

Genome informaticsに基づいた新しい糖尿病の分類体系の確立

●山縣 和也

大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学

＜研究の目的と進め方＞

生活習慣病の代表である2型糖尿病の病態は膵β細胞からのインスリン分泌不全および筋肉・脂肪・肝臓などの作用臓器におけるインスリン抵抗性に大別される。しかし個々の糖尿病患者においてはその遺伝素因に応じて両者が種々の割合で存在しており、さらに高血糖による糖毒性により病態が2次的に修飾されている(図1)。本研究はインスリン分泌不全やインスリン抵抗性の形成に重要な遺伝子群の同定を行うことにより、多因子疾患としての2型糖尿病の新しい分類体系の確立を図ると共に2型糖尿病を発症しやすい個人を発見するための遺伝子レベルでの分子指標を解明することを目的とする。

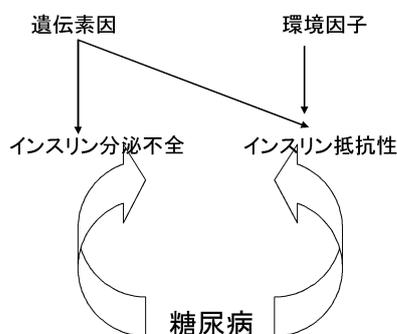


図1. 糖尿病の病態

研究の進め方としては以下の方針により実施する。

- (1) 膵β細胞に発現しているインスリン分泌に関連する分子およびインスリン作用臓器に発現しているインスリン感受性に関連している分子のSNPを同定する。
- (2) 2型糖尿病患者のインスリン分泌能およびインスリン抵抗性について、糖毒性を解除した上で評価する。
- (3) 2型糖尿病の発症、インスリン分泌能、インスリン抵抗性と上記遺伝子群のSNPsとの関連について検討をおこない、日本人2型糖尿病におけるインスリン分泌やインスリン抵抗性の形成に重要なSNPsを決定する。

＜研究開始時の研究計画＞

研究の進め方に述べたように、インスリン分泌およびインスリン抵抗性に関連した分子のSNPsを同定し、糖毒性を解除した上で評価したインスリン分泌能、インスリン感受性や糖尿病の発症との関連について検討する。研究代表者は膵β細胞に発現している転写因子であるHepatocyte nuclear factor (HNF)-1 α , HNF-1 β , HNF-4 α の遺伝子異常でインスリン分泌不全型の2型糖尿病が発症することを明らかにした(Nature 1996a, Nature 1996b, Nature Genet. 1997)。そこでインスリン分泌に関連した分子としてHNF遺伝子のSNPsについて検討すると共に、

HNFの標的分子や機能修飾分子についても検索を行った。Adiponectinは脂肪細胞特異的に発現するインスリン感受性である。またPPAR γ は脂肪細胞分化の重要な転写因子である。研究代表者はadiponectinの遺伝子構造を決定(Int J Obes Relat Metab Disord. 2000)すると共にPPAR γ が日本人2型糖尿病の疾患感受性遺伝子であることを多施設共同研究により明らかにした(Diabetes 2001)。インスリン抵抗性に関してはadiponectinやPPAR γ およびその関連分子について検討をおこなう。

2型糖尿病患者の糖毒性を解除した段階でのインスリン分泌能・インスリン抵抗性について検討するために大阪大学内分泌代謝内科に入院した2型糖尿病患者にたいして食事・運動療法(必要なら速攻型インスリンも使用)を行い、2週間以上かけて血糖を改善させ、糖毒性を軽減した上で75g-OGTT、グルカゴン負荷試験、インスリン負荷試験を行った。

＜研究期間の成果＞

(A) インスリン分泌に関連した分子の検討

- (1) 若年発症2型糖尿病におけるHNF遺伝子変異の検討

若年発症の日本人糖尿病患者についてHNF-1 α , HNF-1 β , HNF-4 α 遺伝子変異の検索を行ったところ17才で糖尿病を発症した女性とその家族においてHNF-1 β 遺伝子S36F遺伝子変異を同定した(図2)(1)。変異体の機能解析を行ったところ、この変異体はgain-of-function変異であることが判明した。HNF-1 α , HNF-4 α 遺伝子については新たな遺伝子異常は認めなかった。

