

$\beta 3$ subunit 遺伝子多型 (C825T) が交感神経活動に影響を与える遺伝子で、代謝異常の指標となりうることが示された。

②2種の異なった背景 (肥満、非肥満) 遺伝性糖尿病ラットを用いて糖代謝異常と遅筋のヒラメ筋および速筋の筋繊維組成の関係を経時的に観察した。著明な高酸化性繊維の減少を認めた、このような高酸化性繊維の減少は、老化により出現することが知られている。しかし、2種の糖尿病ラットでは9週齢という若齢期にすでにこの変化が認められる、21週齢では高酸化性繊維が完全に消失することが示された。このような骨格筋の変化は体重の増加とあいまって、糖尿病や加齢によって維持能力や運動能力の低下をもたらすと思われる。

③長期のボグリボース投与によって、小腸上皮の分化が進行し、その結果として二糖類水解酵素の発現の上昇を引き起こしたと考えられる。しかしながら、この発現上昇を認めたスクラーゼ、イソマルターゼに関して、活性は有意に抑制されていたことから、ボグリボースは上昇した酵素活性に阻害効果を持つことが証明された。

また、長期投与後 (6ヵ月) これを休止すると酵素活性および発現レベルは非投与群のレベルに回復することが認められ、活性および発現レベルの上昇は一過性であることが示唆された。さらに、1日投与を再開した時その活性は有意に抑制された。この結果から、ボグリボース長期投与を休止しても再投与によりマルターゼ、スクラーゼ、イソマルター

ゼ活性を抑制することが可能であり、その結果として1日投与で食後血糖、インスリンレベルの上昇抑制が可能であることが示された。

E. 結論

日本人に広く存在する遺伝子多型をマーカーとして自律神経機能との関連を検討し、 $\alpha 2B$ アドレナリン受容体3アミノ酸欠損遺伝子変異、G protein $\beta 3$ subunit 遺伝子多型 (C825T) が交感神経活動に影響を与え、代謝異常をまねく1つの遺伝子マーカーであることが示された。これらの遺伝子多型の検索は、個人により生理機能の変化に著しい差異の出現する高齢者のオーダーメイド栄養指導において重要な判断材料を提供する。

遺伝性肥満糖尿病ラットを用いて糖代謝異常と抗重力筋であるヒラメ筋の筋繊維組成の関係を経時的に観察し、高血糖及び加齢によって著明な高酸化性繊維の減少を認めた。このような抗重力筋における変化の発現メカニズムを検討し、骨格筋筋繊維組成をマーカーとした食事や運動による治療効果の判定を行うことは、今後の高齢者糖尿病のマネージメントモデル確立に極めて有用である。

これまで、 α -グルコシダーゼ阻害剤の糖尿病改善効果を示した研究が多数なされてきた。今回申請者は2型糖尿病モデル GK ラットを用いて長期ボグリボース投与における二糖類水解酵素活性および発現に関して示した。このメカニズムの検討から、ボグリボースは長期的にマルターゼ、スクラーゼ、イソマルターゼ活性を抑制でき、2型糖尿病における食後血糖、インスリンレベルの上昇抑制に十分

効能を継続的に発揮できる薬剤であることが確認された。このことは、この薬剤がインスリン分泌促進作用を有さず、低血糖のリスクを回避できることより高齢者の栄養指導の補助薬剤として有用であることを示している。

