

β 細胞の供給源と増殖について

稲田, 明理
九州大学大学院医学研究院先端医療医学糖尿病遺伝子分野

<https://doi.org/10.15017/25882>

出版情報：福岡醫學雑誌. 103 (12), pp.233-240, 2012-12-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総 説

β 細胞の供給源と増殖について

九州大学大学院医学研究院 先端医療医学 糖尿病遺伝子分野

稲 田 明 理

はじめに

近年、生活習慣病の一つである2型糖尿病の患者人口が急増し、合併症の進行と併発やそれに伴う医療費の高騰、QOLの低下が深刻な問題となっている。特に糖尿病性腎症が重症化すると透析が必要になり、これが医療費を一気に押し上げ¹⁾²⁾、QOLを急低下させる³⁾など、健康面、経済面、精神面、どの点においてもダメージは大きい。

最近の研究で、一旦糖尿病を発症し罹病期間が長期化するほど、 β 細胞数は減少することが分かってきた(図1参照)^{4)–6)}。また、元来、日本人は β 細胞を増やす能力やその機能を高めるような能力が欧米人に比べて少なく、糖尿病になりやすいといわれている⁷⁾⁸⁾。したがって、 β 細胞の保護や機能低下、細胞量の低下を防ぎ β 細胞を新生・増加させることが、根本的な治療へとつながると考えられる。しかし、これまで糖尿病に使用されている治療薬をみると、残存している数少ない β 細胞から強制的にインスリンを分泌させかえって疲弊させたり、 β 細胞の保護や増殖作用が乏しいものが多かった。最近、 β 細胞のアポトーシスを抑制し再生を促す機能があると唱えられているインクレチン⁹⁾関連薬 (GLP-1受容体作動薬、DPP-4阻害薬)が開発され、使用頻度が急速に増加している。Follow up analysis等によりその有効性と安全性が示されている¹⁰⁾。

そこで、膵臓 β 細胞を再生・増殖する「再生医療」が注目されている。これは、 β 細胞の供給源である幹細胞を見つけ出し、刺激して β 細胞を分化誘導・増殖させて、インスリン不足を根本的に解消するという画期的なものである。世界各国では、「幹細胞の同定」、つまり β 細胞の供給源の研究が盛んに行われてきた。近年の研究で、膵管上皮細胞から一部 β 細胞が供給されていることが明らかになり、その分化機序の解明が試みられている。

本稿では、 β 細胞の供給源と増殖について最近の研究成果を概説する。

1. β 細胞数の増加による適応

β 細胞数/体積は、ヒトやマウス、ラットにおいて、生後、成長と体重増加に伴って β 細胞が急激に増加する。Sprague-Dawleyラットでは、生後3週目より1週間で β 細胞数が3倍に増加することが報告されている¹¹⁾。一方、成体で成長があまりない時期においても、血糖値の変動に適応して β 細胞が増加することも報告されている。成長が一段落した成体ラットに48時間22mMグルコースを持続注入した実験では、24時間後に膵管上皮細胞中に β 細胞が多数見られ始め、一週間後には膵島 β 細胞の面積・体積が増加することが示されている¹²⁾。この他に妊娠、肥満、インスリン抵抗性への反応や組織破壊時など β 細胞補給の必要に迫られた時も β 細胞が増加することが知られている^{5)6)13)–19)}。

マウスの膵島

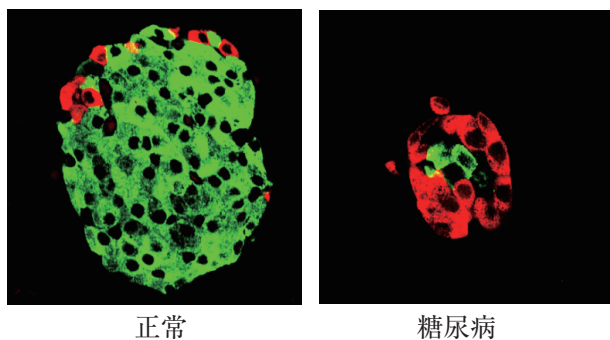


図1 マウスの膵島
マウスの膵島. 緑は β 細胞, 赤は α 細胞を示す. 正常マウス (WT) では α 細胞は膵島の周辺部に位置し, β 細胞は膵島の中心部に80%以上を占める. 糖尿病マウスでは β 細胞が減少し α 細胞が中心部まで占め, 膵島の形態が著しく不均整となる. Magnification, x630.

