

生活習慣病の病態解明と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学 共同プロジェクト



平成27年度研究概要

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

北村 忠弘

群馬大学
生体調節研究所
代謝シグナル解析分野
教授

生体の代謝制御機構の分子レベルでの解明とその応用

平成27年度研究概要

肝臓と脂肪組織以外の種々の臓器でインスリン受容体を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製し、肥満糖尿病モデル動物であるdb/dbマウスと交配したところ、過食による肥満が著明に改善し、糖負荷試験での耐糖能も改善した。しかしながら、全身のインスリン抵抗性や骨代謝異常は全く改善しなかった。インスリン受容体を増幅する治療法には問題があることが判明した。

代表的論文

1. Sasaki T, Kuroko M, Sekine S, Matsui S, Kikuchi O, Susanti VY, Kobayashi M, Tanaka Y, Yuasa T, Kitamura T. Overexpression of insulin receptor partially improves obese and diabetic phenotype in db/db mice. *Endocr J* 62: 787-796. 2015.

畑田 出穂

群馬大学
生体調節研究所
ゲノム科学リソース分野
教授

エピゲノムゲノム解析による生活習慣病関連遺伝子の探索

平成27年度研究概要

C57BL/6 (B6)マウスは食事誘導性肥満になりやすいが、PWKマウスはなりにくい。これらのマウスを交互に交配してF1を解析した結果、食事誘導性肥満は父性遺伝する。このことはインプリンティングの関与を示唆するが、次世代シーケンサでインプリント遺伝子の発現を解析した結果、父性発現の遺伝子が減少しているのに対し、母性発現遺伝子の発現が上昇していることが分かった。これは父親のゲノムは子を痩せさそうとし、母親のゲノムは子を太らせようとしていることが示唆する。

代表的論文

1. Morita S, Nakabayashi K, Kawai T, Hayashi K, Horii T, Kimura M, Kamei Y, Ogawa Y, Hata K, Hatada I. Gene expression profiling of white adipose tissue reveals paternal transmission of proneness to obesity. Scientific Reports, 6: 21693, 2016.

泉 哲郎

群馬大学
生体調節研究所
遺伝生化学分野
教授

破骨細胞におけるRab27a機能の解明

平成27年度研究概要

膵β細胞においてグルコース刺激はインスリン分泌(分泌顆粒のエキソサイトーシス)を引き起こすだけでなく、PI3キナーゼの活性化によるPIP3の産生によりARNO(Arf6のGEF)を細胞膜に動員し、クラスリンを集合させ、エンドサイトーシスを引き起こす。さらにARNOは、EPI64(Rab27aのGAP)と結合する活性を有し、EPI64をエンドサイトーシス部位にリクルートし、Rab27aをGTP型からGDP型へ変換して、エンドサイトーシスの後期過程を制御していると考えられた。

代表的論文

1. Yamaoka M, Ando T, Terabayashi T, Okamoto M, Takei M, Nishioka T, Kaibuchi K, Matsunaga K, Ishizaki R, Izumi T, Niki I, Ishizaki T, and Kimura T (2016). PI3K regulates endocytosis after insulin secretion via signaling crosstalk between Arf6 and Rab27a. J. Cell Sci., 129, 637-649.

岡島 史和

群馬大学
生体調節研究所
シグナル伝達分野
教授

リゾ脂質性受容体と炎症性疾患

平成27年度研究概要

受容体ファミリーに属するプロトン感知性欠損マウスを用いて解析している。LPSによってサイトカインやケモカインの産生を伴って著明な肺傷害が観察される。プロトン感知性受容体TDAG8ノックアウトマウスではケモカインであるKCの産生の有意な増加を伴って肺傷害がさらに増悪した。このように、TDAG8はケモカイン産生、肺傷害に対して抑制的に機能していることが推定され、肺傷害治療の創薬ターゲットとなることが期待される。

代表的論文

1. Tsurumaki H, Mogi C, Aoki-Saito H, Tobo M, Kamide Y, Yatomi M, Sato K, Dobashi K, Ishizuka T, Hisada T, Yamada M, Okajima F. Protective Role of Proton-Sensing TDAG8 in Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury. *Int J Mol Sci.* 16: 28931-28942 2015.