以上の研究により得られた遺伝子マーカーや疾患モデルでのデータを用いることにより病態に応じた栄養処方を行うことは効率的に高齢者の肥満や食後高血糖の是正をもたらす自立障害の防止の有効な手段となることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) $\alpha 2B$ -adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young, healthy Japanese. N. Suzuki, Y. Seino et. al. *J Clin Endocr Metab* 88(3):1184-1187 (2003)
- 2) Long-term beneficial therapeutic effect of voglibose, a potent intestinal α -glucosidase inhibitor in spontaneous diabetic GK rats. K. Yasuda, Y. Seino et. al. *Diabetes Res Clin Pract* 59 113-122 (2003)
- 3) Genetic variations in calpain-10 gene are not a major factor in the occurrence of type2 diabetes in Japanese. Y. Horikawa Y. Seino et. al. *J Clin Endocrinol Metab*. 88(1):244-7 (2003)
- 4) Impaired beta-cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. A. Kuroe Y. Seino et. al. *Diabetes Res Clin Pract*. 59(1):71-7 (2003)
- 5) Effect of High Dietary Fat on Insulin Secretion in Genetically Diabetic Goto-Kakizaki Rats. W. Shang, Y. Seino et. al. *Pancreas* 25(4):393-399 (2002)
- 6) Abnormality In Fiber Type Distribution Of Soleus And Plantaris Muscles In Non-Obese Diabetic Goto-Kakizaki Rats. K. Yasuda, Y. Seino et. al. *Clini Exp Pharmacol and Physiol*. 29:1001-1008 (2002)
- 7) Hepatocyte Nuclear Factor-1 α Recruits the Transcriptional Co-activator p300 on the GLUT2 Gene Promoter. N. Ban, Y. Seino et. al. *Diabetes* 8(7):738-42 (2002)
- 8) Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. T. Kuzuya, Y. Seino et. al. *Diabetes Res Clin Pract*. 55(1):65-85 (2002)
- 9) Treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus by transplantation of islet cells plus bone marrow cells via portal vein in rats. K. Ikebukuro, Y. Seino et. al. *Transplantation*. 73(4):512-8 (2002)
- 10) Prior exposure to high glucose augments depolarization-induced insulin release by mitigating the decline of ATP level in rat islets. S. Fujimoto Y. Seino et. al. *Endocrinology*. 143(1):213-21 (2002)
- 11) Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. K. Miyawaki Y. Seino et. al. *Nat Med*. 8(7):738-42 (2002)
- 12) Ouabain suppresses glucose-induced mitochondrial ATP production and insulin release by generating reactive oxygen species in pancreatic islets. M. Kajikawa Y. Seino et. al. *Diabetes*. 51(8):2522-9 (2002)
- 13) Cblb is a major susceptibility gene for rat type 1 diabetes mellitus. N. Yokoi Y. Seino et. al.

- Nat Genet. 31(4):391-4 (2002)
- 14) C-reactive protein and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. A.Taniguchi Y.Seino et.al. *Metabolism*. 51(12):1578-81 (2002)
- 15) Normalization of cytoplasmic calcium response in pancreatic beta-cells of spontaneously diabetic GK rat by the treatment with T-1095, a specific inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters. K. Yasuda, Y.Seino et.al. *Horm. Metab. Res.* 34:217-221 (2002)
- 2.学会発表
- 第 45 回日本糖尿病学会年次学術集会
- 1) 日本人正常耐糖能者におけるインスリン分泌と抵抗性 (I-G402-1-6) 黒江彰 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-98 2002
- 2) 空腹時血糖正常者におけるインスリン分泌と抵抗性：遺伝的素因の影響 (I-G402-1-8) 福島満夫 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-99 2002
- 3) ヒト TSC-22 遺伝子多型、特に(-396)A/G 多型と2型糖尿病発症との関連性について (IG-402-2-9) 菅原史明 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-102 2002
- 4) 生検ヒト十二指腸粘膜を用いたトリグリタゾンの小腸電解質輸送に与える影響の検討 (I-G510-2-11) 細川雅也 清野裕 他 45Supple.2 S-148 2002
- 5) 耐糖能異常群における微量アルブミン尿：遊離脂肪酸の影響 (II-B2-12) 鈴木春彦 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-152 2002
- 6) 日本人2型糖尿病患者における LRH-1 遺伝子の関連解析 (II-B2-32) 愈力清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-156 2002
- 7) 1型糖尿病における膵外分泌組織に対する新規自己抗体-自己免疫性膵外分泌／内分泌症の提唱 (II-R-22) 谷口孝夫 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-161 2002
- 8) HGF 遺伝子導入による糖尿病治療の試み (II-D-7) 山田祐一郎 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-165 2002
- 9) インスリン分泌促進薬の薬理特性、結合部位の同定と、それに基づく薬剤選択の論拠 (II-D-13) 長嶋一昭 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-166 2002
- 10) インスリン分泌促進薬の併用効果、及び長期高濃度負荷による膵β細胞機能への影響についての検討 (II-D-41) 高橋輝 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-171 2002
- 11) マウス単離肝細胞糖産生に対するクルクミンの作用の検討 (II-G407-2) 藤原秀哉 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-192 2002
- 12) phenytoin によるインスリン分泌抑制効果の機序についての検討 (II-G502-1-11) 奈部浩一郎 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-209 2002
- 13) 高濃度ブドウ糖前曝露と phorbol ester 前曝露によるインスリン分泌増強作用の機序は異なる(II-G502-1-12) 藤本新平 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-209 2002
- 14) 膵β細胞のインスリン分泌顆粒開口放出機構における代謝シグナルの意義の検討(II-G502-1-13) 下野大 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-209 2002