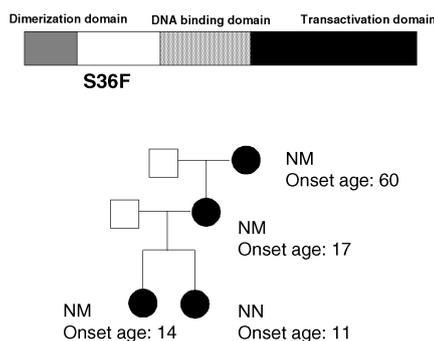


図2. 若年糖尿病患者において同定したHNF-1 β 遺伝子変異

HNF-4 α はホモダイマーを形成する核内受容体型転写因子である。HNF-4 α に結合する分子をyeast two-hybrid法にてスクリーニングしたところ甲状腺ホルモンレセプターに結合する分子としてcDNAの部分塩基配列が報告されていたTRIP3(thyroid hormone receptor interacting protein 3)が同定できた(2)。TRIP3の遺伝子構造を決定し、若年発症糖尿病患者において遺伝子異常の有無について検討をおこなったが異常は認められなかった。

- (2) 2型糖尿病患者におけるHNF遺伝子の検討

HNF-4 α 遺伝子には130番目のアミノ酸がThrからIleに置換する遺伝子多型が存在している (図3)。この遺伝子多型は若年発症型の糖尿病とは関連しない。そこでこの遺伝子多型と一般の2型糖尿病の関連について検討を行った。2型糖尿病患者423名 (平均年齢63.9才、平均BMI 23.0、平均HbA1c 7.6%) と健常コントロール354名 (平均年齢63.8才、平均BMI 22.4、平均HbA1c 4.9%) を用いて関連解析を行ったところT130I変異は健常コントロールにおいて0.8% (3/354)の頻度であったのに対し、2型糖尿病患者では3.5% (15/423)において認められた。HNF-4 α 遺伝子T130I遺伝子変異は2型糖尿病患者において有意に高頻度で認められ (p=0.015, OR 4.3, 95% CI 1.24-14.98)、日本人2型糖尿病の疾患感受性遺伝子のひとつであると考えられた (3)。同変異を有するものと有さないものの臨床データについて検討したところ、T130I遺伝子を持つものは血中HDLの値が有意に低いことが判明し (TT; 55 (18 mg/dl, TI; 40 (13 mg/dl, p=0.006)、この遺伝子多型は血中HDL濃度にも関連することが示された (3)。機能解析を行ったところ、この変異は肝細胞においてloss-of-function変異体であることが判明した (図3)。

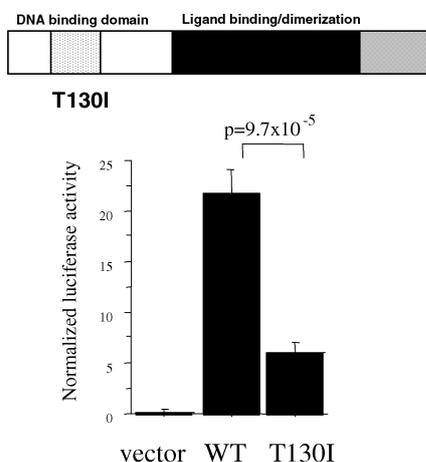


図3. HNF-4 α 遺伝子T130I多型とその転写活性

日本人2型糖尿病とHNF-1 α 遺伝子多型について関連解析を行ったが、有意な関連を示す多型は認めなかった。しかし、カナダのSandy lake地域のOji-Cree IndianにおいてHNF-1 α 遺伝子G319S変異が2型糖尿病患者の約40%において同定され、この民族の2型糖尿病の発症と強い関連を示した。機能解析の結果、本変異は比較的弱いloss-of-function変異であることが判明した (4)。

(3) HNF標的遺伝子の検索

HNF遺伝子変異や多型が糖尿病の疾患感受性に関与したことから、その標的遺伝子も糖尿病の発症に関与している可能性が示された。そこでHNF-1 α 、HNF-4 α の膵 β 細胞における標的遺伝子の検索を行った。糖尿病患者で同定されたdominant negative作用を有する変異体 (P291fsinsC) を膵 β 細胞に過剰発現するトランスジェニックマウスを作製したところ、このマウスは膵 β 細胞の増殖障害を呈し、インスリン分泌不全型糖尿病を発症した。 β 細胞における各種分子の発現を検討したところ、糖輸送担体であるglucose transporter type 2 (GLUT2)、細胞接着分子であるE-cadherinおよび細胞増殖因子であるIGF-1の発現低下を認め、これら分子が膵 β 細胞におけるHNF-1 α の標的遺伝子であることが判明した (5、6)。さらに膵 β 細胞におけるHNF-1 α の標的遺伝子を網羅的

