

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：24601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：平成 23～平成 24 年度

課題番号：23659161

研究課題名（和文） ブドウ糖によるインスリンの翻訳調節機構

研究課題名（英文） Translational control of glucose-induced insulin biosynthesis.

研究代表者

高澤 伸 (TAKASAWA SHIN)

研究者番号：50187944

研究成果の概要（和文）：

ブドウ糖濃度に応じたインスリンの生合成（転写・翻訳・分泌）は生命活動、とりわけ血糖の維持に極めて重要である。本研究ではヒトインスリン mRNA の 5'非翻訳配列を蛋白質の代表的不安定化配列である PEST 配列を有する不安定化レポーターと結合した融合遺伝子を作製し、ブドウ糖感受性を維持したヒトインスリン産生細胞（1.1B4 cells）に導入してブドウ糖で短時間刺激することによって、ブドウ糖感受性の翻訳調節に必要な cis 配列（mRNA 配列）を明らかにした。ヒトインスリン mRNA ではブドウ糖感受性の翻訳調節配列は「GUCCUUCUG」であると考えられた。また、この配列はチンパンジー、ラット、マウス、モルモット、ブタ、ウシ、ニワトリ、ヒョウガエル、ゼブラフィッシュのインスリン mRNA とも相関性が高く、「NYNSYYNR」がコンセンサス配列と予想された。

研究成果の概要（英文）：

Glucose-induced insulin synthesis is important for homeostasis of blood glucose level and regulated by transcription, translation, and secretion. In the present study, we fused several lengths of 5'-untranslated region of human insulin mRNA with protein-destabilization sequence (PEST sequence). We then introduced the fused genes into glucose-sensitive human insulin producing cells (1.1B4 cells) and determined mRNA sequence essential for glucose-induced pro-insulin synthesis by translation. The sequence "GUCCUUCUG" in the 5'-untranslated region of human insulin mRNA was indicated as a sequence essential for translational control of glucose-induced pro-insulin synthesis. The human (*Homo sapiens sapiens*) sequence was highly conserved in chimpanzee (*Pan troglodytes*), rat (*Rattus norvegicus*), mouse (*Mus musculus*), guinea pig (*Cavia Porcellus*), pig (*Sus scrofa domestica*), bovine (*Bos taurus*), chicken (*Gallus gallus domestica*), leopard frog (*Rena pipiens*), and zebrafish (*Danio rerio*) insulin mRNAs; The sequence "NYNSYYNR" was suggested as consensus sequence for glucose-induced translational control of insulin biosynthesis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 23 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
平成 24 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：医化学一般

キーワード：インスリン、翻訳調節、糖尿病

1. 研究開始当初の背景

ブドウ糖濃度に応じたインスリンの生合成（転写・翻訳・分泌）は生命活動、とりわけ血糖の維持に極めて重要である。近年の分子生物学の進歩・発展により、インスリンの転写・分泌機構の解明が著しく進んできた。しかしながら、翻訳調節機構の解明は1980年 Itoh & Okamoto の研究 (*Nature* **283**, 100-102) 以降、本質的な進展を見ていない。本研究では不安定型レポーターを使用することにより、細胞内に多量に蓄えられているインスリン mRNA (全 mRNA の 1/3~1/2) によるバックグラウンドの問題を解決し、ブドウ糖によるインスリンの翻訳調節機構解明に道を拓こうとする挑戦的萌芽研究である

2. 研究の目的

すなわち本研究では、ブドウ糖刺激によるインスリン（プロインスリン）生合成の翻訳調節に関わるインスリン mRNA の *cis* 領域と *cis* 領域に結合して翻訳調節をコントロールしている *trans* 因子の実体を明らかにすることである。具体的には、

