

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 30 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390080

研究課題名(和文) Wolfram症候群をモデルとした糖尿病における 細胞不全のメカニズム解析

研究課題名(英文) Investigation of the mechanism of beta-cell failure in diabetes using Wolfram Syndrome as a model

研究代表者

谷澤 幸生 (Tanizawa, Yukio)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00217142

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,100,000円、(間接経費) 4,530,000円

研究成果の概要(和文)：Wolfram 症候群はインスリン欠乏による糖尿病と視神経萎縮を主徴とする遺伝性疾患で、糖尿病は膵 細胞の細胞死による。主要な原因遺伝子としてWFS1 が同定されている。この遺伝子は2型糖尿病遺伝子でもあり、より一般的な糖尿病にも関わっている。今回の研究では、Wolfram症候群の日本での実態を明らかにした。また、細胞死が起こる機序を遺伝子ノックアウトマウスを用いて研究した。この疾患の細胞死には小胞体ストレスが関わっていること、また、細胞死以前に機能的にも障害され、分泌顆粒の酸性化障害によることがわかった。小胞体ストレスによる細胞死のメカニズムや、細胞機能と時計遺伝子の関わりも解明した。

研究成果の概要(英文)：Wolfram syndrome is an autosomal recessive disorder characterized by insulin deficient diabetes and optic atrophy. Diabetes is caused by pancreatic b-cell apoptosis. In most patients, WFS1 gene is mutated. WFS1 gene is also a type 2 diabetes gene. We conducted a nation-wide survey for the Wolfram syndrome in Japan. In the patients, pancreatic b-cell death is caused by ER stress. In addition, beta-cells are functionally abnormal. That functional failure is at least in part, due to acidification defects inside the secretory granules. WFS1 protein exists on the secretory granule membrane, in addition to the ER membrane. In the secretory granule, it maintains intra-granular acidic milieu, that is important for "priming" of the granule exocytosis. We also studied the mechanism whereby ER stress causes b-cell apoptosis. We found that excessive Gsk-3b activity enhances ATF4 degradation leading to the apoptosis. We also studied relationship between clock genes and b-cell function.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：糖尿病 インスリン アポトーシス ストレス

1. 研究開始当初の背景

Wolfram 症候群はインスリン欠乏による糖尿病と視神経萎縮を主徴とする常染色体劣性遺伝性疾患で、膵β細胞の選択的喪失が見られる。我々は Wolfram 症候群の原因遺伝子 WFS1 を世界に先駆けて同定した (Nat Genet 1997) しかしながら、Wolfram 症候群は希少疾患であるだけに日本での患者の実態については、疫学的な事も含めてほとんどわかっていない。一方、WFS1 遺伝子の SNPs 解析により、WFS1 遺伝子は 2 型糖尿病遺伝子であることも明らかとなっている。

WFS1 蛋白は小胞体に存在し、小胞体ストレス応答に関連する。WFS1 を欠失するβ細胞は小胞体(ER)ストレスに対して脆弱である。さらに、*Wfs1* 欠損マウスを用いた検討で、このモデルでのβ細胞死は、肥満・インスリン抵抗性によるβ細胞での小胞体ストレス増強により著しく加速されることを見いだした。さらに、我々は新たに、膵β細胞では WFS1 蛋白は小胞体よりむしろインスリン分泌顆粒に豊富に発現され、WFS1 蛋白が欠損すると顆粒内の酸性化が維持出来ないことを見いだしている。加えて、糖尿病発症 *Wfs1* 欠損マウスのランゲルハンス氏島では時計関連遺伝子 (*Dbp*, *E4bp4*) の発現パターンが変化していることを見いだしている。最近、時計関連遺伝子とβ細胞量・機能の関連が報告され、注目されている。