- 15) 高濃度及び低濃度インターロイキン
1 β によるインスリン分泌障害部位の同
定と Heat Shock Protein による保護作
用の検討(II-G502-1-20) 武田智美
清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-210
2002
- 16) D-hydroxybutyrate(D-HB)長期暴
露の膵ラ氏島からのインスリン分泌に
対する影響(II-G502-1-21) 竹広美方
子 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2
S-210 2002
- 17) 高脂肪食の GK ラットでのインスリ
ン分泌に及ぼす影響 (II-G502-1-23)
黒瀬健 清野裕 他 糖尿病
45Supple.2 S-211 2002
- 18) 転写因子 Hes5 のインスリンプロモ
ーター活性化機構の解明(II-G502-2-1)
内藤玲 清野裕 他 糖尿病
45Supple.2 S-211 2002
- 19) PAX6 変異ラット(rat Small eye ;
rSey)における耐糖能の検討(II-G502-
2-9) 浜崎暁洋 清野裕 他 糖尿病
45Supple.2 S-212 2002
- 20) ATP 感受性 K⁺チャネル欠損マウス
における GIP シグナルの役割 (II-
G502-2-15) 月山克史 清野裕 他
糖尿病 45Supple.2 S-213 2002
- 21) nestin promoter-EGFP トランスジ
ェニックマウス膵ラ氏島からのネスチ
ン陽性細胞の単離 (III-D-3) 上野宏行
清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-242
2002
- 22) 時計関連遺伝子 mCry/1/mCry2 ダ
ブルノックアウトマウスにおける耐糖
能の検討 (III-D-6) 池田弘毅 清野裕
他 糖尿病 45Supple.2 S-243 2002
- 23) ラット膵 β 細胞において p β
PCase は Glucokinase をミトコンドリ
アに移行させる。(III-D-16) 白石彰彦
清野裕 他 糖尿病 45Supple.2 S-244
2002
- 24) GIP 受容体欠損 ob/ob マウスにお
ける肥満抑制効果 (III-D501-3) 宮脇
真 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2
S-245 2002
- 25) インスリン抵抗性モデルにおける
GIP シグナルの役割 (III-D-501-4) 周
赫英 清野裕 他 糖尿病 45Supple.2
S-245 2002
- 26) Hes5 の糖代謝における役割~遺伝
子欠損マウスによる解析~ (III-D501-
29) 豊田健太郎 清野裕 他 糖尿病
45Supple.2 S-249 2002
- 27) HNF-1 α / β 共同作用における
MODY3 および 5 変異体の α グルコシダ
ーゼ(SI) 遺伝子発現調節異常 (III-
D501-36) 安田浩一朗 清野裕 他
糖尿病 45Supple.2 S-250 2002
- 28) フィブロネクチン前処置によるラ氏
島移植の効率化の検討 (III-G402-2-
13) 浜本芳之 清野裕 他 糖尿病
45Supple.2 S-257 2002
- 29) マルターゼ遺伝子のクローニングと
糖尿病関連遺伝子変異の検索 (III-
G404-8) 志原伸幸 清野裕 他 糖尿
病 45Supple.2 S-261 2002
- H.知的所有権の取得状況
- 1.特許取得
なし
 - 2.実用新案登録
なし
 - 3.その他
なし

