

インスリン産生細胞増殖因子Reg蛋白質を用いた糖尿病治療法の開発

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2022-06-03
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: Yonemura, Yutaka
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00066215

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



インスリン産生細胞増殖因子Reg蛋白質を用いた糖尿病治療法の開発

Research Project

All



Project/Area Number

07557013

Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research (A)

Allocation Type

Single-year Grants

Section

展開研究

Research Field

General medical chemistry

Research Institution

Kanazawa University (1996-1997)

Tohoku University (1995)

Principal Investigator

米村 豊 (1996-1997) 金沢大, 医学部附属病院, 講師 (20167042)

岡本 宏 (1995) 東北大学, 医学部, 教授 (60025632)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

那谷 耕司 東北大学, 医学部, 助手 (90202233)

高沢 伸 東北大学, 医学部, 講師 (50187944)

米倉 秀人 東北大学, 医学部, 助教授 (80240373)

米村 豊 金沢大学, 医学部, 講師 (20167042)

Project Period (FY)

1995 – 1997

Project Status

Completed (Fiscal Year 1997)

Budget Amount *help

¥15,000,000 (Direct Cost: ¥15,000,000)

Fiscal Year 1997: ¥3,400,000 (Direct Cost: ¥3,400,000)

Fiscal Year 1996: ¥4,600,000 (Direct Cost: ¥4,600,000)

Fiscal Year 1995: ¥7,000,000 (Direct Cost: ¥7,000,000)

Keywords

Reg / Pancreatic islet β -cells / Regeneration / Transgenic mouse / Gene targeting / 遺伝子ファミリー / 染色体座位 / インスリン産生細胞 / 再生増殖 / 糖尿病 / トランスジェニックマウス / 遺伝子組換え

Research Abstract

本研究の目的は、申請者らが発見したインスリン産生細胞の新しい増殖因子Reg蛋白の作用機序を明らかにし、組換えReg蛋白を用いてインスリン産生細胞を再生・増殖させるという糖尿病治療法開発への道を開くことである。

平成8年度の研究は、当初計画通り順調に進行し、以下の成果を得た。

1. ES細胞染色体上での相同組換えの手法を用いてReg遺伝子欠損マウスを作製することに成功した。

(1) 染色体上の遺伝子を変異Reg遺伝子と入れ換ったES細胞株をマウス胞胚に注入して代理母に移入したキメラ個体を得た。

(2)(1)で得られたキメラマウスの交配を行ない、Reg遺伝子欠損マウスを得た。

2. ヒト及びマウスのReg遺伝子ファミリーの遺伝子座を決定した。

(1) ヒトREG遺伝子ファミリー(REGI α , REGI β , HIP/PAP, RS)の遺伝子座の決定をFISH法およびYACクローンの解析により行ったところ、当該遺伝子ファミリーが全て第2番染色体p12に存在し、セントロメア側からHIP/PAP-RS-REGI α -REGI β の順序で並んでいることが明らかとなった。

(2) マウスReg遺伝子ファミリー(RegI, RegII, RegII α , RegIII β , RegIII γ)の遺伝子座をFISH法により解析したところ、当該遺伝子ファミリーが全て第6番染色体上の極めて近接した領域に存在していることが明らかになった。

3. 平成7年度に作製したReg蛋白過剰発現マウスの解析を行った。

Reg蛋白過剰発現マウスの膵 β 細胞の形態、大きさは正常マウスとほとんど変わらなかったが、Reg蛋白過剰発現マウスから分離した膵ランゲルハンス島は正常マウス膵ランゲルハンス島と比較して15～3倍のDNA合成を示し、Reg蛋白の過剰発現により β 細胞の増殖能が上昇することが明らかにされた。

Report (2 results)

1996 Annual Research Report

1995 Annual Research Report

Research Products (51 results)

		All	Other
		All	Publications (51 results)
[Publications]	Nata,K.,et al.: "Human gene encoding(ADP-ribosyl cyaclase/cyclic ADP-ribose hydrolase) : organization,nucleotide sequences and alternative splicing" Gene. (in press). (1997)		▼
[Publications]	Noguchi,N.,et al.: "Cyclic ADP-ribose binds to FK506-binding protein 12.6 to release Ca ²⁺ from islet microsomes." Journal of Biological Chemistry. 272. 3133-3136 (1997)		▼
[Publications]	Tohgo,A.,et al.: "Lysine 129 of CD38 (ADP-ribosyl cyaclase/cyclic ADP-ribose hydrolase)participates in the binding of ATP to inhibit the cyclic ADP-ribose hydrolase" Journal of Biological Chemistry. 272. 3879-3882 (1997)		▼
[Publications]	Okamoto,H.,et al.: "Synthesis and hydrolysis of cyclic ADP-ribose by human leukocyte antigen CD38 Inhibition of hydrolysis by ATP and the physiological significance." Methods in Enzymology. 280(in press). (1997)		▼
[Publications]	Yonemura,Y.,et al.: "Correlation between overexpression of c-met gene and the progression of gastric cancer." International Journal of Oncology. 8. 555-560 (1996)		▼
[Publications]	Yonemura,Y.,et al.: "Effects of intraoperative chemo-hyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissenmination." Surgery. 119. 437-443 (1996)		▼