にスクリーニングする目的でサブトラクションを施行したところ、P291fsinsC-HNF-1 α を発現した β 細胞ではangiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2)にホモロジーを有し、機能未知の腎集合管特異的遺伝子としてクローニングされたcollectrinの発現が著減していることが判明した (7)。Collectrin遺伝子のプロモーター領域を単離し検索したところHNF-1の結合配列を認めた。ゲルシフトアッセイおよびChIPアッセイにより、同部位にHNF-1が結合することが確認され、リポーターアッセイによりHNF-1がcollectrin遺伝子の発現制御を行っていることが明らかになった。Collectrinの特異的抗体を作製し膵組織の染色を行ったところcollectrinはヒトおよびマウスの膵 β 細胞に発現していることが確認された。以上の結果からcollectrinは膵 β 細胞におけるHNF-1の一次標的遺伝子であることが判明した (図4) (7)。

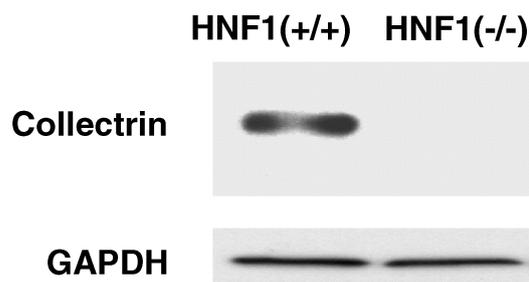


図4. 新規HNF-1標的遺伝子collectrinの同定

Collectrinのインスリン分泌に及ぼす影響を検討するためにcollectrinを膵 β 細胞株であるINS-1細胞に過剰発現したところインスリン分泌は亢進した。逆にcollectrinの発現をsiRNA法で抑制したところ、インスリン分泌は減弱した。さらに膵 β 細胞特異的にcollectrinを過剰発現するトランスジェニックマウスを作製したところインスリン分泌は亢進した。以上の結果からcollectrinはインスリン分泌をin vitro、in vivoにおいて促進する作用を有することが明らかになった (7)。Collectrinによるインスリン分泌促進のメカニズムを明らかにする目的でcollectrinをbaitとしてyeast two-hybrid法によりcollectrin結合蛋白質のスクリーニングを行ったところインスリン顆粒の開口放出に重要なSNARE complexの構成成分であるSNAP25に結合するsnapin (SNAP25 binding protein)が同定された。Collectrinはsnapinを介してSNARE complexに結合し、その形成を促進することでインスリンの開口放出を増加させていると考えられた。

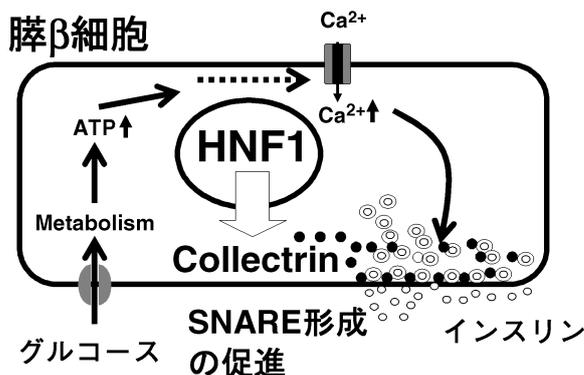


図5. Collectrinによるインスリン分泌促進機構

HNF-1の発現パターンについて検討したところ、HNF-1は胎児期から膵β細胞に発現しており、発生段階で作用している可能性も考えられた(8)。

引き続き膵β細胞におけるHNF-4について検討をおこなった。HNF-4αには9個のアイソフォームの存在が知られている。まず膵β細胞においてどのアイソフォームが発現しているか検討したところHNF-4α7、HNF-4α8が主に発現しており、肝における主要なアイソフォームがHNF-4α1、HNF-4α2であることと異なっていた。膵β細胞におけるHNF-4αの発現量は肝に比して約10%であった(図6)(9)。