「小腸－膵β細胞軸の EST マイクロアレイを用いた栄養代謝の関連遺伝子の解析」

分担研究者： 武田 純 群馬大学生体調節研究所
調節機構部門遺伝情報分野 教授

研究要旨：

小腸には膵β細胞と類似のグルコース認識機構が存在し、食物摂取によって発生する小腸シグナルによってインスリン分泌が増強される。この両組織の機能連関を知るために、発現遺伝子を EST (expressed sequence tag) として網羅する計画を遂行した。前年度までにヒト、ラット、マウスにおいて、正常膵ラ氏島、膵ラ氏島腫瘍、インスリン産生細胞株、小腸の EST パネルを完成させた。これらの EST はクラスタリング解析と BLAST サーチによって分類された後、各機能群について DNA マイクロアレイ化された。当該年度は、その内の転写因子 EST アレイを用いることによって小腸－膵β細胞軸と肝で共通発現する転写因子を求め、コード遺伝子の SNP ハプロタイプを用いて 2 型糖尿病発症との関連を検討した。その結果、HNF-4α 遺伝子のミスセンス変異 (T130I) と LRH-1 遺伝子のプロモーター領域の多型において糖尿病発症と有意の関連を認めた。T130I 変異はコレステロール値と有意に関連した。同変異は胆汁酸の腸肝循環や脂質の吸収に関与するものと考えられる。LRH-1 は HNF 転写調節ネットワークに属するので、HNF 標的の栄養吸収関連の遺伝子発現の制御に関与すると考えられる。従って、これらの遺伝子多型は栄養代謝の個体差を判定する遺伝マーカーとなり得る。

A. 研究目的

日本人の 2 型糖尿病はやせ型インスリン分泌不全を特徴とする。

小腸には膵β細胞と類似のグルコース認識機構が存在し、食物後の小腸シグナルによってインスリン分泌が増強されることが知られる（インクレチン作用）。家族性の単因子遺伝の糖尿病（HNF 転写因子の異常により発症する）においては、罹患者ではインクレチン作用の減弱が観察される。一方、高齢の糖尿病患者においてもインクレチン作用が減弱していることから、膵島と小腸連関において HNF 転写因子が関連する共通経路が障害されていると推定される。実際、インクレチン (GIP, GLP-1) 遺伝子の上流プロモーターには HNF 認識部位が存在する。そこで、分担者らは小腸における共通発現遺伝子に着目した。すなわち、「小腸」が糖尿病関連組織としての第 3 極として重要であるという新しい

仮説である。食後に発せられる「小腸シグナル」を分子レベルで解読することは、食事療法の効果に対する個人差を識別できる遺伝子ツールの開発につながる。本研究では、ヒトおよび実験モデル動物（ラットとマウス）の小腸－膵β細胞軸の発現遺伝子を EST として網羅し、先ず DNA マイクロアレイ解析の研究基盤を構築する。次いで、関連組織で共通発現する遺伝子について SNP ハプロタイプを構築し、糖尿病発症との関連を解析した。

B. C 研究方法と結果

④転写因子遺伝子の SNP 解析

<HNF-4α 遺伝子>

Thr-130-Ile は糖尿病患者のみならず非糖尿病患者においても見いだされる変異である。軽度な転写因子異常が栄養代謝障害の発症リスクとなる可能性を考えて糖尿病患者における出現頻度を検討したところ、Thr-130-Ile 変異は

2型糖尿病群で有意に高頻度であった。しかし、臨床所見を検討すると、血糖やインスリン値とは関連せず、HDL、コレステロールと有意の関連を認めた。変異蛋白の機能解析の結果、MIN6 細胞では野生型と有意差を認めなかったが、HepG2 細胞と肝細胞では有意の機能低下を認めた。同変異は2型糖尿病における小腸-肝の脂質代謝障害のリスク因子であることが明らかとなった。