2. 研究の目的

Wolfram 症候群の日本での頻度や臨床徴候等について、その実態を明らかにする。また、成因、病態については、*Wfs1* 欠損マウスおよび細胞モデルを用いて解明してゆく。*Wfs1* 欠損マウスでのインスリン分泌障害のパターンと程度、WFS1 タンパク質の欠損がインスリン分泌障害をもたらすメカニズムを明らかにする。*Wfs1* 欠損マウスでは、β細胞の機能的異常に加えて、小胞体ストレスの亢進に伴って、β細胞死が加速する。小胞体ストレスによるβ細胞死のメカニズムについて検討を進める。

糖尿病を発症した *Wfs1* 欠損マウスβ細胞では時計関連遺伝子の発現パターンが顕著に変化していることを発見した。糖尿病状態におけるその発現異常の意義を明らかにする。*Wfs1* 欠損マウスに特有のものか糖尿病状態で共通か、重要である。さらには、転写因子である時計遺伝子産物で制御される実行分子の同定を行う。

3. 研究の方法

日本での Wolfram 症候群患者の実態調査は、全国の糖尿病専門医、小児内分泌専門医に対してアンケート調査により行った。同意の得られた患者には WFS1 遺伝子の全エクソンを直接シーケンシングすることによって、遺伝子診断を行った。

WFS1 遺伝子欠損によるβ細胞アポトーシス、インスリン分泌不全のメカニズムは、*Wfs1* 欠損マウス、または膵β細胞由来の培養細胞を用いて行った。遺伝子発現はマイクロアレイ、ChiPSeq などを用いて行った。時計関連遺伝子を膵β細胞で特異的に発現するトランスジェニックマウスは、マウスインスリンプロモーターを用いて作成した。

4. 研究成果

(1) 日本における Wolfram 症候群の実態調査

Wolfram 症候群は、若年発症のインスリン欠乏型糖尿病と視神経萎縮の合併をもって臨床診断されている。その他、中枢性尿崩症、感音性難聴、小脳・脳幹失調、尿路異常など多彩な症候を合併する神経変性疾患である。全国調査により、67名の患者が同定され、日本での有病率は770,000に1人程度と推測された。本研究への参加を同意した30家系からの40人の患者について解析を行い、もっとも早期に現れる症候は糖尿病であり、初発年齢は平均8.7歳であった。続いて視神経萎縮を発症することが多く、その平均年齢は15.8歳であった。少数ながら、視神経萎縮や尿崩症が初発症状である症例も認められた。67.5%の患者に WFS1 遺伝子変異が同定された。WFS1 遺伝子に変異が同定された患者と、それ以外の患者で糖尿病や視神経萎縮の発症年齢に差は見られなかった。WFS1 遺伝子変異が同定された患者では、WFS1 タンパク質の機能が完全に喪失すると思われる変異を持つ患者では、糖尿病や視神経萎縮の発症年齢が低い傾向が見られた。

(2) *Wfs1* ノックアウトマウスのインスリン分泌不全の特徴

Wfs1 ノックアウトマウスでは、β細胞がアポトーシスにより経時的に減少し、その機序として、WFS1 タンパク質を欠損するβ細胞は小胞体ストレスに脆弱なことがあげられる。WFS1 タンパク質は主に小胞体に存在するが、膵β細胞ではインスリン分泌顆粒にも多く分布する。分泌顆粒上の WFS1 は顆粒内の酸性化維持に重要である事を見出した。最近、顆粒内が酸性に維持されることが分泌顆粒の「プライミング」に重要である事が示されている。*Wfs1* ノックアウトマウスでは、β細胞が有意に減少する以前からインスリン分泌障害が認められた。単離膵島のバッチインキュベーションにおいても、膵灌流においてもグルコース刺激、KCL 刺激のいずれにおいても著しい分泌低下が認められ、TURF による解析では、ブドウ糖負荷時の早期の開口放出(インスリン分泌第1相)が障害されていると考えられた。インスリン分泌顆粒内の酸性化障害による「プライミング」不全のためと考えている。一方、*Wfs1* ノックアウトマウスにエクセナチドを投与すると、分泌応答不全が部分的に回復する。治療応用が期待される。