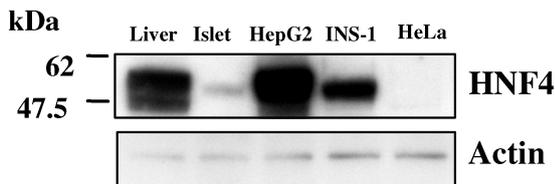


図6. 膵β細胞におけるHNF4α発現レベル

膵β細胞におけるHNF4αの機能について検討するためにHNF4α floxマウスと膵β細胞特異的にCre遺伝子を発現するRIP-Creマウスを交配させて膵β細胞特異的HNF4αノックアウトマウスを作製した(図7)(10)。

ノックアウトマウスの随時血糖は正常であったが、作製したノックアウトマウスに対して腹腔内糖負荷試験(ipGTT)を行ったところ、本マウスではヒト患者と同様にグルコース刺激に対するインスリン分泌が障害されていることが判明した(図8)。HNF4α異常による糖尿病のモデルマウスの作製に成功した。

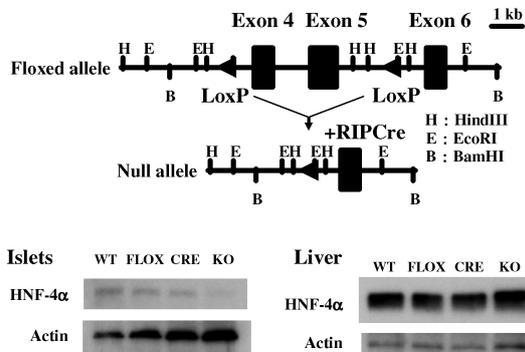
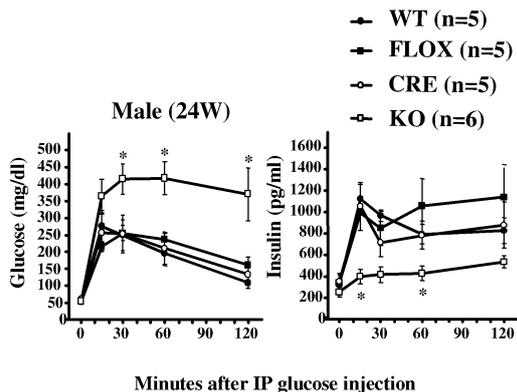


図7. β細胞特異的HNF4αノックアウトマウスの作製



ノックアウトマウスにおけるインスリン分泌不全の原因を明らかにするために、膵β細胞における主要なインスリン分泌に関わる遺伝子の発現についてreal-time RT-PCR法にて検討をおこなった。インスリン、GLUT2、aldolase B、glucokinase、glucose-6-phosphatase、VDCC、SNAP-25、syntaxin 1、HNF-1α、PDX-1、NeuroD、Nkx6.1、Pax6、Foxo1、PGC-1、HNF-1β、SHP遺伝子の発現レベルについて検討したが、いずれの遺伝子もコントロールと同様に発現していることが確認された。そこで単離膵島を用いて検討を行ったところノックアウトマウス膵島ではSU剤刺激に対する細胞内Ca濃度の上昇およびインスリン分泌が障害されており、KATPチャンネルの発現量または機能に異常があると考えられた。膵β細胞におけるKATPチャンネルの構成成分であるkir6.2およびSUR1の発現量についてウエスタンブロットおよび免疫染色を行ったところ両分子の発現量に異常は認められなかった。しかし、パッチクランプ法でKATPチャンネル活性について検討したところ、ノックアウトマウス膵β細胞においてはチャンネル活性がコントロールに比して有意に亢進していることが判明した。チャンネル活性が亢進しているために、グルコース刺激に対してもKATPチャンネルが閉鎖せず、膜電位の上昇がおこらないためにインスリン分泌が障害されているものと考えられた(図9)。

