

# CAMD セミナー

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

転写因子による膵外分泌細胞からインスリン産生細胞への分化転換

大阪大学大学院 医学系研究科 附属共同研究実習センター

助教 宮崎 早月 先生

平成 30 年 2 月 28 日(水) 午後 4 時 00 分～

第 1 研究棟 2 階大会議室

Cre-loxP 組換え系はマウスの遺伝子発現制御系として広く使われている。この系とテトラサイクリンによる発現制御系(Tet-off system)を組み合わせて、特定の組織で誘導性に遺伝子発現できる系を構築した。この系では、発現させたい遺伝子を組み込んだベクターをマウス ES 細胞の ROSA26 locus に導入し、それから得られたノックインマウスで遺伝子発現制御が可能となる。実際、膵外分泌細胞において Pdx1 遺伝子(膵発生のマスター転写因子)を発現制御できるマウスを作成し、成体で Pdx1 を持続的に発現させたところ、外分泌組織が膵管様細胞に分化転換し、さらに内分泌細胞(特に、インスリン産生細胞)に変化することが示された。STZ 投与により糖尿病を誘発後、Pdx1 を発現させると膵島内に外分泌細胞由来のインスリン産生細胞が高頻度で見られ、高血糖を改善した。この結果は、膵外分泌細胞に可塑性があり、 $\beta$  細胞にリプログラムできることを示し、糖尿病再生医療の1つの方向性を示すと考えられた。

## 参考文献

- 1) Miyazaki S, Tashiro F, Miyazaki J: Transgenic expression of a single transcription factor Pdx1 induces transdifferentiation of pancreatic acinar cells to endocrine cells in adult mice. *PLoS One* 11: e0161190, 2016.
- 2) Miyazaki S, Taniguchi H, Moritoh Y, Tashiro F, Yamamoto T, Yamato E, Ikegami H, Ozato K, Miyazaki J: Nuclear hormone receptor RXR negatively regulates the glucose-stimulated insulin secretion of pancreatic  $\beta$ -cells. *Diabetes* 59: 2854-2861, 2010
- 3) Miyazaki S, Miyazaki T, Tashiro F, Yamato E, Miyazaki J: Development of a single-cassette system for spatiotemporal gene regulation in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 338: 1083-1088, 2005
- 4) Miyazaki S, Yamato E, Miyazaki J: Regulated expression of pdx-1 promotes in vitro differentiation of insulin-producing cells from embryonic stem cells. *Diabetes* 53: 1030-1037, 2004

連絡先：認知症先進医療開発センター  
分子基盤研究部 里 直行 (内線 6331)