

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2493 号

Suppression of STAT3 signaling enhances  $\alpha$ -to- $\beta$  reprogramming mediated by Pdx1

STAT3 シグナル抑制は、Pdx1 による  $\alpha$ -to- $\beta$  リプログラミングを促進させる

若林 侑香 (わかばやし ゆか)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

全ての糖尿病患者は、病型のいかんに関わらず、膵  $\beta$  細胞からのインスリン分泌が絶対的または相対的に不足している。このため、糖尿病根治を目指した代替  $\beta$  細胞作製を目指した再生医療の研究が盛んに行われ、現在までに、Pdx1 や MafA などの膵  $\beta$  細胞特異的転写因子を外分泌細胞や  $\alpha$  細胞などに導入することにより、インスリン産生細胞へのリプログラミングを誘導できることが数々の研究で示されている。将来の糖尿病再生医療への応用を実現化するためには、いかに効率的に代替  $\beta$  細胞を作製するかが課題となっていた。本研究では、 $\alpha$  細胞株およびマウス  $\alpha$  細胞において Pdx1 を外因性に発現させると、*in vitro* および *in vivo* において  $\alpha$  細胞で STAT3 が活性化されることを示した。また、膵  $\alpha$  細胞特異的に Pdx1 を発現させ、STAT3 を欠損させたマウス (Gcg-CreER; CAG-CAT-Pdx1FLAG; STAT3 ホモ欠損マウス) では、対照群の Gcg-CreER; CAG-CAT-Pdx1FLAG; STAT3 ヘテロ欠損マウスと比較し、 $\beta$  細胞へのリプログラミング効率が有意に向上した ( $30.9 \pm 1.9\%$  vs.  $16.0 \pm 1.1\%$ ,  $n=5$ ,  $p<0.05$ )。さらに、 $\alpha$  細胞由来  $\beta$  細胞の中で、内在する  $\beta$  細胞により近い性質を持つと考えられるグルカゴン陰性インスリン陽性細胞の比率が有意に上昇することが明らかとなった ( $41.9 \pm 4.3\%$  vs.  $16.8 \pm 3.2\%$ ,  $n=5$ ,  $p<0.05$ )。一方、アロキサン投与により  $\beta$  細胞を欠失させた糖尿病モデルマウスの  $\beta$  細胞新生効率は、Gcg-CreER; CAG-CAT-Pdx1FLAG; STAT3 ヘテロ欠損マウスでは  $42.6 \pm 6.0\%$ 、Gcg-CreER; CAG-CAT-Pdx1FLAG; STAT3 ホモ欠損マウスでは  $42.1 \pm 4.1\%$  と、アロキサン非投与マウスと比較して  $\alpha$  細胞由来インスリン産生細胞の数が有意に増加していたが、STAT3 ホモ欠損マウスと STAT3 ヘテロ欠損マウスとの間に有意な差はなかった。

以上のように、マウス  $\alpha$  細胞における Pdx1 の異所性発現と STAT3 シグナルの抑制によって  $\beta$  細胞へのリプログラミング効率が有意に亢進した。STAT3 抑制の効果は残存する  $\beta$  細胞の数に依存する可能性があり、 $\beta$  細胞新生効率の改善に向けてさらなる検討を重ねる必要がある。