(3) 膵β細胞のアポトーシスのメカニズム
小胞体ストレスを含めた、種々の細胞ストレスによって、Gsk-3βの過剰な活性化が生じている。事実、薬物によりこの活性を抑制、または、Gsk-3β遺伝子のヘテロ欠損により遺伝的にGsk-3βの活性低下をもたらすと、in vivo、in vitroの両者で小胞体ストレスによるβ細胞アポトーシスが軽減または防止される。この際に、ATF4の蛋白発現が増加していることがアポトーシス抑制の少なくとも一部を説明することを見出した。Gsk-3βの過剰活性はubiquitin-proteasome系を介してATF4の分解を促進し、細胞をアポトーシスに向かわせる。小胞体ストレスによるアポトーシス誘導メカニズムの一端を明らかにした。

(4) 時計遺伝子とインスリン分泌

Wfs1 ノックアウトマウスの膵β細胞での遺伝子発現の解析により、時計関連遺伝子である*E4bp4*、*Dbp*の発現が変化していることを見出した。*Clock*や*Bmal1*といった、core遺伝子の欠損でインスリン分泌障害が起こることはすでに報告されているが、転写因子である時計遺伝子とインスリン分泌とのリンクは不明な点が多い。我々は、β細胞機能に重要な役割を持ち、構造上時計遺伝子群と相同なドメイン構造を持つ*Arnt*に着目した。*Arnt*プロモーター+ルシフェラーゼ遺伝子を用いたレポーター解析やChiP解析により、*Arnt*は*E4bp4*、*Dbp*により直接発現調節されることを明らかにした。時計遺伝子とインスリン分泌を結びつけるリンクのひとつであると考えられる。また、*E4bp4*のβ細胞でのトランスジェニックマウスが強いインスリン分泌不全を来すことを見出し、解析中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計14件)

1. Bonnet Wersinger D., Benkafadar N., Jagodzinska J., Hamel C., Tanizawa Y., Lenaers G., Delettre C. Impairment of Visual Function and Retinal ER Stress Activation in *Wfs1*-Deficient Mice. *PLoS One*. 2014 May 13;9(5):e97222. doi: 10.1371/journal.pone.0097222. (査読あり)
2. Iwasaki N., Fukawa K., Matsuo M., Urano M., Watanabe M., Ono Y., Tanabe K., Tanizawa Y., Ogata M., Ide R., Takizawa M., Nagata S., Osawa M., Uchigata Y., Saito K.. A sibling case of Wolfram syndrome with a novel mutation Y652X in *WFS1*. *Diabetology International* 2013 DOI 10.1007/s13340-013-0145-8 (査読あり)
3. Nakabayashi H., Ohta Y., Yamamoto M., Susuki Y., Taguchi A., Tanabe K.,

Kondo M., Hatanaka M., Nagao Y., Tanizawa Y. Clock-controlled output gene *Dbp* is a regulator of *Arnt/Hif-1* gene expression in pancreatic islet cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013. 434(2):370-5. (査読あり)

4. Tanimura A., Yujiri T., Tanaka Y., Tanaka M., Mitani N., Nakamura Y., Ariyoshi K., Tanizawa Y. Activation of the unfolded protein response in primary acute myeloid leukemia cells. *Int J Hematol*. 2011. 94(3):300-2. (査読あり)
5. Tanabe K., Liu Y, Hasan SD, Martinez SC, Cras-Méneur C, Welling CM, Bernal-Mizrachi E, Tanizawa Y., Rhodes CJ, Zmuda E, Hai T, Abumrad NA, Permutt MA. Glucose and Fatty Acids Synergize to Promote B-Cell Apoptosis through Activation of Glycogen Synthase Kinase 3β Independent of JNK Activation. *PLoS ONE* 2011. 6(4):e18146. (査読あり)
6. Hatanaka M, Tanabe K., Yanai A, Ohta Y., Kondo M, Akiyama M, Shinoda K, Oka Y, Tanizawa Y. Wolfram syndrome 1 gene (*WFS1*) product localizes to secretory granules and determines granule acidification in pancreatic β-cells. *Hum Mol Genet*. 2011. 20(7):1274-84. (査読あり)