小島 至

群馬大学
生体調節研究所
細胞調節分野
教授

糖尿病、肥満などの病態に関与するシグナル分子の動態解析

平成27年度研究概要

膵β細胞に発現するグルコース感知受容体の機能と、そのインスリン分泌調節における意義について検討を行った。この受容体はβ細胞の細胞膜表面でグルコースを認識する受容体として機能し、その活性化によりCa²⁺、cAMPの増加、Cキナーゼ活性化などの素早いシグナルを惹起することを明らかにした。この受容体をラクチゾールにより抑制すると、グルコースによるNADH増加、ATP増加が抑制され、インスリン分泌も抑制された。

代表的論文

1. Hamano K, Nakagawa Y, Ohtsu Y, Li LF, Medina J, Tanaka Y, Masuda K, Komastu M, Kojima I. Lactisole inhibits the glucose-sensing receptor in mouse pancreatic β-cells. *J Endocrinol* 226: 57-66, 2015.
2. Nakagawa Y, Nagasawa M, Medina J, Kojima I. Glucose evokes rapid Ca²⁺ and cyclic AMP signals by activating the cell-surface glucose-sensing receptor in pancreatic β-cells. *PLoS ONE* 10: e0144053, 2015.

佐藤 健

群馬大学
生体調節研究所
細胞構造分野
教授

疾患動物モデルにおける代謝・分泌・発生の分子メカニズムの解析

平成27年度研究概要

低分子量GTPase Rab11は、分泌や物質のリサイクリング、細胞移動、細胞分裂など生命にとって非常に重要な役割を担っている。また、糖尿病、ガンや神経疾患との関連性も示唆されている。本年度はこのRab11の制御メカニズムに着目し、解析を行った。その結果、線虫からヒトまで保存された新規Rab11結合タンパク質REI-1を同定し、この因子がRab11を活性化する新たなタイプのGDP・GTP交換因子であることを明らかにした。

代表的論文

1. Sakaguchi A, Sato M, Sato K, Gengyo-Ando K, Yorimitsu T, Nakai J, Hara T, Sato K, Sato K. REI-1 is a guanine nucleotide exchange factor regulating RAB-11 localization and function in *C. elegans* embryos. *Dev. Cell* 35(2):211-21. 2015.

徳永 文穂

群馬大学
生体調節研究所
分子細胞制御分野
教授

炎症応答の分子シグナル機構解析

平成27年度研究概要

炎症・免疫応答に重要なNF- κ B経路の直鎖状ユビキチン化を介した制御機構の研究を中心に行い、この経路が非アルコール性肝炎やウイルス(HTLV-1)感染による成人T細胞白血病発症に関わることを解明した。さらに、連珠毛と小胞体ストレスとの連関やユビキチンリガーゼの構造生物学的解析を行った。今後、直鎖状ユビキチン鎖生成を標的に新規創薬探索が期待される。

代表的論文

1. Kato M, *Shimizu A, Yokoyama Y, Kaira K, Shimomura Y, Ishida-Yamamoto A, Kamei K, Tokunaga F, and Ishikawa O. A novel autosomal recessive mutation of DSG4 causes monilethrix through the ER stress response. *J. Invest. Dermatol.* 135: 1253-1260, 2015.
2. Matsunaga Y, Nakatsu Y, Fukushima T, Okubo H, Iwashita M, Sakoda H, Fujishiro M, Yamamotoya T, Kushiya A, Takahashi S, Tsuchiya Y, Kamata H, Tokunaga F, Iwai K, Asano T. LUBAC Formation Is Impaired in the Livers of Mice with MCD-Dependent Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm.* 2015: 125380, 2015.
3. Kumanomidou T, Nishio K, Takagi K, Nakagawa T, Suzuki A, Yamane T, Tokunaga F, Iwai K, Murakami A, Yoshida Y, Tanaka K, *Mizushima T. The Structural Differences between a Glycoprotein Specific F-Box Protein Fbs1 and Its Homologous Protein FBG3. *PLoS One* 10: e0140366, 2015.
4. Saitoh Y, Hamano A, Mochida K, Takeya A, Uno M, Tsuruyama E, Ichikawa H, Tokunaga F, Utsunomiya A, Watanabe T, *Yamaoka S. A20 targets caspase-8 and FADD to protect HTLV-I-infected cells. *Leukemia* 30: 716-726, 2015.

