

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11512

研究課題名(和文)細胞内脂質シグナルを標的とした細胞量増大による糖尿病治療の確立に向けた検証研究

研究課題名(英文) Establishment of novel therapeutic strategies for diabetes by increasing pancreatic beta-cell mass through targeting of intracellular lipid signaling

研究代表者

金子 雪子 (KANEKO, Yukiko)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：00381038

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)：1型のみならず2型糖尿病でも細胞量の減少が認められるが、細胞増殖を標的とした糖尿病治療薬はない。本研究はDGK欠損マウスにおいて、膵島の増加による耐糖能改善や糖尿病進行抑制がみられるという我々の知見に基づき計画された。本研究より、脳など他組織での非特異的なDGK欠損による間接的な効果ではなく、細胞特異的にDGKが欠損することで、生体内で膵島が増殖すること、さらに増殖膵島は成熟した細胞により構成されることが明らかとなった。また、DGKの局在制御の知見も得られた。本研究より、DGKの発現や局在を制御することで、細胞増殖による新たな糖尿病治療薬の標的となり得ることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞量の回復は糖尿病の根本治療になり得るものの、細胞は胎生期以降ほとんど増殖せず、成体期に細胞増殖を惹起させるのは困難である。したがって、これまでに細胞増殖を標的とした治療薬はない。本研究において、細胞特異的にDGKを欠損させると成熟した細胞、すなわちグルコース濃度に応じインスリンを分泌し得る細胞が増殖することを証明し、DGKが細胞増殖を標的とした新規糖尿病治療薬としての可能性が明らかとなった。本研究成果は病態生理学的意義だけでなく、今後の糖尿病治療薬の開発にも貢献しうる。

研究成果の概要(英文)：Although a loss of  $\beta$ -cell mass is observed in both type 1 and type 2 diabetes, there are no clinical therapeutics for diabetes that target  $\beta$ -cell proliferation. The present study was designed based on our findings that DGK-deficient mice show improved glucose tolerance and suppression of diabetes progression by increasing the number of pancreatic islets. The present study demonstrated that  $\beta$ -cell-specific knockout of DGK, rather than indirect effects of non-specific DGK knockout in other tissues such as the brain, leads to islet proliferation in vivo, and that proliferating islets are composed of mature  $\beta$ -cells. Our findings also provide insight into the regulation of DGK localization in pancreatic  $\beta$ -cells. This study suggests that regulating the expression and localization of DGK could be a potential target for novel therapeutics for diabetes via  $\beta$ -cell proliferation.

研究分野：薬理学、糖尿病学

キーワード：糖尿病 インスリン分泌 膵細胞 ジアシルグリセロールキナーゼ

## 1. 研究開始当初の背景

1型糖尿病のみならず、2型糖尿病でも $\beta$ 細胞量の減少が認められることが知られている。そのため、 $\beta$ 細胞量を回復させることができれば、インスリン分泌が改善し、糖尿病の根本的治療に繋がる。生後は既存の $\beta$ 細胞の自己複製によってのみ $\beta$ 細胞量は増加する。しかしながら、胎生期以降の $\beta$ 細胞はほとんど増殖せず、成体期に $\beta$ 細胞増殖を惹起させるのは困難である。しかし、インスリン抵抗性や膵切除のようにインスリン需要が高まる条件下では $\beta$ 細胞は自己複製することも知られている。このように複数の $\beta$ 細胞増殖経路の存在が示唆されているものの、未だ $\beta$ 細胞増殖による糖尿病治療を導く有力な治療標的分子は明らかではない。

細胞内脂質シグナルの重要性は広く認知されており、ジアシルグリセロール (DAG) はその中心に位置する。我々は、細胞内 DAG 量を制御する主要な代謝酵素である DAG kinase (DGK) に着目し、 $\beta$ 細胞での DGK の機能について検討を行ってきた。そして、DGK $\alpha$  と  $\gamma$  の機能低下がインスリン分泌低下による糖尿病増悪に繋がることを明らかにした (Sawatani et al., *J Pharmacol Sci*, 2019, Kaneko et al. *Endocrinology*, 2013)。また、 $\beta$ 細胞では DGK $\delta$  が主に核内に高発現することを見出している。さらに、我々が作製した $\beta$ 細胞特異的ジアシルグリセロールキナーゼ (DGK)  $\delta$  欠損 ( $\beta$  DGK $\delta$  KO) マウスでは、 $\beta$ 細胞の複製による $\beta$ 細胞増殖亢進が認められた。さらに、streptozotocin (STZ) 投与による $\beta$ 細胞破壊を伴う糖尿病モデルを作製すると、 $\beta$  DGK $\delta$  KO で $\beta$ 細胞量の増大による糖尿病改善効果が認められた。しかしながら、DGK $\delta$  欠損による膵 $\beta$ 細胞増殖機構の詳細は不明な点が多い。