[学会発表](計67件)

1. Tanabe K., Nagao Y., Shiinoki-Amo K., Ma Permutt, Tanizawa Y. Role of GSK3 in the development of β-cell failure 第57回日本糖尿病学会年次学術集会(平成26年5月22日、23日、24日 大阪国際会議場)
2. 椎木幾久子、田部勝也、永尾優子、秋山優、太田康晴、谷澤幸生 膵島炎症にたいするn-3PUFAの抑制効果とその発現機構の解明 第57回日本糖尿病学会年次学術集会(平成26年5月22日、23日、24日 大阪国際会議場)
3. 末富史佐、秋山優、太田康晴、中林容子、近藤学、幡中雅行、谷澤幸生 膵β細胞でのアドレノメデュリンシグナルは小胞体ストレスに対して保護作用を示す 第57回日本糖尿病学会年次学術集会(平成26年5月22日、23日、24日 大阪国際会議場)
4. 太田康晴、田口昭彦、中林容子、秋山優、末富史佐、谷澤幸生 膵β細胞特異的E4BP4過剰発現マウスを用いた時計遺伝子を介する新たなインスリン分泌調節機構の解明 第57回日本糖尿病学会年次学術集会(平成26年5月22日、23日、24日 大阪国際会議場)
5. 田口昭彦、田部勝也、松永仁恵、太田康