生活習慣病におけるDNA・蛋白損傷ストレス応答機構の役割

平成27年度研究概要

DNA複製は環境因子や代謝産物など様々な要因により障害され、その結果起こるゲノム不安定性は発がんや加齢を促進する。c-myc遺伝子は細胞増殖や代謝を広範に制御する転写因子であり、その過剰発現はゲノム不安定性を引き起こす。私たちは損傷乗り越えDNA複製ポリメラーゼがc-myc過剰発現による複製障害を軽減することを見いだした。この知見は、発がんや変性疾患の病態解明や治療開発に貢献することが期待される。

代表的論文

1. Sekimoto T, Oda T, Kurashima K, Hanaoka F, *Yamashita T. Both high-fidelity replicative and low-fidelity Y-family polymerases are involved in DNA rereplication. Mol. Cell. Biol. 35: 699-715, 2015

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

山下 孝之

群馬大学
生体調節研究所
遺伝子情報分野
教授

小児免疫疾患・生活習慣病におけるゲノム・エピゲノム解析による病因・病態の解明

平成27年度研究概要

HESX1遺伝子変異による複合型下垂体機能低下症(CPHD)は、これまで透明中隔-視神経異形成(SOD)を伴うと報告されてきた。しかしながら我々は、SODを伴わないCPHD症例において、次世代シーケンサーを活用してCPHDを来す遺伝子群の解析を行ったところ、HESX1遺伝子新規変異を同定しえた。本研究によって、HESX1遺伝子変異による表現型の特徴や分子機構などの解明がさらに進んだ。

代表的論文

1. Takagi M, Takahashi M, Ohtsu Y, Sato T, Narumi S, Arakawa H, Hasegawa T. A novel mutation in HESX1 causes combined pituitary hormone deficiency without septo optic dysplasia phenotypes. Endocr J. 2016 Jan 15. [Epub ahead of print]
2. Hamano K, Nakagawa Y, Ohtsu Y, Li L, Medina J, Tanaka Y, Masuda K, Komatsu M, Kojima I. Lactisole inhibits the glucose-sensing receptor T1R3 expressed in mouse pancreatic β -cells. J Endocrinol. 2015 Jul;226(1):57-66.

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

荒川 浩一

群馬大学大学院
医学系研究科
小児科学分野
教授

リン脂質代謝と生理活性脂質の生活習慣病における役割の解明

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

和泉 孝志

群馬大学大学院
医学系研究科
生化学分野
教授

平成27年度研究概要

内在性カンナビノイド、2-アラキドノイルグリセロール、の産生酵素として、ジアシルグリセロール(DG)リパーゼを、ラット脳の可溶性画分から精製し同定した。部分精製酵素標品から質量分析によって同定されたタンパク質のうちDDHD2のみが、明らかなDGリパーゼ活性を示した。発現実験や免疫沈降実験などにより、ラット脳の可溶性画分中のDGリパーゼ活性はDDHD2に由来すると結論づけた。免疫組織化学的解析により、DDHD2が海馬ニューロンなど脳内に広く分布することを明らかにした。

代表的論文

1. Aso C, Araki M, Ohshima N, Tatei K, Hirano T, Obinata H, Kishi M, Kishimoto K, Konishi A, Goto F, Sugimoto H, Izumi T., Protein purification and cloning of diacylglycerol lipase from rat brain, J. Biochem. in press, 2016

動脈硬化とCOPDの成因解明と新規治療法の開発

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

倉林 正彦

群馬大学大学院
医学系研究科
臓器病態内科学分野
教授

平成27年度研究概要

末梢動脈疾患(PAD)患者における弁膜症のリスクファクターについては不明である。私たちはLp(a)がリスク因子であることを明らかにした(文献1)。また、メタボリックシンドローム(MetS)と診断されていない一般住民を対象にしてMetS発症因子を解析した。その結果、年齢、尿酸、 γ -GTP、ヘマトクリット、女性、ALPが有意な因子であり、これらはMetS発症の予測精度を有意に上昇させた(文献2)。

代表的論文

1. Hojo Y, Kumakura H, Kanai H, Iwasaki T, Ichikawa S, Kurabayashi M. Lipoprotein(a) is a risk factor for aortic and mitral valvular stenosis in peripheral arterial disease. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. In Press

2. Obokata M, Negishi K, Ohyama Y, Okada H, Imai K, Kurabayashi M. A Risk Score with Additional Four Independent Factors to Predict the Incidence and Recovery from Metabolic Syndrome: Development and Validation in Large Japanese Cohorts. PLoS One. 2015;10:e0133884.