## 2. 研究の目的

これまでの知見により、 $\beta$ 細胞核内 DGK $\delta$  機能抑制が核内 DAG 産生増加を介して $\beta$ 細胞増殖を惹起させ、 $\beta$ 細胞脱落を伴う糖尿病進展を抑制することが示唆されている。そこで、本研究では、 $\beta$ 細胞増殖を惹起させる新規糖尿病治療標的としての DGK $\delta$  の $\beta$ 細胞における機能制御機構を明らかにすることを目的とし、 $\beta$ 細胞特異的 DGK $\delta$  欠損マウスにおける膵島形態や機能の解析、膵 $\beta$ 細胞株を用いた DGK $\delta$  タンパク質の発現による局在制御解析などを行うことで、DGK $\delta$  シグナリングの解明および病態生理学的な意義を明らかにし、新規糖尿病治療標的としての基盤構築を目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) 遺伝子欠損マウスの作出

$\beta$ 細胞特異的 DGK $\delta$  欠損マウス ( $\beta$  DGK $\delta$ ) の作製： $\beta$  DGK $\delta$  KO マウスは RIP-Cre と DGK $\delta^{flox/flox}$  マウスとの交配で作出した。誘導型 $\beta$ 細胞特異的 DGK $\delta$  欠損マウスを作製する際には、MIP-CreER マウスと DGK $\delta^{flox/flox}$  マウスとの交配で生まれた産仔にタモキシフェンを 5 日間腹腔内投与することにより作出した。作出したノックアウトマウスは、各組織を摘出し、免疫組織化学染色や遺伝子・タンパク質発現解析に用いた。

### (2) 免疫組織化学染色、イムノプロットティング、遺伝子発現解析

摘出した膵臓をパラホルムアルデヒドで固定後、OCT コンパウンドで包埋・凍結し、スラ

イドガラスに  $5\mu\text{m}$  の薄切切片を付着させた。その後、insulin および Ki67 抗体を用いて免疫染色を行い、Array Scan にて膵島サイズ、Ki67 陽性細胞解析を行った。また、Urocortin-3(UCN3), MafA 抗体を用いて、同様に免疫染色を行い、小型膵島における各タンパク質発現を蛍光顕微鏡 (Keyence BZ-X700) にて観察した。膵の形態観察では、膵を固定後、パラフィン包埋し、薄切切片を作製した後にヘマトキシリンエオジン染色により観察を行った。各組織を単離後、タンパク質抽出を行い、ウェスタンブロッティング法によりイムノブロットすることで、各組織における DGK  $\delta$  の発現解析を行った。膵島における遺伝子発現解析では、コラゲナーゼ消化法により膵島を単離し、total RNA を抽出後、real time qPCR 法にて mRNA 発現解析を行った。また、誘導型 DGK  $\delta$  欠損マウス膵島より抽出した DNA を用いて、PCR 法により標的遺伝子を増幅させることで、遺伝子欠損の判別を行った。

### (3) 培養 $\beta$ 細胞株を用いた検討

DGK  $\delta$  の局在制御の解析を行うために、マウス由来膵  $\beta$  細胞株 MIN6 細胞を用いた。タンパク質発現プラスミドを構築後、リポフェクション法により MIN6 細胞へトランスフェクションを行った。発現タンパク質の局在は細胞分画および蛍光顕微鏡を用いた観察により解析を行った。MIN6 細胞は低浸透圧バッファー中で破砕、可溶化後、遠心分離により核分画と細胞質分画へと分画を行った。分画サンプルをウェスタンブロッティング法により各分画中に発現するタンパク質の解析を行った。