<LRH-1 遺伝子>

SHP は胆汁酸コレステロール代謝における重要な調節因子である。SHP 遺伝子異常は肥満遺伝子であることを既に報告した。さらに、同遺伝子異常は2型糖尿病発症のリスク因子であることも既に明らかにした。LRH-1 は SHP 遺伝子発現の調節因子であり、糖尿病遺伝子の重要な候補である。そこで、同遺伝子についてスクリーニングを実施したところ、多数の SNP を同定した。高感度ハプロタイプの解析により、プロモーター領域の多型と糖尿病発症との間で有意の関連を認めた。転写調節に及ぼす影響を解析したところ、変異は新たな転写抑制因子をリクルートすることが示唆され、下流のインスリン分泌に関連する遺伝子発現が低下することによって、耐糖能障害が生じる機序が考えられた。

ヒト転写因子 EST を応用したマイクロアレイの作成

ヒト臍島由来の 21,298 個の EST が 6,704 種類の遺伝子で構成されることを前年度までに明らかにした。当該年度は 256 種類の転写因子を用いたマイクロアレイを開発した。家族生糖尿病 MODY の原因遺伝子は、すべて臍島、肝、小腸で発現するので、この組織分布に着目し、EST アレイを用いて共通発現する MODY 候補遺伝子の獲得を試みた。その結果、3組織で共通発現する転写因子を 175 種類検出した。最終的にハウスキーパーを除去することによって 11 種類の新しい重要候補を獲得することに成功した。

C. 考察

インクレチン作用とその病態を理解するためには、インクレチン信号の発信と受診に関与している小腸-膵β細胞遺伝子群を網羅することが重要であるが、そのデータベース化は予定通りに完了した。これらの EST のマイクロアレイ化の条件も確立された。培養細胞、トランスジェニック動物、遺伝子欠失動物をアレイ解析に供することによって、発現変化遺伝子や転写因子の標的遺伝子を同定することが可能となる。EST アレイの応用の第一歩として、膵β細胞-小腸-肝の枢軸について共通の転写因子遺伝子の同定を試みた。見いだされた遺伝子は糖質、脂質の栄養代謝障害の感受性を決定する重要な候補遺伝子群であり、下流遺伝子は新たな小腸シグナルをコードするものも含むと考えられる。ヒトゲノム計画が終了したことから、診断に有用な SNP を得ることは困難なことではないので、本研究成果により SNP マーカーによる遺伝子診断法の開発が望める。また、新たな液性シグナル因子は栄養吸収調節のための創薬対象ともなる。

E. 結論

ヒト、ラット、マウスの「膵β細胞-小腸枢軸」の EST パネルが完成した。DNA マイクロアレイを応用し、枢軸組織に特異的な転写因子を網羅した。これらは栄養代謝障害の感受性素因を解明するための重要な分子資源である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

本研究により開発されたヒト、ラット、マウス EST は DDBJ に登録中であり、EST 配列および関連する遺伝子情報 (SNP など) は広く一般に公開し、すべての研究者が入手可能

とする。

論文発表：

N. Tonooka, H. Tomura, Y. Takahashi, K. Onigata, N. Kikuchi, Y. Horikawa, M. Mori and J. Takeda.

High frequency of mutations in the HNF-1 α gene (*TCF1*) in non-obese patients with diabetes of youth in Japanese and identification of a case of digenic inheritance.

Diabetologia 45: 1709-1712, 2002.

H. Nishizawa, K. Yamagata, I. Shimomura, M. Takahashi, H. Kuriyama, K. Kishida, K. Hotta, H. Nagaretani, N. Maeda, M. Matsuda, S. Kihara, T. Nakamura, H. Nishigori, H. Tomura, D. D. Moore, J. Takeda, T. Funahashi and Y. Matsuzawa.

Small heterodimer partner, an orphan nuclear receptor, augments PPAR γ transactivation.

J. Biol. Chem. 277: 1586-1592, 2002.

S. Sanyal, J-Y. Kim, H-J. Kim, J. Takeda, Y-K. Lee, D. D. Moore and H-S. Choi.

Differential regulation of the orphan nuclear receptor SHP gene promoter by orphan nuclear receptor ERR isoforms.