[Publications] Yonemura,Y.,et al.: "Correlation of the histological effects and survival after neoadjuvant chemotherapy on gastric cancer patients." Hepato-Gastroenterology. 43. 1260-1272 (1996)	▼
[Publications] Kaji,M.,et al.: "Participation of c-met in the progression of human gastric canhcner ,anti-c-met organization,nucleotide sequences and alternative splicing." Cancer Gene Therapy. 3. 393-404 (1996)	▼
[Publications] Fujimura,T.,et al.: "Cytooreductive surgery and sandwich therapy with chemo-hyperthermic peritoneal perfusion and intra-aortic chemotherapy for peritoneal dissemination in gastric cancer." Oncology Reports. 3. 513-517 (1996)	▼
[Publications] Kimura,N.,et al.: "Deficiency of phenylethanolamine N-methyltransferase in norepinephrine-producing pheochromocytoma." Endocrine Pathology. 7. 131-136 (1996)	▼
[Publications] 成島陽一 他: "ヒトREGファミリー遺伝子の構造と染色体座位:ヒトREGファミリーの4つの遺伝子は全て第2染色体短腕12の95kbpの範囲に局在する" 生化学. 68. 1740 (1996)	▼
[Publications] 那谷耕司 他: "マウスRegI遺伝子を過剰発現する膵β細胞の増殖能:トランスジェニックスマウスを用いた解析" 糖尿病. 40(印刷中). (1997)	▼
[Publications] 東郷暁 他: "インスリン分泌のセカンドメッセンジャーcyclic ADP-riboseの合成・分解酵素(CD38)のATPによる調節の分子機構." 分子糖尿病学. 7(印刷中). (1997)	▼
[Publications] Yonemura,Y.: "Contemporary approaches toward cure of gastric cancer" Maeda Shoten Co.,Ltd., 197 (1996)	▼
[Publications] 米村豊: "腹膜播種(Peritoneal Dissemination)" へるす出版, 134 (1996)	▼
[Publications] Hikari Miyashita: "Human REG family genes are tandemly ordered in a 95-kilobase region of chromosome 2p12." FEBS Letters. 377. 429-444 (1995)	▼
[Publications] Yoshitake Satomura: "Measurement of serum PSP/reg-protein concentration in various disease with a newly developed enzyme-linked immunosorbent assay." Jorنال of Gastroenterology. 30. 643-650 (1995)	▼
[Publications] Nathalie J. Baeza: "Pancreatic regenerating gene overexpression in the nonobese diabetic mouse during active diabetogenesis." Diabetes. 45. 67-70 (1996)	▼
[Publications] Masakyo Asahara: "Reg gene expression is increased in rat gastric enterochromaffin-like cells following water immersion stress." Gastroenterology. in press (1996)	▼
[Publications] Shin Takasawa: "Requirement of calmodulin-dependent protein kinase II in cyclic ADP-ribose-mediated intracellular Ca ²⁺ mobilization." Journal of Biological Chemistry. 270. 30257-30259 (1995)	▼
[Publications] Ichiro Kato: "Regulatory role of CD38(ADP-ribosyl cyclase/cyclic ADP-ribose hydrolase) in insulin secretion by glucose in pancreatic B-cells." Journal of Biological Chemistry. 270. 30045-30050 (1995)	▼
[Publications] Koji Nata: "The structure of the Aplysia kurodai gene encoding ADP-ribosyl cyclase, a second-messenger enzyme." Gene. 158. 213-218 (1995)	▼
[Publications] Kan-ichi Nakagawara: "Assignment of the CD38 gene encoding the human leukocyte antigen CD38(ADP-ribosyl cyclase/cyclic ADP-ribose hydrolase)to chromosome 4p15." Cytogenetics and Cell Genetics. 69. 38-39 (1995)	▼
[Publications] Hiroshi Okamoto: "New aspect of the physiological significance of NAD, poly ADP-ribose and cyclic ADP-ribose." Biochimie. 77. 356-363 (1995)	▼
[Publications] Yasuhiro Furuya: "Cloning of a cDNA encoding rat bone marrow stromal cell antigen 1(BST-1) from the islets of Langerhans." Gene. 165. 329-330 (1995)	▼
[Publications] Haruhiro Higashida: "Nicotinamide adenine dinucleotide regulates muscarinic receptor-coupled K ⁺ (M) channels in rodent NG108-15 cells." Journal of Physiology. 482. 317-323 (1995)	▼
[Publications] Tadahiro Karasawa: "NAD-glycohydrolase from Streptococcus pyogenes shows cyclic ADP-ribose forming activity." FEMS Microbiological Letters. 130. 201-204 (1995)	▼