対馬 義人

群馬大学大学院
医学系研究科
放射線診断核医学分野
教授

MRIによる微小脳出血及び皮質微小梗塞検出

平成27年度研究概要

DIRシーケンスを応用したWAIRのシーケンスを最適化し、各種中枢神経疾患への応用を模索している。従来のFLAIRシーケンスと比較してS/Nはやや不良だが、病変と大脳灰白質/白質とのコントラストは一般に良好であり、特にdemyelinationの描出に有効である。具体的には皮質/皮質下微小梗塞、多発性硬化症、MSAなどによる病変がコントラストよく描出される。また、副産物としててんかん焦点の描出に優れる可能性があり、今後てんかんへの応用を模索していく。

代表的論文

1. Hayashi N1, Yarita K, Sakata K, Motegi S, Nagase H, Ujita K, Ogura A, Ogura T, Shimada T, Tsushima Y. Development of an Optimizing Program of Scanning Parameters for Double Inversion Recovery MRI. Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi. 2015 Jun;71(6):512-9.

村上 正巳

群馬大学大学院
医学系研究科
臨床検査医学分野
教授

臨床検体およびモデルマウスを用いた生活習慣病のバイオマーカーの分析と遺伝子解析

平成27年度研究概要

血管内皮細胞にT4を活性型甲状腺ホルモンであるT3に変換する2型甲状腺ホルモン脱ヨード酵素が発現し、これにより細胞内で産生されたT3がnon-genomic actionによりPI3Kを活性化して血管内皮細胞の遊走を惹起し、抗動脈硬化作用に関与することを見出した(文献1)。これは、甲状腺ホルモン脱ヨード酵素がnon-genomic actionに関与することを示した初めての報告である。また、small dense LDLコレステロールが頸動脈内中膜複合体厚と相関することを見出し、動脈硬化進展における役割を明らかにした(文献2)。

代表的論文

1. Aoki T, Tsunekawa K, Araki O, Ogiwara T, Nara M, Sumino H, Kimura T, Murakami M. Type 2 iodothyronine deiodinase activity is required for rapid stimulation of PI3K by thyroxine in human umbilical vein endothelial cells. Endocrinology 156:4312-4324, 2015
2. Aoki T, Yagi H, Sumino H, Tsunekawa K, Araki O, Kimura T, Nara M, Ogiwara T, Nakajima K, Murakami M. Relationship between carotid artery intima-media thickness and small dense low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by homogeneous assay in Japanese subjects. Clin Chim Acta 442:110-114, 2015

山田 正信

群馬大学大学院
医学系研究科
病態制御内科学分野
教授

ゲノム・エピゲノム異常による生活習慣病発症機構の解明

平成27年度研究概要

高血圧症の原因疾患の一つである原発性アルドステロン症において、コルチゾール共産生を示すアルドステロン産生腫瘍においてGNAS変異が存在することを初めて明らかとした。やはり高血圧症の原因となる褐色細胞腫の手術前後における代謝パラメータの変化を比較検討した結果、術後に内臓脂肪および皮下脂肪面積、体重、BMIは有意に増加し、HbA1c、HDLコレステロール値は有意に低下することを報告した。

代表的論文

1. Nakajima Y, Okamura T, Horiguchi K, Gohko T, Miyamoto T, Satoh T, Ozawa A, Ishii S, Yamada E, Hashimoto K, Okada S, Takata D, Horiguchi J, Yamada M. GNAS mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas [Rapid Communication]. Endocr J. 2016, 63:199-204
2. Okamura T, Nakajima Y, Satoh T, Hashimoto K, Sapkota S, Yamada E, Okada S, Fukuda J, Higuchi T, Tsushima Y, Yamada M. Changes in visceral and subcutaneous fat mass in patients with pheochromocytoma. Metabolism 2015, 64:706-712