J. Biol. Chem. 277: 1739-1748, 2002.

I. Yoshiuchi, K. Yamagata, Q. Zhu, I. Tamada, Y. Takahashi, K. Onigata, J. Takeda, J. Miyagawa and Y. Matsuzawa.

Identification of a gain-of-function mutation in the HNF-1 β gene in a Japanese family with MODY.

Diabetologia 45: 154-155, 2002.

A. Saito, Y. Kano, M. Asuzuki, H. Tomura, J. Takeda and S. Tanaka.

Sequence analysis and expressional regulation of mRNAs encoding β -subunits of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in the red-berried newt, *Cynops pyrrhogaster*.

Biol. Reprod. 66: 1299-1309, 2002.

Y. Mimura, K. Mogi, M. Kawano, Y. Fukui, J. Takeda, H. Nogami and S Hisano.

Differential expression of two distinct vesicular glutamate transporters in the rat retina.

Neuroreport. 13: 1925-1928, 2002.

S. Hisano, K. Sawada, M. Kawano, M. Kanemoto, G. Xiong, K. Mogi, H. Sakata-Haga, J. Takeda, Y. Fukui and H. Nogami.

Expression of inorganic phosphate / vesicular glutamate transporters (BNPI/VGLUT1 and DNPI/VGLUT2) in the cerebellum and precerebellar nuclei of the rat.

Mol. Brain Res. 107: 23-31, 2002.

Y. Horikawa, N. Oda, L. Yu, K. Fujiwara, M. Makino, Y. Seino, M. Itoh and J. Takeda.

Genetic variations in *CAPN10* are not a major factor in the occurrence of type 2 diabetes in Japanese.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 244-247, 2003.

M. Hayashi, H. Yamada, S. Uehara, R. Morimoto, A. Muroyama, S. Yatsushiro, J. Takeda, A. Yamamoto and Y. Moriyama.

Secretory granule-mediated co-secretion of L-glutamate and glucagon triggers glutamatergic signal transmission in islets of Langerhans.

J. Biol. Chem. 278: 1966-1974, 2003.

N. Suzuki, T. Matsunaga, K. Nagasumi, T. Yamamura, N. Shihara, T. Moritani, H. Ue, M. Fukushima, A. Tamon, Y. Seino, K. Tsuda and K. Yasuda.

Alpha (2B)-adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young healthy Japanese.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 1184-1187, 2003.

Q. Zhu, K. Yamagata, A. Miura, N. Shihara, Y. Horikawa, J. Takeda, J. Miyagawa and Y. Matsuzawa.

T130I mutation in HNF-4 α gene is a loss-of-function mutation in hepatocytes and is associated with late-onset Type II diabetes mellitus in Japanese subjects. Diabetologia (In press)

H. 知的所有権、特許出願状況

「HNF-4 α 遺伝子 T130I 変異による2型糖尿病発症リスクの遺伝子診断」

(特許申請中)