βHNF4KOマウス

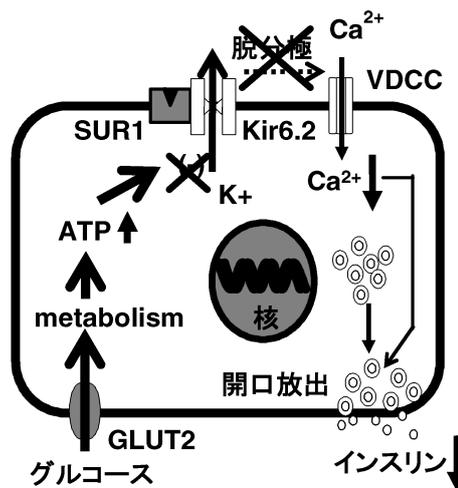


図9. HNF4α異常によるKATPチャンネルの機能亢進

膵β細胞においてはHNF-1αがHNF-4αの遺伝子発現を調節していることとあわせて図10に示すような転写因子カスケードが存在していると考えられる(11)。

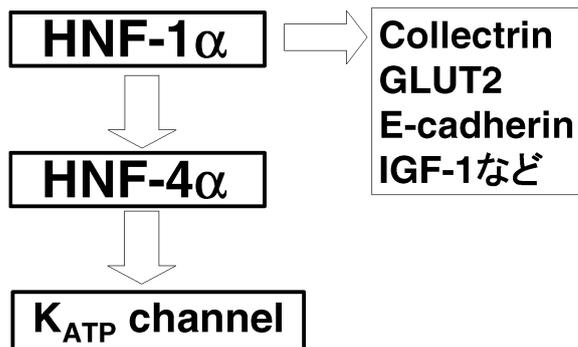


図10. 膵β細胞におけるHNFカスケード

現在、collectrinなどの標的遺伝子のSNPsを解析中である。また、ペプチドホルモンであるPACAPがインスリン分泌を促進すること(12、13)やHB-EGFなどがβ細胞の分化に関連していること(14、15)、HNF-4がangiotensinogen遺伝子発現に関与していることも明らかにした(16)。

(B) インスリン抵抗性に関連した分子の検討

(1) SHP遺伝子変異の検討

SHP (small heterodimer partner)は非典型的な核内受容体であり、他の核内受容体に結合してその活性を抑制する作用を持つ。以前、我々はSHPの遺伝子変異により、若年発症の肥満が発症することを報告した(Nishigori H. PNAS 2001)が、SHPの異常でインスリン抵抗性が出現する分子機構は不明である。インスリン感受性に重要なPPAR γ とSHPの相互作用について検討を行った。SHPはPPAR γ と同様に脂肪細胞に発現していた。前述のように、SHPは核内受容体と結合し、機能を抑制することが報告されているが、PPAR γ と共発現させたところSHPはその活性をリガンド存在・非存在下で濃度依存的に増強させた。しかし変異SHPにおいてはPPAR γ 活性増強作用が現弱していた。SHPが変異した状態ではPPAR γ 活性が相対的に現弱するためインスリン抵抗性が出現する可能性が考えられた(17)。

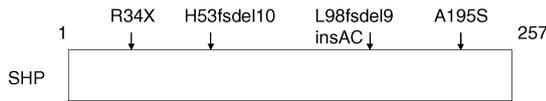


図11. 解析に用いたSHP遺伝子変異

(2) 2型糖尿病発症におけるadiponectin遺伝子多型の検索

Adiponectinは脂肪細胞特異的に発現するインスリン感受性ホルモンである。Adiponectin遺伝子のSNPs (-11377、+45、+276、+349)と糖尿病の発症について251名の2型糖尿病患者および229名のコントロールを用いて検討を行った。いずれのSNPも単独では糖尿病と相関を示さなかったが、-11377/+276/+349のハプロタイプで検討を行ったところCTGハプロタイプが2型糖尿病に抵抗性であることが判明した(odds ratio 0.47, 95% CI 0.23-0.94, p=0.031)(図12)。

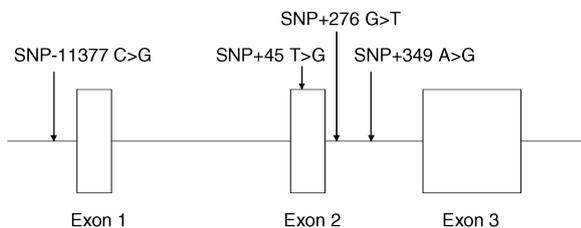


図12. Adiponectin遺伝子多型

Adiponectin遺伝子も日本人2型糖尿病の疾患感受性に関与していると考えられる。

(C) 糖毒性を解除した時点における日本人2型糖尿病インスリン分泌能およびインスリン抵抗性の評価

大阪大学内分泌内科に入院した2型糖尿病患者197名に

ついて、2週間以上かけて食事および運動療法により空腹時血糖を126 mg/dl以下に改善させ(必要なら速攻型インスリンを食前に使用)、糖毒性を解除した上で75g-OGTT、グルカゴン負荷試験、インスリン負荷試験を行い、インスリン分泌能およびインスリン感受性の評価を行った。

