

ES細胞・膵幹細胞からインスリン産生細胞への分化誘導機構の解明

膵β細胞、インスリン、糖尿病、ES細胞、組織幹細胞

研究代表者：宮崎 純一(教授)

大阪大学大学院医学系研究科未来医療開発専攻分子治療学講座幹細胞制御分野

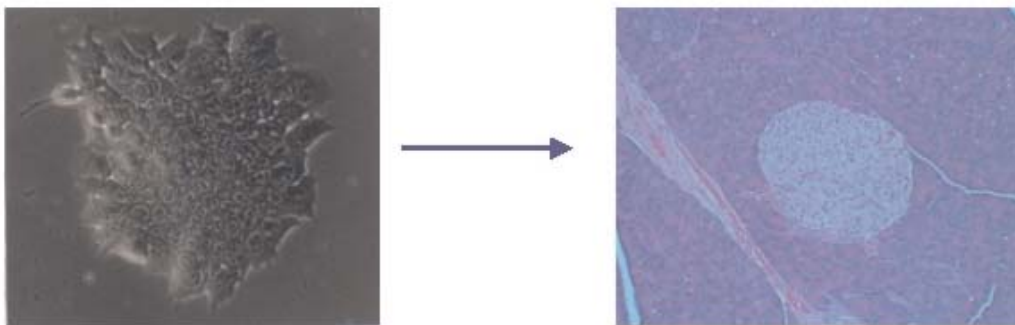
## ES細胞からインスリン産生細胞への分化誘導

糖尿病は、血糖値を下げるインスリンの相対的あるいは絶対的不足により起こります。膵臓移植、あるいは膵島移植は抜本的な治療法ですが、ドナー不足が問題です。従って、β細胞の再生研究に大きな期待がもたれています。最近、いくつかのグループから、マウスES細胞をインスリン産生細胞に分化させることに成功したという報告がありました。さらに分化効率を上げるために、さまざまな試みがなされていますが、機能的にも高度に分化したインスリン産生細胞(β細胞)を効率的に分化誘導するためには、これまでのような培養条件の変更や増殖因子の添加ではなく、新しい方法を導入する必要があると示唆されます。

本研究では、β細胞への分化に関係すると考えられる転写因子を誘導発現が可能な形でES細胞に遺伝子導入し、分化誘導過程でそれを誘導発現させ、β細胞への効率的な分化誘導を試みます。さらに、細胞移植のためには、β細胞だけをES細胞から効率よく分離する必要があります。そのために、β細胞でのみ特異的に発現するようにした薬剤耐性あるいはレポーター遺伝子をES細胞にあらかじめ組み込んでおき、分化誘導後、レポーターあるいは薬剤で選別することによりβ細胞を純化する方法を確立します。さらに、これらの成果に基づき、ヒトES細胞を用いたβ細胞への分化研究を進める予定です。

糖尿病の再生医療

ES細胞からインスリン産生細胞への分化誘導の研究

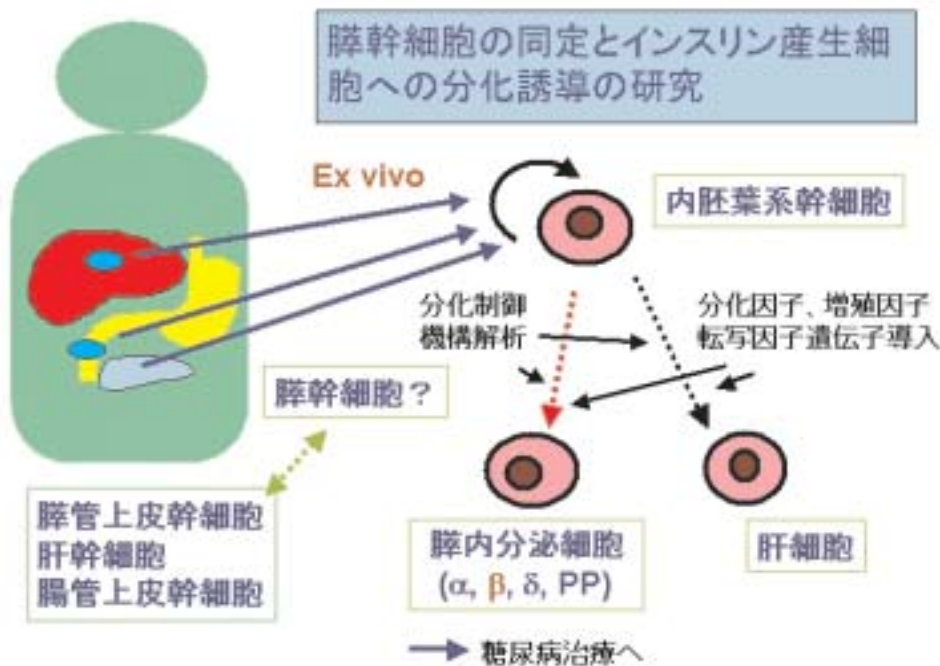


in vitro 分化 → 糖尿病治療へ

## 膵幹細胞の同定とインスリン産生細胞への分化誘導

最近、膵β細胞そのものがある程度の増殖能を持っているという報告があります。しかし、β細胞をin vivoあるいはin vitroで増殖させることは、今のところ困難です。一方、部分的な膵臓の切除や慢性的なβ細胞の破壊などにより、膵臓にpdx-1陽性細胞が出現し、それらの細胞がさらにβ細胞に分化することがあります(このpdx-1は膵臓の分化のマスタースイッチといえる転写因子です)。

我々は、アデノウイルスベクターを用いてpdx-1をマウスの膵臓に発現させると膵臓内にインスリン分泌細胞が新たに出てくることを示しました。これはおそらく、膵臓に存在する組織幹細胞がβ細胞に分化したものと考えられます。また、最近我々が膵管上皮から分離した細胞についての検討から、培養条件を変えることにより、インスリンやアルブミンを発現するようになることを見出しています。従って、これらのインスリン産生細胞に分化しうる細胞は膵臓の組織幹細胞と想定されます。本研究では、このような生体の組織幹細胞を用いて、β細胞を再生させようという試みを行います。この研究に成功すれば、患者本人の細胞を使ってβ細胞を再生できるというメリットがあるので、大きな期待を寄せられています。



## ES細胞における未分化状態維持機構の解明

胚幹細胞(ES細胞)のin vitro分化における多能性を利用した再生医療に大きな期待が寄せられています。しかし、ES細胞そのものの研究、すなわち全能性あるいは多能性がどのようにして維持されているかという問題の解析は進んでいません。この解明は、クローン胚でのリプログラミング機構や組織幹細胞の多能性維持機構とも深く関係していると考えられ、発生学における本質的に重要なテーマの1つです。本研究では多能性、全能性維持に関わる新規遺伝子の同定と、その解析を目指します。

現在、発生段階特異的cDNAやEST配列のデータベースが充実してきており、これらの情報を用いて候補遺伝子の選定を行います。候補遺伝子としては、全能性、多能性を維持していると考えられる細胞においてのみ発現している遺伝子を選定しますが、中でも、ES細胞特異的に発現が見られる遺伝子、成熟過程の卵細胞から未受精卵までのステージで発現し受精とともに発現が減少する遺伝子、生殖細胞系列でのみ発現が持続する遺伝子の3種類をデータベースから検索し、候補遺伝子を選びます。これらの遺伝子のES細胞、初期胚における発現を確認後、その機能を主として遺伝子ノックアウト技術を利用して解析し、未分化状態の維持に関する分子機構を明らかにします。

### 宮崎 純一 の研究活動

- 膵β細胞における核内レセプターの機能の研究