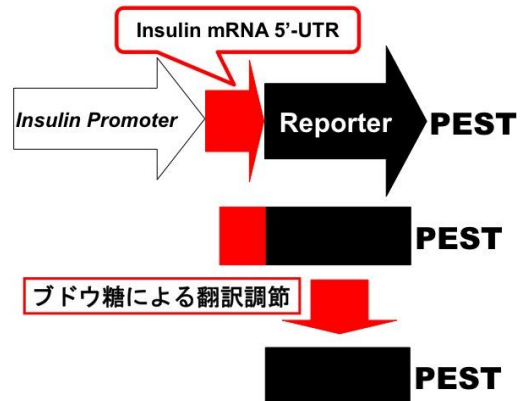
- (1) ブドウ糖刺激によるプロインスリン翻訳調節に関わるインスリン mRNA 中の *cis* 配列を明らかにする。
- (2) インスリン mRNA 中の *cis* 配列に結合する *trans* 因子を分離し、その実体を明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) インスリン遺伝子の 5'-上流領域～ mRNA の 5'-非翻訳領域(5'-UTR)を PCR で分離する。5'-UTR は種々の長さの異なるものを分離する。
- (2) (1) で分離した種々の長さのインスリン遺伝子 DNA を蛋白質の代表的不安定化配列である PEST 配列を有する不安定化レポーターと結合した融合遺伝子を構築する。
- (3) (2) で構築した融合遺伝子を膵 β 細胞にトランスフェクションし、この β 細胞を低濃度ブドウ糖（飢餓状態）と高濃度ブドウ糖（食事摂取後状態）に被曝する。融合遺伝子を導入した細胞では融合 mRNA が大量に出来ており、ブドウ糖刺激によりインスリン mRNA の 5'-UTR 由来の配列を介して翻訳調節が起こりレポーターの生合成量が増加する。使用するレポーターには蛋白質不安定化シグナルである PEST 配列があるので

半減期が短く、非刺激時に作られるレポーターの影響は極めて少ない。そこで、レポーター活性を測定してブドウ糖刺激によるプロインスリン翻訳調節に関わるインスリン mRNA 中の *cis* 配列を明らかにする。

- (4) (3) で明らかになった *cis* 配列をキー配列として、他種生物のインスリン mRNA と比較を行い、そのコンセンサス配列を明らかにする。



4. 研究成果

- (1) 研究当初は分離ラットランゲルハンス島にレポーター遺伝子の導入を試みたが、(A) 初代培養細胞であること、細胞塊となっていること、などがあり、遺伝子導入効率等が極めて低く、また (B) ラットなどの齧歯類はインスリン遺伝子が 2 種類存在することから、明確な結果を導き出しにくい状況であった。
- (2) Flatt, PR 等の Ulster 大学 (北アイルランド) のグループにより、ブドウ糖応答性を有するヒトのインスリン産生細胞株が樹立された (1.1B4 cells) ので、この細胞を入手し、ヒトインスリン遺伝子 (mRNA) の 5'-非翻訳領域を用いた導入実験を行ったところ、ブドウ糖感受性の translational control を再現することに成功した。
- (3) ヒトインスリン mRNA の 5'-非翻訳領域の種々の長さの断片をレポーター遺伝子に連結したプラスミドを複製し、ヒトインスリン産生細胞 1.1B4 細胞に導入してブドウ糖刺激を行うと、5'非翻訳領域全部が含まれていたときには認められたブドウ糖感受性の翻訳調節が翻訳開始メチオニン近傍の「GTCCTTCTG」配列が欠失すると失われることが明らかになった。

- (4) ヒトインスリン mRNA で明らかになったブドウ糖感受性翻訳調節配列は、チンパンジーインスリン遺伝子 (mRNA) ではヒトと完全に一致していた。また、ラット、マウス、モルモット、ブタ、ウシ、ニワトリ、ヒョウガエル、ゼブラフィッシュのインスリン mRNA とも相同性が高く、「NYNSYYNR」がコンセンサス配列と予想された。
- (5) インスリン mRNA のブドウ糖感受性の翻訳調節に重要な *cis* 配列が明らかになったので、今後この配列に結合する蛋白質 (*trans* 因子) を明らかにし、ブドウ糖感受性翻訳調節の全貌を明らかにする道が拓けた。

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 12 件)

