郎、福田英一、河西春郎 |
| 2. 発表標題 インスリン分泌現象の可視化解析 |
| 3. 学会等名 第252回生理学東京談話会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小野新一郎、畠山裕康、大嶋友美、雨木正憲、福田英一、高橋倫子 |
| 2. 発表標題 アクチン細胞骨格系によるインスリン分泌顆粒の細胞内動態調節 |
| 3. 学会等名 第252回生理学東京談話会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋倫子 |
| 2. 発表標題 垣根を越えて広がる糖尿病学 |
| 3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会関東甲信越地方会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高橋倫子 |
| 2. 発表標題 インスリン分泌細胞の生物学 |
| 3. 学会等名 内分泌・代謝学共同利用共同研究拠点セミナー 生活習慣病解析プロジェクト共催（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋倫子 |
| 2. 発表標題 血糖値の恒常性と膵内分泌 |
| 3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 畠山裕康、小野新一郎、大嶋友美、高橋倫子 |
| 2. 発表標題 Roles of F-actin in intracellular insulin granule behavior analyzed by single-particle tracking |
| 3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小野新一郎、畠山裕康、大嶋友美、高橋倫子 |
| 2. 発表標題 Live-imaging analysis of F-actin actions on intracellular insulin granule behavior |
| 3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 畠山裕康、大嶋友美、高橋倫子 |
| 2. 発表標題 Signaling in islet hormone secretion-physiology and pathophysiology- Imaging analysis of granule dynamics within insulin-secreting cells |
| 3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 生島芳子, 粟澤元晴, 小林直樹, 遅野井祥, 諏訪内浩紹, 守本祐一, 添田光太郎, 足立淳, 村谷匡史, 水上浩哉, 高橋倫子, 植木浩二郎 |
| 2. 発表標題 Signaling in islet hormone secretion-physiology and pathophysiology- Roles of MEK/ERK signaling in pancreatic b cells under insulin resistant status |
| 3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ucar Hasan, Noguchi Jun, Watanabe Satoshi, Morimoto Yuichi, Yagishita Sho, Takahashi Noriko, Kasai Haruo |
| 2. 発表標題 Presynaptic terminals can sense spine enlargement and mechanical pressure to provide stronger synaptic transmission. |
| 3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 畠山 裕康、大嶋 友美、高橋 倫子 |
| 2. 発表標題 インスリン分泌顆粒の細胞内挙動の可視化計測 |
| 3. 学会等名 第251回生理学東京談話会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋倫子 |
| 2. 発表標題 細胞機能の可視化 |
| 3. 学会等名 第85回日本泌尿器科学会東部総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 畠山裕康、大嶋友美、高橋倫子 |
| 2. 発表標題 Single molecule analysis of insulin granule movement within pancreatic β -cells |
| 3. 学会等名 第126回 日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回 日本生理学会大会 合同大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 高橋倫子 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 25 |
| 3. 書名 標準薬理学第8版 第18章内分泌・代謝系 「膵臓ホルモン、代謝」分担執筆 | |

| | |
|--------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 高橋倫子、門脇孝 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 文光堂 | 5. 総ページ数 3 |
| 3. 書名 臨床検査ガイド2020年改訂版 | |

〔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 | 畠山 裕康 (Hatakeyama Hiroyasu) (00619067) | 北里大学・医学部・准教授 (32607) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|