- 晴、細道一善、井ノ上逸朗、谷澤幸生 全
エキゾーム解析による Wolfram 症候群
の新たな原因遺伝子同定の試み 第 57
回日本糖尿病学会年次学術集会(平成 2
6年5月22日、23日、24日 大阪
国際会議場)
6. 野見山隆太、江本政広、福田尚文、松井
久未子、坂根亜由子、三好 淳、佐々木
卓也、谷澤幸生 GLUT4 調節因子
DOC2b は aPKC により調節され 個糖
恒常性を維持する 第 87 回日本内分
泌学会学術総会(平成 26年4月24日、
25日、26日 福岡国際会議場)
 7. 田口昭彦、太田康晴、山本将義、薄 陽
祐、中林容子、谷澤幸生 時計遺伝子
DBP/E4BP4 による膵 β 細胞機能調節
第 87 回日本内分泌学会学術総会(平成
26年4月24日、25日、26日 福
岡国際会議場)
 8. Tanizawa Y., Nakabayashi H., Ohta
Y., Yamamoto M., Susuki Y., Taguchi
A., Tanabe K., Kondo M., Hatanaka
M., Nagao Y. Clock-controlled output
gene *Dbp* is a regulator of
Arnt/Hif-1β gene expression in
pancreatic islet β-cells. EASD ISLET
STUDY GROUP ANNUAL
MEETING 2013 (Beta-cell
Regeneration and Genome
Regulation), Sep.27-29, 2013
Barcelona, Spain.
 9. Nakabayashi H., Ohta Y., Yamamoto
M., Susuki Y., Taguchi A., Tanabe K.,
Kondo M., Hatanaka M., Nagao Y.,
Tanizawa Y. Clock-Controlled Output
Gene *Dbp* is a Regulator of
Arnt/Hif-1β Gene Expression in
Pancreatic Islet β-Cells. 73th Annual
Meeting and Scientific Sessions of the
American Diabetes Association,
June 21 - 25, 2013 Chicago, IL, USA.
 10. Tanabe K., Nagao Y., Tanizawa Y.
SCF^{βTC} and GSK3-mediated degr
-adation of ATF4 is a pro-apoptotic
mechanism in pancreatic beta cell
under ER stress 第 56 回日本糖尿病
学会年次学術集会(平成 25年5月16
日、17日、18日 メルパルク熊本)
抄録集
 11. 野見山隆太、江本政広、福田尚文、松井
久未子、坂根亜由子、三好 淳、佐々木
卓也、谷澤幸生 SNARE 関連蛋白質
DOC2b の糖代謝への役割 第 56 回日
本糖尿病学会年次学術集会(平成 25年
5月16日、17日、18日 熊本市民
会館)
 12. Nagao Y., Tanabe K., Hatanaka M.,
Nakabayashi H., Ohta Y., Emoto M.,
Tanizawa Y. Gsk-3 modulates ER
stress-induced apoptosis by
regulating ATF4 protein stability in
pancreatic β-cell 第 56 回日本糖尿病
学会年次学術集会(平成 25年5月16
日、17日、18日 熊本ホテルキャッ
スル)
 13. 中林容子、太田康晴、山本将義、薄 陽
祐、谷澤幸生 膵 β 細胞において時計遺
伝子 DBP と E4BP4 は ARNT の発現を
抑制する 第 56 回日本糖尿病学会年次
学術集会(平成 25年5月16日、17
日、18日 熊本ホテルキャッスル)
 14. 太田康晴、中林容子、近藤 学、谷澤幸
生 膵 β 細胞特異的 E4BP4 過剰発現マ
ウスを用いた DBP 及び E4BP4 の膵 β
細胞機能における役割の解明 第 56 回
日本糖尿病学会年次学術集会(平成 25
年5月16日、17日、18日 熊本ホ
テルキャッスル)
 15. Emoto M., Fukuda N., Nomiya R.,
Yamada K., Tanizawa Y. Rac1 and its
novel effector regulate insulin
stimulated glucose transport 第 56
回日本糖尿病学会年次学術集会(平成 2
5年5月16日、17日、18日 熊本
ホテルキャッスル)
 16. Tanizawa Y. Molecular pathophysiol
-ogy of beta-cell failure in diabetes
mellitus. The 26th Spring Congress of
Korean Diabetes Association / The
1st Korea-Japan Diabetes Forum
May 10-11, 2013, ICC Jeju, Korea.
 17. Tanizawa Y. Both quantitative and
qualitative abnormalities of beta-cells
in patients with Wolfram syndrome.
Beta Cell Workshop 2013 Kyoto
(Abstract 3P), Apr.23 - 26, 2013,
Kyoto International Conference
Center, Japan.
 18. Ohta Y., Nakabayashi H., Tanabe K.,
Tanizawa Y. Clock-controlled output
gene *Dbp* is a regulator of *Arnt/Hif-1β*
gene expression in pancreatic islet
β-cells. Keystone Symposia Molecular
Clockworks and the Regulation of
Cardio-Metabolic Function April 3 - 7,
2013, Snowbird Resort - Snowbird,
Utah USA
 19. 野見山隆太、江本政広、福田尚文、松井
久未子、佐々木卓也、谷澤幸生 SNARE
関連蛋白質 DOC2b による糖代謝調節 第
24 回分子糖病学シンポジウム(平成 2
4年12月8日 品川インターシティ)
 20. Tanabe K., Tanizawa Y. Role of
Gsk-3β in the Development of β-Cell
Failure. The 4th Scientific Meeting
of the Asian Association for the Study
of Diabetes, 9th International
Diabetes Federation Western Pacific
Region Congress, Nov.24 - 27, 2012,
Kyoto International Conference