- (1) Nakagawa, K., Takasawa, S., Nata, K., Yamauchi, A., Itaya-Hironaka, A., Ota, H., Yoshimoto, K., Sakuramoto-Tsuchida, S., Miyaoka, T., Unno, M. and Okamoto, H. Prevention of Reg protein-induced β -cell apoptosis by induction of *HGF* gene transcription. *FEBS Lett.*, 査読有り、in press, 2013.
- (2) Masui, T., Ota, I., Itaya-Hironaka, A., Takeda, M., Kasai, T., Yamauchi, A., Sakuramoto-Tsuchida, S., Mikami, S., Yane, K., Takasawa, S. and Hosoi, H. Expression of *REG III* and prognosis in head and neck cancer. *Oncol. Rep.*, 査読有り、in press, 2013.
- (3) Yoshimoto, K., Fujimoto, T., Itaya-Hironaka, A., Miyaoka, T., Sakuramoto-Tsuchida, S., Yamauchi, A., Fujimura, T., Takeda, M., Kasai, T., Nakagawara, K., Nonomura, A. and Takasawa, S. Involvement of autoimmunity to REG, a regeneration factor, in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.*, 査読有り、in press, 2013, DOI: 10.1111/cei.12142.
- (4) Klasan, G.S., Ivanac, D., Erzen, D.J., Picard, A., Takasawa, S., Peharec, S., Arbanas, J., Giroto, D. and Jerkovic, R. Reg 3 γ gene expression in regenerating skeletal muscle and corresponding nerve. *Muscle Nerve*, 査読有り、in press, 2013, doi: 10.1002/mus.23877.
- (5) Naito, H., Yoshimura, M., Takasawa, S., Tojo, T. and Taniguchi, S. The advantages of three-dimensional culture in a collagen hydrogel for stem cell differentiation. *J. Biomed. Mater. Res. A.*, 査読有り、in press, 2013, doi: 10.1002/jbm.a.34578.

- (6) Vives-Pi, M., Takasawa, S., Pujol-Autonell, I., Planas, R., Cabré, E., Ojanguren, I., Montraveta, M. Santos, A. L. and Ruiz-Ortiz, E. Biomarkers for diagnosis and monitoring

Alignment 5'-untranslated region of preproinsulin mRNAs

```
Human Ins      cagatcactGTCCTTCG-ATGG
Chimpanzee Ins cagatcactGTCCTTCG-ATGG
Rat Ins2       aggcaggtGATGTTCCCAACATGG
Rat Ins1       aggcaggtGATGTTCCCAACATGG
Mouse Ins2     tccagggttatTGTTC-AACATGG
Mouse Ins1     agcaggtgatTGTTC-AACATGG
Guinea pig Ins caggiccatcATCCTTCATCATGG
Pig Ins        gcaggctcctCAGCCCGCGCATGG
Bovine Ins     caggicctcGAGCCCGCGCATGG
Chicken Ins    gggcctcctCCAGCTATC-ATGG
Northern Leopard frog Ins accatcgaCCTCCTATC-ATGG
Zebrafish Ins  gcttcgagaACAGTGTGACATGG
Consensus      nvnnnbnyhNYNSYYNRMCATGG
```

Possible *cis*-element for glucose sensitive translational control of insulin mRNA

N: A, C, G, or T; V: A, C, or G; H: A, C, or T; D: A, C, or T; B: C, G, or T; M: A or C; K: G or T; K: G or T; W: A or T; S: G or C; Y: C or T; R: A or G

Human Ins (NM_001185098), Chimpanzee Ins (NM_001008996), Rat Ins2 (NM_019130), Rat Ins1 (NM_019129), Mouse Ins2 (NM_001185084), Mouse Ins1 (NM_008386), Guinea pig Ins (NM_001172891), Pig Ins (NM_001109772), Bovine Ins (NM_001185126), Chicken Ins (NM_205222), Northern leopard frog Ins (AF227187), Zebrafish Ins (AF036326)