## 4. 研究成果

(1) **小型新生膵島の機能的成熟度の検討**：RIP-Cre と DGK  $\delta$  loxP マウスの交配により作出した  $\beta$  細胞特異的 DGK  $\delta$  欠損マウス ( $\beta$  DGK  $\delta$  KO) では、特に直径  $60\mu\text{m}$  以下の小型の膵島の増加が認められた。我々は、小型の膵島において実際に細胞増殖が盛んになっているのかを確認するために、細胞増殖マーカーである Ki67 を用いて、膵切片における Ki67 陽性細胞の確認をおこなった。その結果、小型の膵島では Ki67 陽性細胞の割合が高く、特に直径  $60\mu\text{m}$  以下の膵島で有意に増加していることがわかった。しかし、細胞増殖の亢進により増加した小型の膵島中のインスリン陽性細胞が果たして機能的に成熟しているのかについては不明であった。そこで、増加が認められる小型膵島と大型膵島との形態をヘマトキシリンエオジン染色で確認し、比較を行った(図1)。また、 $\beta$  細胞成熟マーカーである転写因子 MafA やペプチド Urocortin3 (Ucn-3) の発現を確認した。その結果、DGK  $\delta$  欠損マウスの膵島形態は野生型と比較して同様であり、かつ小型膵島も大型膵島と同様に正常な構造を取っていることが確認できた。また、小型膵島における細胞も MafA、Ucn-3 に陽性であること、Ucn-3 の陽性細胞数を定量した結果、野生型と比較し発現量に差がないことを確認したことから、DGK  $\delta$  欠損マウスにおいて多く出現する小型膵島は、野生型の膵島や大型の膵島と比較して、機能的に十分成熟していることが示唆された。

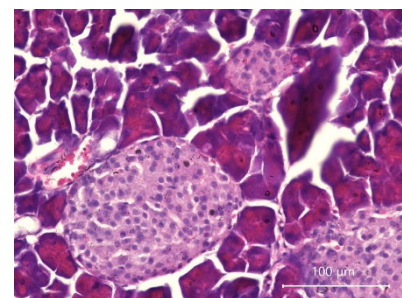
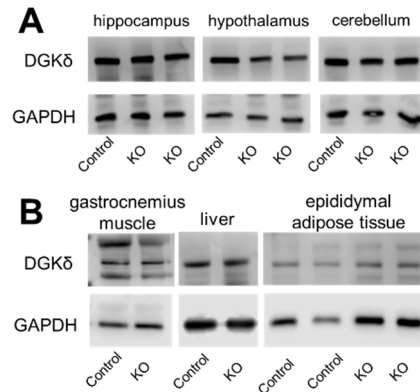


図1.  $\beta$  DGK  $\delta$  KO マウス膵島の HE 染色画像  
直径  $60\mu\text{m}$  以下の小型膵島においても正常な膵島形態を維持していることを確認できた。  
(Sato et al., *FASEB J* 2021)

(2) **膵  $\beta$  細胞増殖機序の解析**：生後  $\beta$  細胞が増殖する経路として、Insulin receptor substrate-2 (IRS-2) を介した経路が知られ、インスリン抵抗性の増大によりインスリン

IRS-2 の発現が膵β細胞において増大することが報告されている。そこで、β DGK δ KO における小型膵島の増加が IRS-2 経路依存的な経路であるものかを確認するために、β DGK δ KO より単離した膵島の IRS-2 mRNA の発現を定量した。その結果、DGK δ 欠損マウス膵島においても IRS-2 の発現量に変化は認められなかった。この結果より、DGK δ による小型膵島の増加は IRS-2 非依存的な経路での増加であることが示唆された。

**(3) 非特異的 DGK δ 欠損の影響:** インスリンプロモーター活性は視床下部などβ細胞以外の細胞や組織でも認められることが報告されている。つまり、β細胞以外の非特異的 DGK δ 欠損のβ細胞増殖に与える影響は否定できない。そこで、β細胞以外の各組織における DGK δ 発現量の解析を行った。その結果、β DGK δ KO において、肝臓や骨格筋、脂肪組織などインスリン標的組織における DGK δ の発現に変化は認められなかった一方で、視床下部における DGK δ の非特異的な発現低下が認められた(図2)。そこで、視床下部を含む脳特異的な DGK δ 欠損マウス CaMKII α-Cre × DGK δ<sup>flox/flox</sup> を用いて、血糖値およびインスリン値を検討したところ、脳特異的な DGK δ 欠損ではいずれも変化が認められなかったことから、DGK δ 欠損による耐糖能の亢進はβ細胞における DGK δ 欠損の影響であることが確認された。