- Center, Japan.
21. Nagao Y., Tanabe K., Hatanaka M., Emoto M., Tanizawa Y.. GSK3-SCF^{6TrCP} Modulates ER Stress-Induced Apoptosis by Targeting ATF4 for Ubiquitination and Degradation in Pancreatic β -Cell. The 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, Nov.24 - 27, 2012, Kyoto International Conference Center, Japan.
 22. Nakabayashi H., Ohta Y., Yamamoto M., Susuki Y., Tanabe K., Kondo M., Hatanaka M., Nagao Y., Tanizawa Y.. Cook-Controlled Output Gene Dbp is a Regulator of Arnt/Hif-1 β Gene Expression in Pancreatic Islet β -Cells. The 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, Nov.24 - 27, 2012, Kyoto International Conference Center, Japan.
 23. Ohta Y., Nakabayashi H., Kondo M., Hatanaka M., Tanabe K., Tanizawa Y.. Adrenomedullin is Induced by ER Stress and Protects β -Cells as Endogenous Antiapoptotic Substance in Islets. The 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, Nov.24 - 27, 2012, Kyoto International Conference Center, Japan.
 24. 谷澤幸生 糖尿病における β 細胞不全の分子機構(教育講演) 第62回日本体質医学会総会(平成24年11月3日、4日 大阪国際会議場)
 25. Kondo M., Hatanaka M., Tanabe K., Ohta Y., Tanizawa Y.. WFS1 Protein Regulates Insulin Granule Exocytosis via Maintenance of Intragranular Acidification and Modulation of the SNARE Proteins. 72th Annual Meeting and Scientific Sessions of the American Diabetes Association, June 8 - 12, 2012 Philadelphia, Pennsylvania, USA.
 26. Matsui K., Emoto M., Fukuda N., Nomiya R., Tanizawa Y.. A SNARE Protein p34 Regulates the Intracellular Sequestration of GLUT4 Vesicles in Adipocytes. 72th Annual Meeting and Scientific Sessions of the American Diabetes Association, June 8 - 12, 2012 Philadelphia, Pennsylvania, USA.
 27. 田部勝也, 永尾優子, 谷澤幸生 GSK-3 enhances ER stress-induced apoptosis by regulation of ATF4 protein stability in pancreatic β -cells. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(平成24年5月17日、18日、19日 パシフィコ横浜)
 28. 太田康晴, 田部勝也, 松永仁恵, 近藤 学, 中林容子, 谷澤幸生 WFS1遺伝子と糖尿病 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(平成24年5月17日、18日、19日 パシフィコ横浜)
 29. 松井久未子, 江本政広, 福田尚文, 野見山隆太, 谷澤幸生 t-SNAREであるSNAP29はGULT4小胞のインスリン感受性コンパートメントを形成し維持する 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(平成24年5月17日、18日、19日 パシフィコ横浜)
 30. 中林容子, 太田康晴, 山本将義, 薄 陽祐, 田部勝也, 近藤 学, 幡中雅行, 永尾陽子, 谷澤幸生 膵 β 細胞において時計遺伝子E4bp4とDbpはArntの発現を制御する 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(平成24年5月17日、18日、19日 パシフィコ横浜)
 31. 近藤 学, 幡中雅行, 田部勝也, 太田康晴, 谷澤幸生, 岡 芳知 *Wfs1*欠損マウスにおけるインスリン分泌動態の解析 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(平成24年5月17日、18日、19日 パシフィコ横浜)
 32. 松永仁恵, 田部勝也, 太田康晴, 奥屋 茂, 和田安彦, 中尾雄三, 山田祐一郎, 雨宮伸, 杉原茂孝, 岡 芳知, 谷澤幸生 断面調査に基づくWolfram症候群の実態解明 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(平成24年5月17日、18日、19日 パシフィコ横浜)
 33. 永尾優子, 田部勝也, 幡中雅行, 中林容子, 近藤 学, 太田康晴, 江本政広, 谷澤幸生 小胞体ストレス応答調節におけるセリン・スレオニンキナーゼGSK-3の役割 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(平成24年5月17日、18日、19日 パシフィコ横浜)
 34. 福田尚文, 江本政広, 野見山隆太, 松井久未子, 坂根亜由子, 三好 淳, 佐々木卓也, 谷澤幸生 SNARE関連蛋白DOC2bによる糖代謝調節 第55回日本糖尿病学会年次学術集会(平成24年5月17日、18日、19日 パシフィコ横浜)
 35. 永尾優子, 田部勝也, 幡中雅行, 中林容子, 近藤 学, 太田康晴, 江本政広, 谷澤幸生 セリン・スレオニンキナーゼGSK-3はATF4を抑制的に調節する 第85回日本内分泌学会学術総会(平成24年4月19日、20日、21日 名古屋国際会議場)

