

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1833 号

Suppression of Stat3 signal promotes acinar-to-beta reprogramming

(Stat3 シグナルの抑制は膵腺房細胞から β 細胞へのリプログラミングを亢進させる)

三浦 正樹 (みうら まさき)

博士 (医学)

論文内容の要旨

膵 β 細胞再生医療を実現するための手掛かりは、胎生膵から β 細胞に至るまでの分化過程を詳細に解析し、それを再現することにある。我々は転写因子 Stat3 が腺房細胞の分化転換に重要な役割を担うことを報告した(Miyatsuka et al. Genes Dev. 2006)。このことから Stat3 が腺房細胞から β 細胞へのリプログラミングを制御する可能性を考え、以下の検討を行った。

膵前駆細胞株である mPac 細胞に Pdx1, Neurog3, Mafa のいずれか一つを発現するアデノウイルスを感染させたところ、Pdx1 または Mafa を感染させた場合にリン酸化 Stat3(pStat3)が強く誘導され、Neurog3 を発現させると抑制された。Pdx1, Neurog3, Mafa を同時に発現させると、アデノウイルス感染細胞の一部がインスリン陽性細胞へとリプログラミングを受け一方で、Stat3 のリン酸化は抑制されていた。さらに Stat3 阻害薬の添加、dominant negative Stat3 発現アデノウイルスの感染により新生 β 細胞数が増加し、constitutive active Stat3 発現アデノウイルスの感染により新生 β 細胞数は低下した。

次に複数の遺伝子改変マウスを交配することにより膵腺房細胞特異的に転写因子 Pdx1, Neurog3, Mafa を過剰発現させたところ(Exo-PNM マウス)、腺房細胞から β 細胞へのリプログラミングが誘導された。Exo-PNM マウスの膵臓では transgene 陽性の膵腺房細胞にリン酸化 pStat3 陽性細胞を認めたが、誘導された新生 β 細胞は pStat3 陰性であった。さらに Stat3 のリン酸化部位を欠失させたマウスを交配することにより Stat3 欠損 Exo-PNM マウスを作製し、新生 β 細胞を観察したところ、対象マウスに比べ、新生 β 細胞数が増加し、数個の β 細胞が一塊となった膵島様クラスターも形成されていた。

以上の *in vitro* 及び *in vivo* 実験は acinar-to-beta reprogramming における Stat3 シグナルの役割の一端を解明すると同時に、Stat3 シグナルを修飾することで β 細胞新生効率が上昇することを示しており、将来の β 細胞再生医療への応用が期待される。