

---

分離培養細胞および臍組織内における臍細胞の  
分化、増殖 lineage の検討

---

(17591443)

平成 17 年度～平成 19 年度科学研究費補助金  
基盤研究(C)

研究成果報告書



平成 20 年 4 月

研究代表者 土谷 まり子

(東京女子医科大学 医学部 講師)



分離培養細胞および臍組織内における臍細胞の  
分化、増殖 lineage の検討

研究課題番号：17591443

平成 17 年度～平成 19 年度科学研究費補助金  
基盤研究（C）

研究成果報告書

平成 20 年 4 月

研究代表者 土谷 まり子

（東京女子医科大学医学部 講師）

はしき

今期の研究では主に、インスリンの転写因子である mafA の siRNA による発現抑制を検討した。転写因子の働きは、転写コファクターと転写複合体を形成して転写の方向性を制御するが、siRNA による in vivo knockdown は、生体の調節機構をかなり反映していると考えられる。in vivo の急性ノックダウンであり、成体がインスリン分泌低下に陥るときの糖尿病発症や、それに至る代謝異常などの遺伝子の発現が観察されうると考えられる。microarray との組み合わせで、transcription factor, ligand, 共同して働く蛋白の同定、関わるカスケードの推定、などが可能である。インスリンの転写因子が、肝の mafA siRNA による profiling から、脂質代謝に関わることがしめされ (AASLD, 2007 発表)、膵の profiling からは、Adiponectin, adipsin の変化が認められ、adipocytokine へのリンクが示唆された (BBRC 2007)。β 細胞の分化に関わる転写因子が、脂肪細胞の制御、脂質代謝への関与を示唆するものであった。

研究の端緒は、膵幹細胞の同定を目指すことだったが、膵 β 細胞の分化を検討しているうちに、転写因子による分化の方向性の制御の多様性と可塑性に圧倒され、大きな可能性を見出すとともに、時として方向性が定められない結果ともなった。

Matsuoka らの、肝細胞に転写因子 mafA+PDX-1 を強発現させ、インスリン産生細胞が得られたという報告は、具体的に、(時間的・空間的タイミングをはかれば、)転写因子の選択と共同作業で、かなり多様な細胞が作れると考えさせる。どんな細胞でも、あるいはどんな細胞からでも作れそうな気になる。

転写因子 maf のような、どこにでも顔を出し、何でもやってしまう、いろいろな顔を持つ役者が生体にはごろごろして、出番を待ち構えている、役者がそろえば時としては筋書きさえもかえてしまうようだ。この様な認識が、生体の自然治癒力を期待させるとともに、日常の医療の不確かさと向き合うときの支えとなるかもしれない。

## 研究組織

研究代表者： 土谷 まり子 （東京女子医科大学医学部 講師）  
研究分担者： 土谷 健 （東京女子医科大学医学部 准教授）  
研究分担者： 安田 和基 （国立国際医療センター 研究部長）

## 研究経費

交付決定額（配分額）	（金額単位：千円）		
	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	1,800	0	1,800
平成 18 年度	1,000	0	1,000
平成 19 年度	600	0	600
総計	3,400	0	3,400

## 研究発表

### (1) 雑誌論文

1. Mariko Tsuchiya, Takumi Yoshida, Shigeki Taniguchi, Kazuki Yasuda, Atsushi Maeda, Akiko Hayashi, Junko Tanaka, Mutsuo Shigemoto, Kohsaku Nitta, Ken Tsuchiya: In vivo suppression of mafA mRNA with siRNA and analysis of the resulting alteration of the gene expression profile in mouse pancreas by the microarray method. *Biochemical Biophysical Research Communications* 356(2007) 129-135 査読あり
2. Mariko Tsuchiya, Shigeki Taniguchi, Kazuki Yasuda, Kosaku Nitta, Atsushi Maeda, Mutsuo Shigemoto and Ken Tsuchiya: Potential roles of large mafs in cell lineages and developing pancreas. *Pancreas* 32(2006) 408-416 査読あり

### (2) 学会発表

1. Mariko Tsuchiya, Atsushi Maeda, Kazuki Yasuda and Ken Tsuchiya  
Suppression of mafA mRNA with siRNA attenuates Morphology and function of adipocyte differentiation by 3T3-L1 cells. 68<sup>th</sup> scientific sessions of American Diabetic Association 2008 June 6-10 San Francisco 発表予定
2. Mariko Tsuchiya, Atsushi Maeda, Akiko Hayashi, Junko Tanaka, Takumi Yoshida, Shigeki Taniguchi, Kazuki Yasuda, Kosaku Nitta and Ken Tsuchiya  
Gene profile related to mafs in vivo by siRNA technique and microarray analysis in physiological and pathophysiological metabolic responses. 67<sup>th</sup> scientific sessions of American Diabetic Association 2007 June 24 Chicago
3. Mariko Tsuchiya, Akiko Hayashi, Junko Tanaka, Atsushi Maeda and Ken Tsuchiya  
Suppression of mafs expression by the siRNA technique alters the gene profile related to pancreatic endocrine hormone and adipocytokine in vivo and vitro. 38<sup>th</sup> annual meeting of American Pancreatic Association 2007 November 2 Chicago
4. Mariko Tsuchiya, Atsushi Maeda, Junko Tanaka and Ken Tsuchiya  
In vivo suppression of mafA mRNA with siRNA and alteration of the gene expression profile, especially of adipocytokine genes, in mouse liver analyzed by the microarray

method. The liver meeting 2007 of American Association for the study of liver. 2007  
November 6 Boston

5. Mariko Tsuchiya, Atsushi Maeda, Mutsuo Shigemoto and Ken Tsuchiya

In vivo suppression of mafs mRNA using siRNA and resulting alteration of gene  
expression profile in mouse pancreas by microarray analysis. 37<sup>th</sup> annual meeting of  
American Pancreatic Association 2006 November 1-4 Chicago

6. Mariko Tsuchiya, Takumi Yoshida, Shigeki Taniguchi, Kazuki Yasuda, Atsushi  
Maeda, Mutsuo Shigemoto and Ken Tsuchiya

In vivo suppression of mafs mRNA using siRNA and resulting alteration of gene  
expression profile in mouse pancreas by microarray analysis. 66<sup>th</sup> scientific sessions of  
American Diabetic Association 2006 June 9-13 Washington

7. Mariko Tsuchiya, Ken Tsuchiya, Atsushi Maeda, Mutsuo Shigemoto

Potential role of large mafs in the developing pancreas. 36<sup>th</sup> annual meeting of  
American Pancreatic Association 2005 November 3-4 Chicago

8. Mariko Tsuchya, Ken Tsuchiya, Shigeki Taniguchi, Kazuki Yasuda, Atsushi Maeda,  
Mutsuo Shigemoto and Katsuko Yamashita

Potential role of large mafs in cell lineages in developing pancreas. 65<sup>th</sup> scientific  
sessions of American Diabetic Association 2005 June 10-14 San Diego