

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2493 号

Suppression of STAT3 signaling enhances α -to- β reprogramming mediated by Pdx1

STAT3 シグナル抑制は、Pdx1 による α -to- β 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)

論文審査結果の要旨

本論文は、マウス α 細胞において Pdx1 がインスリン陽性細胞へのリプログラミングを誘導すること示し、さらに STAT3 シグナルを抑制することによりリプログラミング効率が向上することを示した (Gcg-CreER; CAG-CAT-Pdx1FLAG; Stat3KO マウス $30.9 \pm 1.9\%$ vs. Gcg-CreER; CAG-CAT-Pdx1FLAG; Stat3Hetero マウス $16.0 \pm 1.1\%$, $n=5$, $p<0.05$)。STAT3 シグナル欠損マウスでは、内在する β 細胞に近い特性をもつと考えられるインスリン単独陽性 (グルカゴン陰性) 細胞数が有意に増加しており ($41.9 \pm 4.3\%$ vs. $16.8 \pm 3.2\%$, $n=5$, $p<0.05$)、糖尿病再生医療への応用が期待される。さらに、アロキササン投与により β 細胞を欠失させた糖尿病モデルマウスの β 細胞新生効率は、Gcg-CreER; CAG-CAT-Pdx1FLAG; Stat3Hetero マウスでは $42.6 \pm 6.0\%$ 、Gcg-CreER; CAG-CAT-Pdx1FLAG; Stat3KO マウスでは $42.1 \pm 4.1\%$ と、アロキササン非投与マウスと比較して α 細胞由来のインスリン産生細胞の数が有意に増加しており、 β 細胞を欠失させた糖尿病モデルマウスにおいて、Pdx1 が効率的に β 細胞新生を誘導することを明らかにした。このように、本論文は β 細胞新生誘導の効率化に必要な重要な知見を含んでおり、将来の糖尿病再生医療への応用につながる意義ある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。