

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	乙第1186号	氏名	滝澤佐季子
論文審査担当者	主査 中山淳 副査 池田宇一・駒津光久		

### (論文審査の結果の要旨)

膵外分泌細胞は食物の三大栄養素すべてを消化することができる消化酵素を分泌している。しかし、哺乳動物由来の膵外分泌細胞は、*In vitro*において機能的に培養できる系が確立されておらず、また仮に単離できたとしても、成熟した外分泌細胞を長期的に培養することは困難である。そこで、滝澤は有用な消化酵素の産生を目指し、マウス胚性幹(ES)細胞から膵外分泌細胞への分化誘導を試みた。膵臓は上皮間葉相互作用が形態形成を調節している典型的な臓器であり、そのシグナル伝達の分子としてFGF7に着目をした。FGF7は、膵臓上皮細胞に発現しているFGFR2bにのみ結合し、またマウス胎児の膵臓間葉系の細胞で発生後期に特に高く発現していることが報告されていることから、マウスES細胞から膵外分泌細胞への誘導因子として有力な候補分子として用いた。

その結果、滝澤は以下の成績を得た。

- 1) Activin A とレチノイン酸によって誘導したマウスES細胞に対し、FGF7を作用させることでPdx1陽性細胞が有意に誘導されることが確認された。
- 2) Pdx1陽性細胞はFoxa2陽性細胞と共局在しており、内胚葉由来の膵前駆細胞であることが考えられた。
- 3) FGF7で誘導した細胞に対し、最終段階としてFGF7及びGLP-1、Nicotinamideを組み合わせて作用させることで、消化酵素をコードする遺伝子の発現が上方制御された。
- 4) 誘導最終段階において、誘導因子の組み合わせではFGF7を作用させることで外分泌マーカーの発現が上方制御され、Amylase陽性細胞への誘導効率が向上する傾向が示された。
- 5) 最終的に誘導された細胞は、免疫組織化学の結果AmylaseとCarboxypeptidase Aなどの消化酵素を有し、これらの消化酵素は顆粒状に染色された。
- 6) 最終的に誘導された細胞は、Amylaseの分泌能を有していることが確認された。

以上の結果から、FGF7を用いた段階的誘導法により、マウスES細胞から膵外分泌細胞が分化誘導され、哺乳動物由来の有用な消化酵素を獲得することが可能であることが示唆された。したがって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。