- of Celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 査読有り、vol. 47, 2013, 308-313, doi: 10.1097/MCG.0b013e31827874e3.
- (7) Ikeda, T., Takasawa, S., Noguchi, N., Nata, K., Yamauchi, A., Takahashi, I., Yoshikawa, T., Sugawara, A., Yonekura, H. and Okamoto, H. Identification of a major enzyme for the synthesis and hydrolysis of cyclic ADP-ribose in amphibian cells and evolutionary conservation of the enzyme from human to invertebrate. *Mol. Cell. Biochem.*, 査読有り、vol. 366, 2012, 69-80, doi: 10.1007/s11010-012-1284-0.
- (8) Ota, H., Tamaki, S., Itaya-Hironaka, A., Yamauchi, A., Sakuramoto-Tsuchida, S., Morioka, T., Takasawa, S. and Kimura, H. Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. *Life Sci.*, 査読有り、vol. 90, 2012, 206-211, doi: 10.1016/j.lfs.2011.11.011.
- (9) Yamamoto, Y., Harashima, A., Saito, H., Tsuneyama, K., Munesue, S., Motoyoshi, S., Han, D., Watanabe, T., Asano, M., Takasawa, S., Okamoto, H., Shimura, S., Karasawa, T., Yonekura, H. and Yamamoto, H. Septic shock is associated with receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) ligation of LPS. *J. Immunol.*, 査読有り、vol. 186, 2011, 3248-3257, doi: 10.4049/jimmunol.1002253.
- (10) Zheng, H.C., Sugawara, A., Okamoto, H., Takasawa, S., Takahashi, H., Masuda, S. and Takano, Y. Expression profiling of the REG gene family in colorectal carcinoma. *J. Histochem. Cytochem.*, 査読有り、vol. 59, 2011, 106-115, doi: 10.1369/jhc.2010.956961.
- (11) Suzuki, H., Usui, I., Kato, I., Oya, T., Kanatani, Y., Yamazaki, Y., Fujisaka, S., Senda, S., Ishii, Y., Urakaze, M., Mahmood,

A., **Takasawa, S.**, Okamoto, H., Kobayashi, M., Tobe, K. and Sasahara, M. Deletion of platelet-derived growth factor- β receptor improves diabetic nephropathy in Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II α (Thr286Asp) transgenic mice. *Diabetologia*, 査読有、vol. 54, 2011, 2953-2962, doi: 10.1007/s00125-011-2270-x.

- (12) Naito, H., Dohi, Y. Zimmermann, W.-H., Tojo, T., **Takasawa, S.**, Eschenhagen, T. and Taniguchi, S. The effect of mesenchymal stem cell osteoblastic differentiation on the mechanical properties of engineered bone-like tissue. *Tissue Engineering*, 査読有、vol. 17, 2011, 2321-2329, doi: 10.1089/ten.TEA.2011.0099.

[学会発表] (計 38 件)

- ① Tsujunaka, H., **Itaya-Hironaka, A.**, Yamauchi, A., **Sakuramoto-Tsuchida, S.**, Ota, H., Fujimura, T., Nochioka, K., Shimoyama, K., Ogata, N. and **Takasawa, S.** Up-regulation of VEGF mRNA by advanced glycation endproducts in hydroquinone-treated human retinal pigment epithelial cells. The 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions, June 21-25, 2013, Chicago, IL, USA.
- ② Fujimura, T., Fujimoto, T., **Itaya-Hironaka, A.**, Miyaoka, T., Yoshimoto, K., **Sakuramoto-Tsuchida, S.**, Yamauchi, A., Tsujinaka, H., Tanaka, Y. and **Takasawa, S.** Induction of REG I α , a new auto-antigen in Sjögren's syndrome patients, in salivary duct epithelial cells by interleukin-6 and -11. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2013, June 12-15, 2013, Madrid, Spain.
- ③ 京谷陽司、太田浩世、超 晶、長山功佑、伊藤都祐、小澤健太郎、宇野雅之、木村弘、**高沢 伸**、吉栖 正典. 間歇的低酸素による血管平滑筋細胞の増殖促進作用. 第 42 回日本心脈管作動物質学会、2013 年 2 月 8~9 日、奈良市。
- ④ 辻中大生、**広中安佐子**、山内晶世、藤村貴則、**土田澄代**、後岡克典、下山季美恵、緒方奈保子、**高沢 伸**. 加齢黄斑変性症の病型決定に最終糖化産物 (AGE) が関与する可能性. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会、2013 年 5 月 16-18 日、熊本市。
- ⑤ 辻中大生、後岡克典、下山季美恵、**広中安佐子**、藤村貴則、山内晶世、**高沢 伸**、緒方奈保子. 最終糖化産物 (AGE) が加齢黄斑変性 (AMD) の病型決定因子となる可能性について. 第 117 回日本眼科学会総会 2013 年 4 月 4-7 日、東京。

- ⑥ **Takasawa, S.**, Ota, H., **Itaya-Hironaka, A.**, Yamauchi, A., **Sakuramoto-Tsuchida, S.**, Miyaoka, T., Fujimura, T., Tsujinaka, H., Yoshimoto, K., Tsuchida, C., Tamaki, S. and Kimura, H. Intermittent hypoxia stimulates β cell proliferation via up-regulation of Reg family genes. The 9th IDF-WPR Congress/4th AASD Scientific Meeting, November 24-27, 2012, Kyoto, Japan.