土橋 邦生

群馬大学大学院
保健学研究科
リハビリテーション学講座
教授

細胞内グルタチオンレドックスによるTh1/Th2バランスの制御のメカニズム

平成27年度研究概要

アルミニウム工場で働いていた原因不明の間質性肺炎と診断された患者の肺組織を、大気マイクロPIXEにて測定したところ、肺組織内に多量のアルミニウムが検出された。これにより、本患者の間質性肺炎はアルミニウム吸引による職業性間質性肺炎と確定し、労災が認められた。(論文1) 高齢で、intensive care unitに入院した重症肺炎患者を、通常のケアの群と早期リハビリテーションを開始した群とに分けて経過を追ったところ、特に重症患者において、早期リハビリテーション群においてICU入院期間短縮と機能的自立度評価法による日常生活動作の改善が有意差をもって認められた。

代表的論文

1. Haruka Chino, Eri Hagiwara, Midori Sugisaki, Tomonori Baba, Yasuhiko Koga, Takeshi Hisada, Kyoichi Kaira, Koji Okudela, Tamiko Takemura, Kunio Dobashi and Takashi Ogura. Pulmonary Aluminosis Diagnosed with In-air Microparticle. Intern Med 2015 54: 2035-2040.
2. Chigira Y, Takai T, Igusa H, Dobashi K. Effects of early physiotherapy with respect to severity of pneumonia of elderly patients admitted to an intensive care unit: a single center study in Japan. J Phys Ther Sci. 2015 27:2053-6.

横山 知行

群馬大学大学院
保健学研究科
生体情報検査科学講座
教授

モデル動物を用いた肥満による心不全および動脈硬化の解析

平成27年度研究概要

肺高血圧症モデルマウスの肺動脈平滑筋ではElovl6の発現が増加していた。培養肺動脈平滑筋細胞を用いた実験では、Elovl6のノックダウンにより細胞増殖能と遊走能が抑制され、細胞増殖に関わるp-AMPK、p-p53、p21の亢進とp-mTORの低下を認めた。パルミチン酸の添加でも同様な結果が得られた。したがって、Elovl6による肺動脈平滑筋細胞での脂肪酸分画の変化は、細胞増殖能に作用し、肺動脈性肺高血圧症の病態形成に重要な役割を果たすと考えられた。

学会発表

Elovl6-modulated long fatty acid composition suppresses pulmonary artery smooth muscle cell proliferation. Koide, T. Matsui, H. Sunaga, H. Iso, T. Kurabayashi, M. Yokoyama, T. 第80回日本循環器学会学術集会 (2016.3)

井上 裕介

群馬大学大学院
理工学研究院
分子科学部門
准教授

核内受容体による代謝制御機構の解明

平成27年度研究概要

肝臓特異的HNF4 α 欠損マウスは低鉄血症を示すことを明らかにした。また、HNF4 α 欠損マウス肝臓でtransferrin receptor 2 (Tfr2)の発現が低下し、Tfr2の発現はプロモーター中のHNF4 α 結合配列に依存することが分かった。以上より、Tfr2はHNF4 α の新規標的遺伝子であり、HNF4 α はTfr2の発現を介して鉄代謝を制御する中心的な因子であることが示唆された。

代表的論文

1. Matsuo S, Ogawa M, Muckenthaler MU, Mizui Y, Sasaki S, Fujimura T, Takizawa M, Ariga N, Ozaki H, Sakaguchi M, Gonzalez FJ, and Inoue Y. Hepatocyte nuclear factor 4 α controls iron metabolism and regulates transferrin receptor 2 in mouse liver. J Biol Chem 290, 30855-30865 (2015)

GPCRを対象としたインスリン分泌促進物質の開発

平成27年度研究概要

胆汁酸に対するGタンパク質共役受容体であるTGR5は、そのインスリン分泌促進活性や血糖降下作用に注目した創薬対象として研究されている。27年度は我々が独自に見出したTGR5に対する新規アゴニスト化合物が、パーシャルアゴニストであることを確認した。TGR5についてはいくつかの低分子合成化合物が新規リガンドとして開発されているがすべてフルアゴニストであるので、パーシャルアゴニストである我々の新規アゴニスト化合物が実際に血糖降下作用を示すかどうかをマウスに対する糖負荷試験により検討した。その結果、有意な血糖降下作用を確認できた。

武田 茂樹

群馬大学大学院
理工学研究院
分子科学部門
教授

代表的論文

1. Y. Nikaido, Y. Koyama, Y. Yoshikawa, T. Furuya, S. Takeda, Mutation analysis and molecular modeling for the investigation of ligand binding modes of GPR84, *J. Biochem. (Tokyo)*, 157, 311-320 (2015).
2. T. Yanai, A. Kurosawa, Y. Nikaido, N. Nakajima, T. Saito, H. Osada, A. Konno, H. Hirai, S. Takeda, Identification and Molecular Docking Studies for Novel Inverse-Agonists of Super Conserved Receptor Expressed in Brain, SREB, *Genes to Cells*, in press.

