

31 ヒト iPS 細胞を用いた 2 型糖尿病発症機序の解明

木戸 良明

【目的】近年、日本人 2 型糖尿病感受性遺伝子として *KCNQ1* 遺伝子が重要な原因遺伝子として同定されている。しかしながら、その原因と考えられる変異はイントロンに存在し、糖尿病発症機序についてはよくわかっていなかった。我々は *Kcnq1* 遺伝子の変異により、膵 β 細胞量が有意に減少することをマウスの実験系で明らかにした。これがヒトにも相当することを確認すべく、ヒト iPS 細胞を用いて膵 β 細胞不全の分子メカニズムを解析することにした。

【方法】複数のヒト iPS 細胞株について対象遺伝子変異を検索した。そして、それらの細胞に対して既報で報告された方法を用いて膵芽への分化誘導を試みた。

【結果】複数のヒト iPS 細胞株に *Kcnq1* 遺伝子の SNP を認めた。ヒト iPS 細胞に ActivinA、CHIR99021、NOGGIN などを負荷すると胚体内胚葉、原始腸管、後方前腸への分化が確認できた。続いて細胞塊を浮遊培養にて培養し NOGGIN、KGF、EGF を負荷すると、PDX1 と NKX6.1 の発現が得られた。現時点ではこの PDX1 と NKX6.1 を発現した膵芽までの分化が確認できている。現在、既報を参考にして膵 β 細胞までの分化を行っている。

【結論】ヒト iPS 細胞において *Kcnq1* 遺伝子の SNP が認められた。この細胞の膵芽までの分化誘導が確認できた。

ヒト iPS 細胞から膵 β 細胞までの分化誘導