- ⑦ Yamauchi, A., **Itaya-Hironaka, A.**, **Sakuramoto-Tsuchida, S.**, Yoshimoto, K., Miyaoka, T., Fujimura, T., Tsujinaka, H., Tsuchida, C., Ota, H., **Takasawa, S.** The JAK/STAT signaling is essential for human REG I α transcription in pancreatic β cells. The 9th IDF-WPR Congress/4th AASD Scientific Meeting, November 24-27, 2012, Kyoto, Japan.

- ⑧ **Takasawa, S.**, Ota, H., **Itaya-Hironaka, A.**, Yamauchi, A., **Sakuramoto-Tsuchida, S.**, Miyaoka, T., Fujimura, T., Tsujinaka, H., Yoshimoto, K., Tamaki, S. and Kimura, H. Pancreatic β cell proliferation by intermittent hypoxia via up-regulation of Reg family genes. The 48th EASD Meeting, October 1-5, 2012, Berlin, Germany.

- ⑨ Kyotani, Y., **Takasawa, S.**, Ota, H., **Hironaka, A.**, Yamauchi, A., **Tsuchida, S.**, Zhao, J., Kimura, H., Ito, S. and Yoshizumi, M. Intermittent hypoxia promotes rat vascular muscle cells proliferation with up-regulation of erbB2 receptor and epidermal growth factor family. The 85th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, March 14-16, 2012, Kyoto, Japan.

- ⑩ **Takasawa, S.**, Enami, N., **Itaya-Hironaka, A.**, Yamauchi, A., **Sakuramoto-Tsuchida, S.**, Miyaoka, T., Yoshimoto, K., Tsujinaka, H., Fujimura, T. and Takahashi, Y. CD38 SNP (R140W) is associated with an increased risk of admission to the neonatal intensive care unit. Asian CD38 and NAD Meeting, February 15-18, 2012, Jeju, Korea (**Invited Lecture**).

- ⑪ Kyotani, Y., Ota, H., **Itaya-Hironaka, A.**, Yamauchi, A., **Sakuramoto-Tsuchida, S.**, Zhao, J., Kimura, H., Uno, M., **Takasawa, S.** and Yoshizumi, M. Vascular smooth muscle cell proliferation by intermittent hypoxia is independent on the glucose-induced insulin secretion. The 72nd American Diabetes Association Scientific Sessions, June 8-12, 2012, Philadelphia, PA, USA.