- [Publications] Atsuya Akabane: "Nicotinamide inhibits IRF-1 mRNA induction and prevent IL-1-induced nitric oxide synthase expression in pancreatic cells." Biochemical and Biophysical Research Communications. 215. 524-530 (1995) ▼
- [Publications] Hideto Yonekura: "Identification of the five essential histidine residues for peptidylglycine monooxygenase" Biochemical and Biophysical Research Communications. 218. 495-499 (1996) ▼
- [Publications] Ichiro Kato: "Enhancement of glucose-induced insulin secretion in transgenic mice overexpressing human VIP gene in pancreatic B cells." Annals of New York Academy of Science. (in press). (1996) ▼
- [Publications] 宮下曜: "Regファミリー遺伝子は全て同一の染色体部位に座位する" 生化学. 67. 540-540 (1995) ▼
- [Publications] 高沢伸: "インスリン分泌におけるcyclic ADP-riboseの役割" 生化学. 67. 538-538 (1995) ▼
- [Publications] 加藤一郎: "CD38トランスジェニックマウスのインスリン分泌" 生化学. 67. 538-538 (1995) ▼
- [Publications] 東郷暁: "CD38とアメフラシADP-ribosyl cyclaseのアミノ酸置換による酵素活性の変換" 生化学. 67. 540-540 (1995) ▼
- [Publications] こう俊成: "CD38(ADP-ribosyl cyclase/cyclic ADP-ribose hydrolase)とアメフラシADP-ribosyl cyclaseの遺伝子構造" 生化学. 67. 540-540 (1995) ▼
- [Publications] 古谷保人: "ラットcyclic ADP-ribose合成酵素関連遺伝子産物BST-1の構造と発現" 生化学. 67. 697-697 (1995) ▼
- [Publications] 赤羽敦也: "サイトカインのNO合成酵素誘導による膵β細胞機能障害とその防止の分子機構" 生化学. 67. 780-780 (1995) ▼
- [Publications] 東郷暁: "ヒトCD38のcyclic ADP-ribose合成・分解酵素活性について" 生化学. 67. 1323-1323 (1995) ▼
- [Publications] 成島陽一: "5つの遺伝子から構成されるマウスRegファミリーの全容の解明" 日本外科学会誌. 96. 247-247 (1995) ▼
- [Publications] 成島陽一: "5つの遺伝子から構成されるマウスRegファミリーの全容の解明" 糖尿病. 38. 339-339 (1995) ▼
- [Publications] 加藤一郎: "cyclic ADP-ribose合成酵素(CD38)を発現するトランスジェニックマウスにおけるインスリン分泌の増強" 糖尿病. 38. 131-131 (1995) ▼
- [Publications] こう俊成: "ヒトcyclic ADP-ribose合成・分解酵素(CD38)の遺伝子構造と染色体座位" 糖尿病. 38. 236-236 (1995) ▼
- [Publications] 東郷暁: "セカンドメッセンジャーcyclic ADP-ribose合成・分解に必須なCD38のCys119とCys201" 糖尿病. 38. 236-236 (1995) ▼
- [Publications] 高沢伸: "膵β細胞小胞体からのcyclic ADP-riboseによるCa²⁺放出のCaM kinase IIによる増強" 糖尿病. 39(印刷中). (1996) ▼
- [Publications] 東郷暁: "ATPは直接CD38に作用してcyclic ADP-ribose分解活性を抑制する" 糖尿病. 39(印刷中). (1996) ▼
- [Publications] 成島陽一: "ヒトREGファミリーの4つの遺伝子は第2染色体短腕12上の95kbp内に隣接して存在する" 糖尿病. 39(印刷中). (1996) ▼
- [Publications] 池端史子: "糖尿病患者における抗CD38(cyclic ADP-ribose合成・分解酵素)自己抗体の存在" 糖尿病. 39(印刷中). (1996) ▼
- [Publications] Hiroshi Okamoto: "The role of cyclic ADP-ribose in stimulus-secretion coupling in pancreatic β-cells." Sigeaki Baba and Toshio Kaneko(Elsevier), 244-246 (1995) ▼
- [Publications] Hiroshi Okamoto: "Methods in Enzymology(Vitamins and Coenzymes, Part I and J)" D. B. McCormic, J. W. Suttie and C. Wagner(Academic Press)(in press), (1996) ▼
- [Publications] Hiroshi Okamoto: "The OKAMOTO model for B-cell damage:recent advances. in Lessons fromAnimal Diabetes." Eleazar Shafir(Birkhauer)(in press), (1996) ▼
- [Publications] 加藤一郎: "ペプチドC末端アミド化酵素:ペプチジルグリシンモノオキシゲナーゼとリアーゼin新しい酵素研究法" 一島英治・小野寺一清(東京化学同人), 85-91 (1995) ▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-07557013/>

Published: 1995-03-31 Modified: 2016-04-21