36. 田部勝也、谷澤幸生 シンポジウム7小胞体ストレスと内分泌代謝疾患：Glycogen synthase kinase-3(Gsk-3)第85回日本内分泌学会学術総会(平成24年4月19日、20日、21日 名古屋国際会議場)
37. Ohta Y., Nakabayashi H., Tanabe K., Kondo M., Tanizawa Y. Pioglitazone Prevents ER Stress-induced Beta-cell Death via Adrenomedullin Expression. The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus, Oct.21-22, 2011, Urayasu, Japan.
38. Matsunaga K., Tanabe K., Ohta Y., Okuya S., Tanizawa Y. The Cross Sectional Analysis on Genetic and Clinical Features of Japanese Patients. The 16th Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus, Oct.21-22, 2011, Urayasu, Japan.
39. Ohta Y., Kondo M., Hatanaka M., Tanabe K., Yamamoto M., Nakabayashi H., Tanizawa Y. Pioglitazone induces islet adreno-medullin expression and attenuates beta-cell ER stress. The 3th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, July 22-24, 2011, Beijing, China.
40. Tanizawa Y. Genetic and acquired factors determining natural history of type 2 diabetes mellitus. The 3th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, July 22-24, 2011, Beijing, China.
41. Matsunaga K., Tanabe K., Ohta Y., Okuya S., Tanizawa Y. The cross sectional analysis on genetic and clinical features of Japanese patient with Wolfram syndrome. The 3th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, July 22-24, 2011, Beijing, China.
42. 江本政広、松井久未子、河村由紀江、福田尚文、山田恭子、谷澤幸生 GLUT4小胞はCLIP170を介して微小管からアクチンへ移動する 第54回日本糖尿病学会年次学術集会(平成23年5月19日、20日、21日 ロイトン札幌)
43. Tanabe K., Tanizawa Y. Roles of Wolfram Syndrome 1 Gene Product (WFS1) on Beta Cell Function and its Adaptation to increased Insulin Demand 第54回日本糖尿病学会年次学術集会(平成23年5月19日、20日、21日 ロイトン札幌)
44. 松井久未子、福田尚文、江本政広、谷澤幸生 Syntaxin 6結合蛋白p34は 脂肪細胞におけるインスリン依存性糖輸送を制御する 第54回日本糖尿病学会年次学術集会(平成23年5月19日、20日、21日 ロイトン札幌)
45. 松永仁恵、田部勝也、太田康晴、奥屋 茂、和田安彦、山田祐一郎、雨宮 伸、杉原茂孝、岡 芳知、谷澤幸生 Wolfram症候群の実態調査 第54回日本糖尿病学会年次学術集会(平成23年5月19日、20日、21日 ロイトン札幌)
46. 中林容子、田部勝也、太田康晴、幡中雅行、近藤 学、江本政広、谷澤幸生 セリン・スレオニンキナーゼGSK-3はATF4を抑制的に調節する 第54回日本糖尿病学会年次学術集会(平成23年5月19日、20日、21日 ロイトン札幌)
47. 田部勝也、中林容子、山本将義、谷澤幸生 ピオグリタゾンによる膵ラ氏島でのアドレノメデュリンの発現誘導と膵β細胞保護作用に関する検討 第54回日本糖尿病学会年次学術集会(平成23年5月19日、20日、21日 ロイトン札幌)
48. Hamel CP., Cribaillet CD., Lenaers G., Tanizawa Y., Wersinger DB. Characterization of visual impairment in a Wfs1 mouse model of Wolfram syndrome ARVO Annual Meeting, May 6-10, 2011 in Fort Lauderdale

6. 研究組織

(1)研究代表者

谷澤 幸生 (TANIZAWA, Yukio)
山口大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：00217142

(2)研究分担者

太田 康晴 (OHTA, Yasuharu)
山口大学・医学部・准教授
研究者番号：60448280

田部 勝也 (TANABE, Katsuya)
山口大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：00397994

田口 昭彦 (TAGUCHI, Akihiko)
山口大学・医学部・講師
研究者番号：20634744