イノシトールリン脂質代謝異常症

平成27年度研究概要

腸上皮細胞特異的クラスⅢホスファチジルイノシトール3キナーゼ(PIK3C3)の遺伝子欠損マウスを用いた解析により、PIK3C3が腸上皮細胞のバリア機能の維持に重要であることを見出した。このマウスは炎症性腸疾患を発症し、早期に死亡した。腸内細菌の粘膜固有層への漏れいが認められ、また、PIK3C3欠損マウスの寿命は、抗生剤の投与やIL-17欠損マウスバックグラウンドにおいて著明に延長した。これらの結果は、PIK3C3が生成するイノシトール3リン酸の代謝異常が炎症性腸疾患発症の鍵を握ることを示唆する。

佐々木 雄彦

秋田大学大学院
医学系研究科
微生物学講座
教授

代表的論文

1. Kofuji S, Kimura H, Nakanishi H, Nanjo H, Takasuga S, Liu H, Eguchi S, Nakamura R, Itoh R, Ueno N, Asanuma K, Huang M, Koizumi A, Habuchi T, Yamazaki M, Suzuki A, Sasaki J, Sasaki T.: INPP4B is a PtdIns(3,4,5)P3 phosphatase that can act as a tumor suppressor. *Cancer Discovery*. 5: 730-739, 2015

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

山崎 正和

秋田大学大学院
医学系研究科
細胞生物学講座
准教授

モデル生物を用いたRNAiスクリーニング

平成27年度研究概要

これまでに我々は、既知のPCP制御グループ(コアグループとDachsousグループ)とは異なる機能を有する新規PCP制御グループ(Jitterbug(Jbug)グループ)の存在を見出し、その構成分子を多数同定している。本年度は、前年度に引き続き、Jbugグループ構成分子の局在解析を行うとともに、細胞骨格や細胞間接着制御におけるJbugグループの重要性を明らかにした。

山田 祐一郎

秋田大学大学院
医学系研究科
内分泌・代謝・老年内科学講座
教授

インクレチンシグナルと生活習慣病

平成27年度研究概要

消化管から発信されるインクレチンシグナルと生活習慣病の関わりを研究してきた。インクレチン受容体の多様な臓器での発現を示すとともに、27年度は、インクレチンであるGIPとGLP-1の両方の受容体が欠損しているDIRKOマウスを用いて、本マウスではインスリン分泌だけではなく膵β細胞数の減少していることを示し、インクレチンが膵β細胞の質的・量的な維持に関与することなどをPeptides誌に報告した。

代表的論文

1. Omar B, Ahlqvist L, Yamada Y, Seino Y, Ahrén B.: Incretin hormone receptors are required for normal beta cell development and function in female mice. Peptides (in press)
2. Yamada Y, Tsukiyama K, Sato T, Shimizu T, Fujita H, Narita T.: Novel extra-pancreatic effects of incretin. J Diabet Invest 2016 (in press)

林 良敬

名古屋大学
環境医学研究所
発生遺伝分野
准教授

プログルカゴン由来ペプチドと代謝制御異常

平成27年度研究概要

グルカゴン遺伝子欠損マウス(グルカゴン遺伝子-GFPノックインマウスのホモ接合体)が12ヶ月齢を超えると、100%の浸透率でGFP陽性の膵臓神経内分泌腫瘍を発症し、肝臓および肺への転移をきたすことを見出した。さらに、この腫瘍細胞をグルカゴン遺伝子欠損マウスまたは対照マウスの腎臓被膜下に移植する実験により、この腫瘍細胞の増殖が液性因子により制御されていることを明らかとした。

代表的論文

1. Takano Y, Kasai K, Takagishi Y, Kikumori T, Imai T, Murata Y, Hayashi Y: Pancreatic neuroendocrine tumors in mice deficient in proglucagon-derived peptides. PLoS One 10(7): e0133812, 2015