インスリン抵抗性についてHOMA-IRを用いて評価したところ、図13に示すように、HOMA-IRの値は抵抗性のほとんど認めないもの(0-1)から、著しい高値を認めるもの(6-)まで幅広く存在していることが判明した。一方、OGTTを行い、インスリン分泌について検討したところ、糖応答性インスリン分泌は一律に低下していることが判明した(図14)。

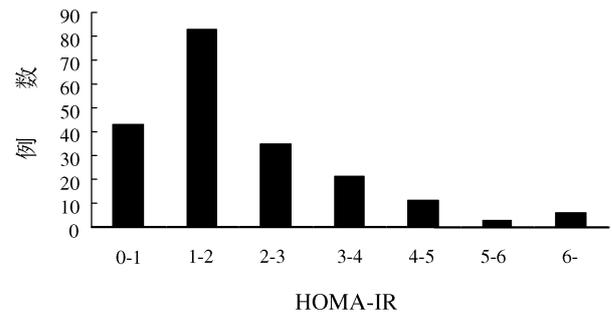
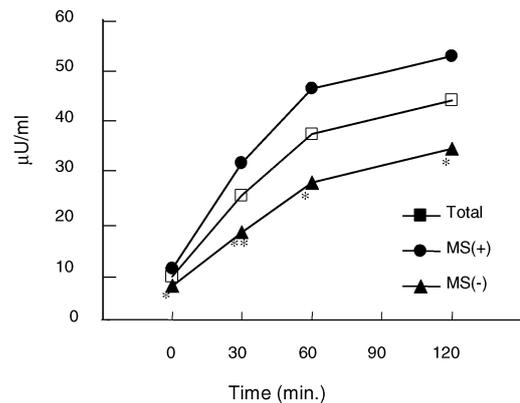


図13. 2型糖尿病患者におけるインスリン抵抗性

血中インスリンレベル



メタボリックシンドローム(MS)はインスリン抵抗性が強く、心血管障害を引き起こしやすい集団である。そのようなインスリン抵抗性の強い集団においても図14に示すように糖尿病を発症している段階では初期インスリン分泌が低下していることが判明した。

(D) インスリン抵抗性をきたすSNPの検索

図13に示すようにHOMA-IRの値は2型糖尿病患者の中でも非常にヘテロな値をとる。遺伝素因の違いが関与している可能性を考え、肝におけるインスリン感受性に重要なPGC-1 α の遺伝子多型との関連について検討を行った。

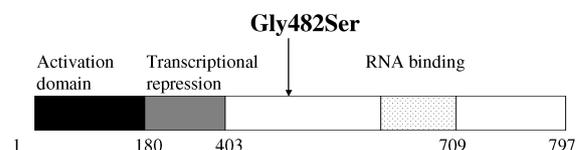


図15. PGC-1 α 遺伝子G482S変異

PGC-1 α 遺伝子には482番目のアミノ酸がGlyからSerに置換する多型が存在しており、この遺伝子多型が糖尿病の発症と関連するという報告がなされている。そこでこの遺伝子多型と糖尿病の発症およびHOMA-IRとの関連について検討を行った。

2型糖尿病患者328名およびコントロール181名についてPGC-1 α 遺伝子Gly482Ser多型の頻度について検討を行ったが両群で有意な差を認めなかった(糖尿病群Gアリル52.3%、コントロール群Gアリル54.1%)。しかし糖尿病患者の中でgenotype別にHOMA-IR値の検討を行ったところ、GGアリルで1.6(0.9)、GAアリルで1.8(1.3)、AAアリルで2.9(1.9)と3群間で有意差を認め、この遺伝子多型がインスリン抵抗性の発症の遺伝素因である可能性が示された(18)。

〈国内外での成果の位置づけ〉

代表者らはHNFの遺伝子異常で糖尿病が発症することを見出し(Nature 1996a, Nature 1996b, Nature Genet. 1997)、転写因子の異常による糖尿病という新たな概念を生み出し、HNFと糖尿病に関する多数の成果を発表している。HNF-4 α 遺伝子が一般の2型糖尿病の疾患感受性遺伝子であるとの論文(文献3)は2004年および2005年のScience誌の糖尿病遺伝子に関するNewsの中で紹介されるなど高い評価を受けている。また、HNF1の新規標的分子としてcollectrinを同定した論文(文献7)は、新たなインスリン分泌機構の存在を明らかにしたものとしてCell Metabolism誌のNewsで紹介された他、朝日新聞・毎日新聞・読売新聞・産経新聞・共同通信・時事通信で取り上げられるなど国内外で高い評価を得ている。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