**図2. β DGK δ KO マウス各組織における DGK δ 発現**  
 視床下部において、KO マウスで DGK δ の発現低下が認められた。  
 (Sato et al., FASEB J 2021)

**(4) 誘導型β細胞特異的 DGK δ 欠損マウスの作製:** 成体期における DGK δ 欠損が糖尿病病態に与える影響を検証するために、MIP-CreER と DGK δ loxP マウスの交配を行い作出された MIP-CreER/DGK δ<sup>flox/flox</sup> マウスにタモキシフェンを5日間投与することで、誘導的β細胞特異的 DGK δ 欠損マウスを作製した。作製したマウスの膵島を単離し、ジェノタイピングを行ったところ、誘導的に DGK δ が欠損されることを確認した。

**(5) β細胞における DGK δ の局在制御の解析:** β細胞における DGK δ の局在については不明な点が多い。DGK δ の SAM ドメインは DGK δ のオリゴマー形成に関与し、また、SAM ドメインを有する他のタンパク質とヘテロオリゴマー形成することも報告されている。したがって、DGK δ SAM ドメインがβ細胞における核局在に関与している可能性を考え、SAM ドメイン欠損 DGK δ プラスミド(DGK δ ΔSAM)を導入した際のβ細胞における DGK δ の局在解析を行った。その結果、DGK δ ΔSAM を過剰発現させた MIN6 細胞では、細胞質画分で DGK δ の発現が増加し、核画分では減少した。しかしながら、DGK δ が有すると予測された核局在化シグナル配列を欠損させても、核画分における DGK δ の発現に変化は認められなかった。以上の結果より、DGK δ SAM ドメインが DGK δ のオリゴマー形成およびβ細胞における核局在に関与することが示唆された。

本研究より、β細胞特異的 DGK δ 欠損マウスにおける糖尿病発症の抑制が機能的β細胞の増殖による小型膵島の増加によるものであることが明らかとなった。さらには、DGK δ の細胞内局在の制御を行うことによる機能制御の可能性が示され、DGK δ 局在制御による