- ⑫ 榊井貴史、太田一郎、**広中安佐子**、武田麻衣子、笠井孝彦、細井祐司、**高沢 伸**. 下咽頭癌における REG 遺伝子ファミリー

- 一の発現と予後. 第 35 回頭頸部癌学会 2011 年 6 月 8-10 日、名古屋市。
- ⑬ 太田浩世、玉置伸二、広中安佐子、山内晶世、土田澄代、山内基雄、吉川雅則、高沢 伸、木村 弘. 睡眠呼吸障害 睡眠時無呼吸症候群に伴う間歇的低酸素曝露によるインスリン分泌障害. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会、2012 年 4 月 20-22 日、神戸市。
- ⑭ 太田浩世、高沢 伸、玉置伸二、広中安佐子、山内晶世、土田澄代、辻中大生、藤村貴則、宮岡朋子、木村 弘. 間歇的低酸素被曝は膵 β 細胞増殖を引き起こす. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、2012 年 5 月 17-19 日、横浜市。
- ⑮ 榊井貴史、太田一郎、広中安佐子、武田麻衣子、笠井孝彦、細井祐司、高沢 伸. 下咽頭癌における *REG* 遺伝子ファミリーの発現と予後第 36 回日本頭頸部癌学会、2012 年 6 月 7-8 日、松江市。
- ⑯ 榊井貴史、太田一郎、広中安佐子、武田麻衣子、笠井孝彦、細井祐司、高沢 伸. 下咽頭癌における *REG* 遺伝子ファミリーの発現と予後第 50 回日本癌治療学会学術集会、2012 年 10 月 25-27 日、横浜市。
- ⑰ 藤間保晶、土肥祥子、谷掛洋平、高澤 伸、大串 始、赤羽 学、田中康. 仁骨髄由来間葉系細胞搭載人工骨の骨形成能に対するポリ ADP リボースポリメラーゼ阻害剤の影響第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会 2012 年 10 月 26-27 日、名古屋市。
- ⑱ 谷掛洋平、中島弘司、林 宏治、加藤宣伸、藤間保晶、大串 始、土肥祥子、赤羽 学、高澤 伸、川手健次、田中康仁. Fibronectin をコートした β TCP の骨形成能第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会 2012 年 10 月 26-27 日、名古屋市。
- ⑲ 山内晶世、広中安佐子、土田澄代、吉本清巳、宮岡朋子、藤村貴則、辻中大生、土田親次、太田浩世、高沢 伸. 膵 β 細胞におけるヒト *REG (Regenerating gene)* ファミリー遺伝子の IL-6/デキサメサゾンによる転写誘導とその機構第 85 回日本生化学会大会 2012 年 12 月 14-16 日、福岡市。
- ⑳ Fujimoto, T., Yoshimoto, K., Itava-Hironaka, A., Yamauchi, A., Sakuramoto-Tsuchida, S., Miyaoka, T., Takeda, M., Kasai, T., Nonomura, A., Tanaka, Y. and Takasawa, S. Involvement of autoimmunity to REG in patients with primary Sjögren's syndrome. 11th International Symposium on Sjögren's syndrome, September 28-October 1, 2011, Athens, Greece.
- 21 Ota, H., Tamaki, S., Itava-Hironaka, A., Yamauchi, A., Sakuramoto-Tsuchida, S., Morioka, T., Takasawa, S. and Kimura, H. Attenuation of glucose-induced insulin secretion from pancreatic beta cells by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. 47th EASD Meeting, September 12-16, 2011, Lisbon, Portugal.
- 22 Yoshimoto, K., Fujimoto, T., Itava-Hironaka, A., Yamauchi, A., Sakuramoto-Tsuchida, S., Miyaoka, T., Takeda, M., Kasai, T., Nonomura, A. and Takasawa, S. Involvement of autoimmunity to REG in patients with primary Sjögren's syndrome. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2011, May 25-28, 2011, London, UK.
- 23 Naito, H., Tojo, T., Kimura, M., Kawaguchi, T., Takasawa, S., Itava-Hironaka, A., Dohi, Y. and Taniguchi, S. REG family genes expression in lung cancer. International Association for the Study of Lung Cancer 2011, July 3-7, 2011, Amsterdam, Netherlands.
- 24 Ota, H., Tamaki, S., Itava-Hironak, A., Yamauchi, A., Sakuramoto-Tsuchida, S., Takasawa, S. and Kimura, H. Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. The 71st American Diabetes Association Scientific Sessions, June 24-28, 2011, San Diego, CA, USA.
- 25 Yamauchi, A., Itava-Hironak, A., Sakuramoto-Tsuchida, S., Yoshimoto, K., Miyaoka, T., Ota, H., Naito, H. and Takasawa, S. IL-6/Dexamethasone activated the human REG α gene transcription in pancreatic β -cells via the JAK/STAT signaling pathway. The 71st American Diabetes Association Scientific Sessions, June 24-28, 2011, San Diego, CA, USA.
- 26 Takasawa, S., Ota, H., Tamaki, S., Itava-Hironaka, A., Yamauchi, A., Sakuramoto-Tsuchida, S., Yoshimoto, K., Miyaoka, T. and Kimura, H. Dysfunction and proliferation of pancreatic beta-cells by intermittent hypoxia. Meeting for the world-class research hub in East Asia on cADPR and CD38 (Winter conference in Kanazawa 2011), February 22-24, 2011, Kaga-shi, Japan (Invited Lecture).
- 27 Ota, H., Tamaki, S., Itava-Hironaka, A., Yamauchi, A., Sakuramoto-Tsuchida, S., Morioka, T., Takasawa, S. and Kimura, H. 睡眠時無呼吸/ガス交換 周期的間歇的低酸素による膵 β 細胞の機能不全と増殖 :