HNF-4 α 遺伝子T130I多型など日本人2型糖尿病と関連するSNPを同定することに成功したが、糖尿病患者の糖毒性を解除するのに時間がかかるため(1例あたり2週間以上)、症例数を集めるのに予想外に時間がかかり、200例程度の症例しか集めることが出来なかった。2型糖尿病はヘテロな集団であるために関連解析を行うのに最低でも500例程度のサンプルが必要であると考えられる。今回の研究ではそのサンプル数は下回ったが、対象は病態ごとにきちんと分類できたので、このサンプル数でも病態と関連するSNPを同定できる可能性が考えられる。実際に、インスリン抵抗性とPGC-1 α 遺伝子G482S多型の関連を検出することができた。

〈今後の課題〉

約200例の2型糖尿病患者についてインスリン分泌・インスリン抵抗性の病態別に分類することができたので今後は、種々のSNPsと病態の関連について検討し、研究の目的である病態に関連するSNPsの同定を目指していく。図10にしめすHNFカスケードに位置するHNF-1 α 、HNF-4 α 、KATPチャンネル遺伝子はいずれも2型糖尿病の疾患感受性遺伝子であると考えられている。したがってこのカスケードに位置する他の遺伝子(collectrinなど)について検索することで新たな2型糖尿病の疾患感受性遺伝子が同定できる可能性が高い。糖尿病の病態を考慮しながら、これら遺伝子のSNPとの関連について検討を行うことが今後の課題であると考えられる。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

(1) Yoshiuchi I, Yamagata K, Zhu Q, Tamada I, Takahashi Y, Onigata K, Takeda J, Miyagawa J, Matsuzawa J:

- Identification of a gain-of-function mutation in the HNF-1 β gene in a Japanese family with MODY. Diabetologia 45: 153-154, 2002
- (2) Iwahashi H, Yamagata K, Yoshiuchi I, Terasaki J, Yang Q, Fukui K, Ihara A, Zhu Q, Asakura T, Cao Y, Imagawa A, Namba M, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y: Thyroid hormone receptor interacting protein (Trip3) is a novel coactivator of hepatocyte nuclear factor-4 α (HNF-4 α). Diabetes 51: 910-914, 2002
- (3) Zhu Q, Yamagata K, Miura A, Shihara N, Horikawa Y, Takeda J, Miyagawa J, Matsuzawa Y: T130I mutation in HNF-4 α gene is a loss-of-function mutation in hepatocytes and is associated with late-onset Type 2 diabetes mellitus in Japanese subjects. Diabetologia 46: 567-573, 2003
- (4) Triggs-Raine BL, Kirkpatrick RD, Kelly SL, Norquay LD, Cattini PA, Yamagata K, Hanley AJ, Zinman B, Harris SB, Barrett PH, Hegele RA: HNF-1 α G319S, a transactivation-deficient mutant, is associated with altered dynamics of diabetes onset in an Oji-Cree community. Proc Natl Acad Sci U S A 99: 4614-4619, 2002
- (5) Yamagata K, Nammo T, Moriwaki M, Ihara A, Iizuka K, Yang Q, Satoh T, Li M, Uenaka R, Okita K, Iwahashi H, Zhu Q, Cao Y, Imagawa A, Tochino Y, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y: Overexpression of dominant-negative mutant HNF-1 α in pancreatic β -cells causes abnormal islet architecture with decreased expression of E-cadherin, reduced β -cell proliferation and diabetes. Diabetes 51: 114-123, 2002
- (6) Yang Q, Yamagata K, Fukui K, Cao Yang, Nammo T, Iwahashi H, Wang H, Matsumura I, Hanafusa T, Bucala R, Wollheim CB, Miyagawa J, Matsuzawa Y: Hepatocyte nuclear factor-1 α modulates pancreatic β -cell growth by regulating the expression of insulin-like growth factor-1 in INS-1 cells. Diabetes 51: 1785-1792, 2002
- (7) Fukui K, Yang Q, Cao Y, Takahashi N, Hatakeyama H, Wang H, Wada J, Zhang Y, Marselli L, Nammo T, Yoneda K, Onishi M, Higashiyama S, Matsuzawa Y, Gonzalez FJ, Weir GC, Kasai H, Shimomura I, Miyagawa J, Wollheim CB, Yamagata K: The HNF-1 target Collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation. Cell Metab. 2: 373-384, 2005
- (8) Nammo T, Yamagata K, Hamaoka R, Zhu Q, Akiyama TE, Gonzalez FJ, Miyagawa J, Matsuzawa Y: Expression profile of MODY3/HNF-1 α protein in the developing mouse pancreas. Diabetologia 45: 1142-1153, 2002
- (9) Ihara A, Yamagata K, Nammo T, Miura A, Ming Y, Tanaka T, Sladek FM, Matsuzawa Y, Miyagawa J, Shimomura I: Functional characterization of the HNF4 α isoform (HNF4 α 8) expressed in pancreatic β -cells. Biochem Biophys Res Commun. 329: 984-990, 2005
- (10) Miura A, Yamagata K, Kakei M, Hatakeyama H, Takahashi N, Fukui K, Nammo T, Yoneda K, Inoue Y, Sladek FM, Magnuson MA, Kasai H, Miyagawa J, Gonzalez FJ, Shimomura I: Hepatocyte nuclear factor-

