

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成22年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	ヒト iPS 細胞から膵β細胞の分化誘導
研究機関・ 部局・職名	熊本大学 発生医学研究所 教授
氏名	桑 昭苑

1. 当該年度の研究目的

本研究は、β細胞ができる多くの段階の仕組みを詳細に調べ、その情報を利用して、iPS細胞を育てる環境を工夫することで、ヒト iPS 細胞から正常な膵臓β細胞を作ることを目指しています。

これまでの研究により、試験管内で ES/iPS 細胞からβ細胞への分化誘導を促進する作用のある化合物をいくつか見つけています。当該年度では、促進作用のある化合物を用いて、分化誘導の効率化と分化機構の解明をめざす。

2. 研究の実施状況

まず、作用メカニズムが解明されている医薬品などからなるライブラリーを活用して、これまでに構築した分化誘導系に加える。ES/iPS 細胞から膵臓前駆細胞まで分化した細胞に加え、インスリン産生β細胞までの分化を促進することで評価を行った。促進作用を示す化合物を複数見出した。

β細胞増加の要因としては(1)β細胞へ分化する割合は変化しないが膵前駆細胞の自己複製機能が促進された、(2)膵前駆細胞のうちβ細胞へ分化する細胞割合が上昇したと考えられた。膵前駆細胞(Pdx1 遺伝子発現細胞)を GFP (緑色蛍光タンパク質)で追跡できる ES 細胞を用いて解析を行った。低分子化合物を添加した際に、Pdx1 遺伝子発現細胞において、細胞増殖が促進されたかどうかを検討した。これらを解析した結果、細胞増殖よりも細胞分化を促進したと結論つけた。

一方、化合物が作用するターゲット分子について解析を行った。今回はある程度作用機序が分かっている化合物ライブラリーを用いた。そのため、化合物のターゲット分子が予想できる。ターゲットと予想された分子の発現量を特異的に低くしたノックダウン ES 細胞株を作成して、分化誘導を行った。その結果、化合物を作用した時と同様な分化促進効果が得られ、化合物のターゲット分子を同定できた。今回の結果より、この分子は膵前駆細胞から膵β細胞への分化に重要な働きをしていることが示された。このように、化合物を用いたケミカルバイオロジーは分化誘導時の分子機序の研究において大変有効なツールと言える。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計5件</p>	<p>(掲載済み－査読有り) 計3件                  1. Ogaki S, Harada S, Shiraki N, Kume K, and Kume S. An expression profile analysis of ES cell-derived definitive endodermal cells and Pdx1-expressing cells. <b>BMC Developmental Biology</b>, <b>11</b>:13, 2011. doi:10.1186/1471-213x-11-13                  2. Matsuo A., Yoshida T., Yasukawa T., Miki R., Kazuhiko K. and Kume S., Epiplakin1 is expressed in the cholangiocyte lineage cells in normal liver and adult progenitor cells in injured liver. <b>MOD-Gene Expression Patterns</b> <b>11</b>, 255-262, 2011.                  3. Higuchi Y., Shiraki N., <u>Kume, S.</u> <i>In vitro</i> models of pancreatic differentiation using ES or iPS cells. <b>Congenital Anomalies</b>, 2011; <b>51</b>, 21–25</p> <p>(掲載済み－査読無し) 計0件</p> <p>(未掲載) 計2件                  1. Katsumoto, K. and Kume,S. Endoderm and mesoderm reciprocal signaling mediated by CXCL12 and CXCR4 regulates the migration of angioblasts and establishes the pancreatic fate. <b>Development</b>, <i>in press</i> (on line publication April 26, 2011).                  2. Akiyama, M., Shiraishi E., Sakugawa T, Hosseini, SHR. Akiyama H., Shiraki N. and Kume S. Influence of 60 ns Pulsed electric fields on embryonic stem cells. <b>IEEE transactions on DEI (Dielectrics and Electrical Insulation)</b>. <i>In press</i>.</p>
<p>会議発表 計1件</p>	<p>専門家向け 計1件                  桑 昭苑「膵β細胞の分化と再生研究」(札幌市) 2011年2月25日 シオノギ創薬イノベーションセンターセミナー</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書 計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>(取得済み) なし                  (出願中) なし</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>発表論文について、所属機関のHPにて紹介記事を載せた。研究室のHPを更新した。  <a href="http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/newpress/np44.html">http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/newpress/np44.html</a>  <a href="http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/divisions/stem_cell_biology/publications.html">http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/divisions/stem_cell_biology/publications.html</a></p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>準備中である。初年度は実施せず。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計0件</p>	
<p>その他</p>	<p>特になし。</p>

4. その他特記事項

特になし。

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	130,000,000	0	45,000,000	85,000,000
間接経費	39,000,000	0	13,500,000	25,500,000
合計	169,000,000	0	58,500,000	110,500,000

2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	45,000,000	0	45,000,000	5,980,135	39,019,865
間接経費	0	13,500,000	0	13,500,000	0	13,500,000
合計	0	58,500,000	0	58,500,000	5,980,135	52,519,865

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	5,980,135	顕微鏡用デジタルカメラ、倒立型ルーチン顕 微鏡、実験試薬、ガス等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	0	
直接経費計	5,980,135	
間接経費計	0	
合計	5,980,135	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
顕微鏡用デジタル カメラ	オリンパス(株)・D P72-CU-SET	1	1,222,725	1,222,725	2011/3/8	熊本大学
倒立型ルーチン顕 微鏡	オリンパス(株)・C KX41	1	513,555	513,555	2011/3/14	熊本大学
				0		