【Ⅲ】 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
N. Suzuki, <u>Y. Seino</u> 他	a2B-adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young, healthy Japanese.	J Clin Endocr Metab	88(3)	1184-7	2003
K. Yasuda, <u>Y. Seino</u> 他	Long-term beneficial therapeutic effect of voglibose, a potent intestinal alpha-glucosidase inhibitor in spontaneous diabetic GK rats.	Diabetes Res Clin Pract	59	113-122	2003
Y.Horikawa <u>Y.Seino</u> 他	Genetic variations in calpain-10 gene are not a major factor in the occurrence of type2 diabetes in Japanese.	J Clin Endocr Metab	88(1)	244-7	2003
A.Kuroe <u>Seino et.al.</u>	Impaired beta-cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normalglucose tolerance.	Diabetes Res Clin Pract.	59(1)	71-7	2003
Y.Horikawa, <u>J.Takeda</u> 他	Genetic variations in <i>CAPN10</i> are not a major factor in the occurrence of type 2 diabetes in Japanese.	J.Clin.Endocrinol. Metab.	88	244-7	2003
M. Hayashi, <u>J.Takeda</u> 他	Secretory granule-mediated co-secretion of L-glutamate and glucagon triggers glutamatergic signal transmission in islets of Langerhans.	J. Biol. Chem.	278	1966-74	2003
W.Shang, <u>Y. Seino</u> 他	Effect of High Dietary Fat on Insulin Secretion in Genetically Diabetic Goto-Kakizaki Rats.	Pancreas	25(4)	393-9	2002
K.Yasuda, <u>Y. Seino</u> 他.	Abnormality In Fiber Type Distribution Of Soleus And Plantaris Muscles In Non-Obese Diabetic Goto-Kakizaki Rats.	Clini Exp Pharmacol and Physiol.	29	1001-8	2002
N.Ban, <u>Y.Seino</u> 他	Hepatocyte Nuclear Factor-1_ Recruits the Transcriptional Co-activator p300 on the GLUT2 Gene Promoter.	Diabetes	51	1409-18	2002
T.Kuzuya, <u>Y.Seino</u> 他	Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus.	Diabetes Res Clin Pract.	55(1)	65-85	2002

K.Ikebukuro, <u>Y.Seino</u> 他	Treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus by transplantation of islet cells plus bone marrow cells via portal vein in rats.	Transplantation.	73(4)	512-8	2002
S.Fujimoto <u>Y.Seino</u> 他.	Prior exposure to high glucose augments depolarization-induced insulin release by mitigating the decline of ATP level in rat islets.	Endocrinology	143(1)	213-21	2002
K.Miyawaki <u>Y.Seino</u> 他	Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity.	Nat Med	8(7)	738-42	2002
M.Kajikawa <u>Y.Seino</u> 他.	Ouabain suppresses glucose-induced mitochondrial ATP production and insulin release by generating reactive oxygen species in pancreatic islets.	Diabetes	51(8)	2522-9	2002
N.Yokoi <u>Y.Seino</u> 他.	Cblb is a major susceptibility gene for rat type 1 diabetes mellitus.	Nat Genet.	31(4)	391-4	2002
A.Taniguchi <u>Y.Seino</u> 他	C-reactive protein and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients.	Metabolism.	51(12)	1578-81	2002
K. Yasuda, <u>Y.Seino</u> 他	Normalization of cytoplasmic calcium response in pancreatic beta-cells of spontaneously diabetic GK rat by the treatment with T-1095, a specific inhibitor of renal Na ⁺ -glucose cotransporters.	Horm.Metab.Res	34	217-221	2002
N. Tonooka, J. Takeda 他	High frequency of mutations in the HNF-1a gene (<i>TCF1</i>) in non-obese patients with diabetes of youth in Japanese and identification of a case of digenic inheritance.	Diabetologia	45	1709-12	2002
H. Nishizawa, J. Takeda 他	Small heterodimer partner, an orphan nuclear receptor, augments PPAR γ transactivation.	J. Biol. Chem	277	1586-92	2002
S. Sanyal, J. Takeda 他	Differential regulation of the orphan nuclear receptor SHP gene promoter by orphan nuclear receptor ERR isoforms.	J. Biol. Chem	277	1739-48	2002
I. Yoshiuchi, J. Takeda 他	Identification of a gain-of-function mutation in the HNF-1b gene in a Japanese family with MODY.	Diabetologia	45	154-5	2002
A. Saito, J. Takeda 他	Sequence analysis and expressional regulation of mRNAs encoding β -subunits of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in	Biol. Reprod.	66	1299-1309	2002

	the red-berried newt, <i>Cynops pyrrhogaster</i> .				
Y. Mimura, J. Takeda 他	Differential expression of two distinct vesicular glutamate transporters in the rat retina.	Neuroreport	13	1925-28	2002
S. Hisano, J. Takeda 他	Expression of inorganic phosphate / vesicular glutamate transporters (BNPI/VGLUT1 and DNPI/VGLUT2) in the cerebellum and precerebellar nuclei of the rat.	Mol. Brain. Res	107	23-31	2002

20020259

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.27の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。