4 α is essential for glucose-stimulated insulin secretion by pancreatic β -cells. *J Biol Chem.* 2005 Dec 23; [Epub ahead of print]

- (11) Yamagata K: Regulation of pancreatic β -cell function by the HNF transcription network: Lessons from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Endocr J.* 50: 491-499, 2003
- (12) Yamamoto K, Hashimoto H, Tomimoto S, Shintani N, Miyazaki J, Tashiro F, Aihara H, Nammo T, Li M, Yamagata K, Miyagawa J, Matsuzawa Y, Kawabata Y, Fukuyama Y, Koga K, Mori W, Tanaka K, Matsuda T, Baba A: Overexpression of PACAP in transgenic mouse pancreatic β cells enhances insulin secretion and ameliorates streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes* 52: 1155-1162, 2003
- (13) Tomimoto S, Hashimoto H, Shintani N, Yamamoto K, Kawabata Y, Hamagami K, Yamagata K, Miyagawa J, Baba A: Overexpression of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in islets inhibits hyperinsulinemia and islet hyperplasia in agouti yellow mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 309: 796-803, 2004
- (14) Li M, Miyagawa J, Moriwaki M, Yuan M, Yang Q, Kozawa J, Yamamoto K, Imagawa A, Iwahashi H, Tochino Y, Yamagata K, Matsuzawa Y: Analysis of expression profiles of islet-associated transcription and growth factors during β -cell neogenesis from duct cells in partially duct-ligated mice. *Pancreas* 27: 345-355, 2003
- (15) Kozawa J, Tokui Y, Moriwaki M, Li M, Ohmoto H, Yuan M, Zhang J, Iwahashi H, Imagawa A, Yamagata K, Tochino Y, Shimomura I, Higashiyama S, Miyagawa J: Regenerative and therapeutic effects of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor on diabetes by gene transduction via retrograde pancreatic duct injection of adenovirus vector. *Pancreas* 31: 32-42, 2005
- (16) Shimamoto Y, Ishida J, Yamagata K, Saito T, Kato H, Matsuoka T, Hirota K, Daitoku H, Nangaku M, Yamagata K, Fujii H, Takeda J, Fukamizu A: Inhibitory effect of small heterodimer partner on hepatocyte nuclear factor 4 mediates bile acid-induced repression of human angiotensinogen gene. *J. Biol. Chem.* 279: 7770-7776, 2004
- (17) Nishizawa H, Yamagata K, Shimomura I, Takahashi M, Kuriyama H, Kishida K, Hotta K, Nagaretani H, Maeda N, Matsuda M, Kihara S, Nakamura T, Nishigori H, Tomura H, Moore DD, Takeda J, Funahashi T, Matsuzawa Y: Small heterodimer partner, an orphan nuclear receptor, augments PPAR γ transactivation. *J. Biol. Chem.* 277: 1586-1592, 2002
- (18) Yuan M, Iwahashi H, Yoshiuchi I, Okita K, OKouchi Y, Shimomura I, Yamagata K, Miyagawa J: Association of PGC-1 α polymorphism with HOMA-IR in Japanese type 2 diabetic patients. *Medical J. of Osaka Univ.* 48: 43-48, 2005

データベース・ソフトウェア：なし

特許など：特願2003-079426「2型糖尿病および動脈硬化のマーカー、およびこれを検出するためのプローブならびにプライマー」

その他顕著なもの：新聞記事