- 睡眠時無呼吸症候群と糖尿病との関連の可能性第 51 回日本呼吸器学会学術講演会、2011 年 4 月 22-23 日、東京。
- 28 吉本清巳、藤本 隆、広中安佐子、土田澄代、山内晶世、宮岡朋子、武田麻衣子、笠井孝彦、野々村昭孝、高沢 伸。シェーグレン症候群の唾液腺障害における REG の関与について第 55 回日本リュウマチ学会総会・学術集会／第 20 回国際リュウマチシンポジウム、2011 年 7 月 17-20 日、神戸市。
- 29 山内晶世、広中安佐子、土田澄代、吉本清巳、宮岡朋子、太田浩世、内藤 洋、高沢 伸。炎症性刺激によるヒト REG (*Regenerating gene*)ファミリー遺伝子の転写誘導第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月 19-21 日、札幌市。
- 30 太田浩世、玉置伸二、広中安佐子、山内晶世、土田澄代、高沢 伸、木村 弘。間歇的低酸素被曝によるインスリン分泌障害第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月 19-21 日、札幌市。
- 31 高沢 伸、太田浩世、玉置伸二、広中安佐子、山内晶世、土田澄代、木村 弘。間歇的低酸素被曝による膵β細胞増殖第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011 年 5 月 19-21 日、札幌市。
- 32 石井陽子、鈴木ひかり、薄井 勲、加藤一郎、高沢 伸、岡本 宏、小林 正、戸邊一之、笹原正清。PDGF-β受容体の欠損は、インスリン分泌低下型糖尿病モデルマウスの糖尿病腎症を改善する第 100 回日本病理学会総会、2011 年 4 月 28-30 日、横浜市。
- 33 吉本清巳、藤本 隆、広中安佐子、宮岡朋子、土田澄代、山内晶世、武田麻衣子、笠井孝彦、野々村昭孝、高沢 伸。シェーグレン症候群の唾液腺障害における REG の関与について第 4 回奈良シェーグレン症候群研究会、2011 年 6 月 25 日、ホテル日航奈良。
- 34 京谷陽司、高沢 伸、太田浩世、広中安佐子、山内晶世、土田澄代、木村 弘、宇野雅之、吉栖正典。Intermittent hypoxia induces rat smooth muscle cell proliferation with upregulation of erbB2 receptor and epidermal growth factor family mRNAs. 第 84 回日本生化学会大会 2011 年 9 月 22-24 日、京都市。
- 35 谷掛洋平、藤間保晶、土肥祥子、高沢 伸、川手健次、田中康仁。β-TCP に導入した培養骨髄由来細胞の骨形成能の基礎的研究第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2011 年 10 月 20-21 日、前橋市。
- 36 藤間保晶、土肥祥子、谷掛洋平、高沢 伸、大串 始、赤羽 学、田中康仁。間葉系細胞移植後の血管新生・骨形成能に対す

- るポリ ADP リボースポリメラーゼ阻害剤の影響第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 2011 年 10 月 20-21 日、前橋市。
- 37 木村通孝、内藤 洋、東条 尚、高沢 伸、広中安佐子、土肥祥子、吉村満美子、谷口繁樹。早期肺癌における REG-1a 遺伝子発現の意義第 52 回日本肺癌学会総会 2011 年 11 月 3-4 日、大阪市。
- 38 榊井貴史、太田一郎、広中安佐子、武田麻衣子、笠井孝彦、細井祐司、高沢 伸。下咽頭癌における REG 遺伝子ファミリーの発現と予後第 35 回頭頸部癌学会 2011 年 6 月 8-10 日、名古屋市。

〔産業財産権〕
○出願状況 (計 1 件)

名称：予後予測のための大腸癌組織の検査方法
発明者：藤原雅彦、城光寺邦信、加藤基史、島田裕之、岡本 宏、高沢 伸、海野倫明、菅原 明
権利者：江東微生物研究所
種類：特許
番号：特開 2011-0033495
出願年月日：2011 年 2 月 17 日
国内外の別：国内

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.naramed-u.ac.jp/~bioch/>

6. 研究組織
- (1) 研究代表者
高澤 伸 (TAKASAWA SHIN)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：50187944
- (2) 研究分担者
広中 安佐子 (HIRONAKA ASAKO)
奈良県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：80211514
- (3) 連携研究者
土田 澄代 (TSUCHIDA SUMIYO)
奈良県立医科大学・医学部・教務職員
研究者番号：70458016