膵 $\beta$ 細胞増殖制御機構の一端を明らかとした。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ihim Stella Amarachi, Kaneko Yukiko K., Yamamoto Moe, Yamaguchi Momoka, Kimura Toshihide, Ishikawa Tomohisa	4. 巻 46
2. 論文標題 Apigenin Alleviates Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis in INS-1 -Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 630 ~ 635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00913	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 Kaneko Yukiko K.	4. 巻 46
2. 論文標題 Development of Therapeutic Agents with a Novel Mechanism of Action Targeting Pancreatic - Cells for Diabetes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 640 ~ 646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00928	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 Kaneko Yukiko K., Morioka Ami, Sano Misaki, Tashiro Maho, Watanabe Naoya, Kasahara Nahoko, Nojiri Masato, Ishiwatari Chihiro, Ichinose Kentaro, Minami Akira, Suzuki Takashi, Yamaguchi Momoka, Kimura Toshihide, Ishikawa Tomohisa	4. 巻 637
2. 論文標題 Asymmetric dimethylarginine accumulation under hyperglycemia facilitates -cell apoptosis via inhibiting nitric oxide production	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 108 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.11.011	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 Kaneko Yukiko K., Tara Yuki, Ihim Stella Amarachi, Yamamoto Moe, Kaji Megumi, Ishikawa Tomohisa	4. 巻 2
2. 論文標題 Nobiletin ameliorates glucose tolerance by protecting against -cell loss in type-2 diabetic db/db mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Phytomedicine Plus	6. 最初と最後の頁 100367 ~ 100367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phyplu.2022.100367	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 Kaneko Yukiko K., Sawatani Toshiaki, Ishikawa Tomohisa	4. 巻 142
2. 論文標題 Involvement of Diacylglycerol Kinase on the Regulation of Insulin Secretion in Pancreatic Cells during Type 2 Diabetes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 457 ~ 463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.21-00176-2	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 金子 雪子、石川 智久	4. 巻 58
2. 論文標題 次世代糖尿病治療標的としての膵 細胞量の制御	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 132 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.58.2_132	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 Yamaguchi Momoka, Ohbayashi Saya, Ooka Akira, Yamashita Hinako, Motohashi Nanami, Kaneko Yukiko K., Kimura Toshihide, Saito Shin-ya, Ishikawa Tomohisa	4. 巻 600
2. 論文標題 Harmine suppresses collagen production in hepatic stellate cells by inhibiting DYRK1B	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 136 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.02.054	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 Sato Taiji, Ishiwatari Chihiro, Kaneko Yukiko K., Ishikawa Yoko, Kimura Yuki, Watanabe Naoya, Aoshima Ikumi, Matsuda Yukari, Nakayama Takahiro, Chiba Rina, Fujinuki Takahiro, Iwata Kai, Lu Qiang, Usuki Takako, Sakane Fumio, Ishikawa Tomohisa	4. 巻 35
2. 論文標題 Diacylglycerol kinase functions as a proliferation suppressor in pancreatic cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e21420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202001279RR	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 K. Kaneko Yukiko, Kan Toshiyuki, Ishikawa Tomohisa	4. 巻 155
2. 論文標題 Citrus flavonoids as a target for the prevention of pancreatic $\beta$ -cells dysfunction in diabetes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 209 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.20024	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17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 渡邊直也、金子雪子、石川智久
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ の膵 細胞内局在と機能の関連解析
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 梶萌、金子雪子、石川智久
2. 発表標題 ノビレチンの膵 細胞に対する抗アポトーシス作用機序の解析
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Stella Amarachi Ihim, Yukiko K. Kaneko, Moe Yamamoto, Yuma Hayakawa, Takuomi Hosaka, Koichi Yoshinari, Tomohisa Ishikawa
2. 発表標題 Investigation of the anti-diabetic effect of apigenin on the function of INS-1D pancreatic $\beta$ -cell
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2022
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 狩野蘭、金子雪子、多良勇輝、山本萌絵、梶 萌、石川智久
2. 発表標題 柑橘果皮成分ポリメトキシフラボノイドの膵 細胞機能に対する活性の比較研究
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊直也、金子雪子、石川智久
2. 発表標題 インスリン分泌および膵 細胞増殖に対するジアシルグリセロールキナーゼ の機能解析
3. 学会等名 第68回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ihim Stella、金子雪子、山本萌絵、石川智久
2. 発表標題 Evaluation of the anti-diabetic effect of apigenin on INS-1D pancreatic -cell
3. 学会等名 第146回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊直也、金子雪子、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞におけるジアシルグリセロールキナーゼ の局在と機能解析
3. 学会等名 第146回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金子雪子
2. 発表標題 膵 細胞を標的とする新たな作用機序を有する糖尿病治療薬開発に向けた薬理研究
3. 学会等名 日本薬学会第142回年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊直也、金子雪子、石川智久
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ の膵 細胞での局在および機能解析
3. 学会等名 日本薬学会第142回年会（名古屋）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Megumi Kaji, Yukiko Kaneko, Yuki Tara, Toshiyuki Kan, Tomohisa Ishikawa
2. 発表標題 Comparative analysis of anti-diabetic effects of nobiletin and other citrus flavonoids on pancreatic $\beta$ -cell function
3. 学会等名 The 26th Shizuoka Forum on Health and Longevity
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 一瀬 健太郎、金子 雪子、高橋 夏実、八木 雄也、石川 智久
2. 発表標題 膵 細胞における妊娠期メラトニンシグナリング関連分子の発現および機能解析
3. 学会等名 第145回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊直也、金子雪子、石川智久
2. 発表標題 膵 細胞におけるジアシルグリセロールキナーゼ の発現と機能解析
3. 学会等名 第145回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子雪子
2. 発表標題 糖尿病治療薬開発を指向した膵 細胞機能・細胞量制御に関する研究
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊 直也、金子 雪子、青島 育美、大川 里桜、石川 揚子、石渡 千裕、佐藤 太治、石川 智久
2. 発表標題 DGK 発現抑制による膵 細胞増殖機序の解析
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子雪子、石川智久
2. 発表標題 シンポジウムS05生活習慣病研究の進展と創薬への展開：膵 細胞脂質代謝分子によるインスリン分泌制御および2型糖尿病病態形成への関与
3. 学会等名 日本薬学会第141年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶 萌、金子雪子、多良勇輝、山本萌絵、青柳有紀、秋山季理子、菅敏幸、石川智久
2. 発表標題 ノビレチンとその類縁体の膵 細胞機能に対する活性の比較研究
3. 学会等名 第143回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田優香、南彰、金子雪子、澤谷俊明、大坪忠宗、池田潔、宮城妙子、紅林佑希、高橋忠伸、石川智久、鈴木隆
2. 発表標題 低血糖副作用を回避する新規糖尿病治療薬の開発
3. 学会等名 第19回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフィォーラム2020
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

静岡県立大学薬学部薬理学講座ホームページ <a href="https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/pharmaco/">https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/pharmaco/</a>
---

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	石川 智久  (Ishikawa Tomohisa)  (10201914)	静岡県立大学・薬学部・教授    (23803)	

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