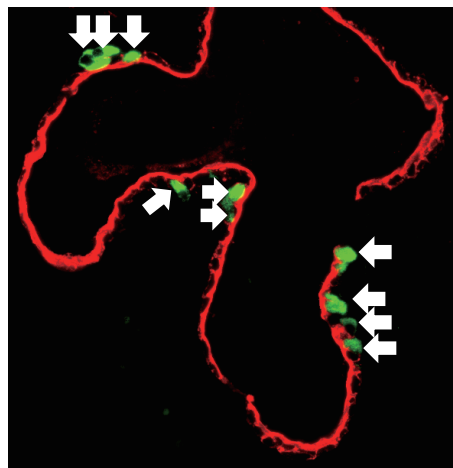


図2 ネオジェネシス
マウスの膵臓. 矢印は膵管上皮細胞 (赤色) から β 細胞 (緑色) が出現している様子を示す. Magnification, x400.

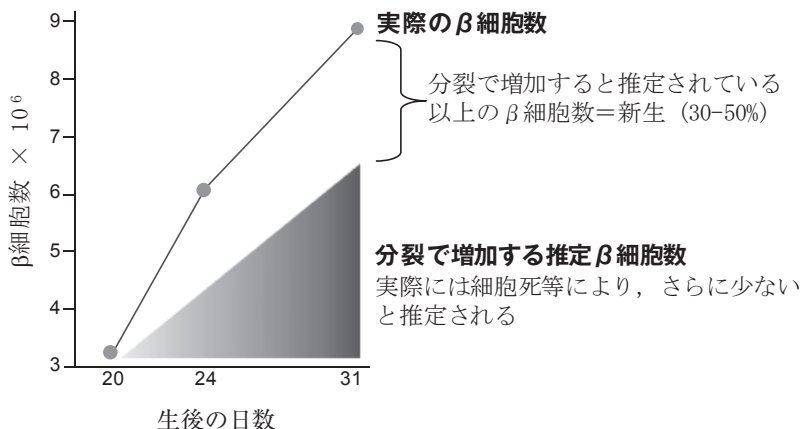


図3 β 細胞数の増加
文献9より引用改変. ラット (Sprague-Dawley) の成長期に急激に増加する β 細胞数を示す. 実在する β 細胞数と分裂のみで増えた場合の推定 β 細胞数の解離を示す.

2. 生後の β 細胞の供給源について

生後の β 細胞の供給源について提唱された仮説は, 2つに大別することができる. 一つは, 生後は既存の β 細胞が分裂するだけで別の場所から新しい β 細胞は供給されない, つまり幹細胞は存在しないという「非幹細胞説」である. もう一つは, 幹細胞は存在し, 必要時にはそこから新しい β 細胞が供給されるとする「幹細胞説」である.

幹細胞は, これまで膵臓の内外に存在する細胞が候補とされて来た. 膵臓外で幹細胞とされているのは体内を循環している細胞や他の臓器 (肝臓や脾臓) の細胞, 膵臓内で幹細胞とされているのは膵管上皮細胞, 腺房細胞である. 図2のように, 膵管上皮細胞からホルモン陽性細胞が出現する現象は, 肥満のヒト⁵⁾⁶⁾²⁰⁾や, 遺伝子改変マウス²¹⁾²²⁾, 膵臓組織再生モデル^{23)~25)}においてこれまで多数報告されている.

非幹細胞説は, 2004年にその証明を試みた論文²⁶⁾が発表され, 議論を呼んだ. しかし, 分析方法に問題があり, 膵島内に存在する β 細胞以外から生産, 供給されないことを証明できたとは言い難く, 幹細胞の存在を完全に否定することはできなかった.

3. β細胞数を維持する仕組み

Sprague-Dawley ラットの成長期（生後 20～31 日目）において急増した実際のβ細胞数と、分裂で増加する推定β細胞数を比較すると解離していることがわかる（図 3）¹¹⁾。分裂で増えたβ細胞数は分裂にかかる時間と細胞数から計算し推定している。分裂過程に細胞死したものを含めてカウントしても実際のβ細胞数の方が遥かに多いことから、幹細胞からのβ細胞数の供給が必要であることを示している。これは「生後の成長期に著しく増殖するβ細胞数は分裂だけでは補えない」、つまり「他の細胞から供給されている」ことを示している。これらのことから差分の約 30-50%のβ細胞は、幹細胞から供給されて補われているのではないかと考えられる。したがってβ細胞数を維持する為には、複生と新生の両方が必要である。複製は、β細胞体積を拡大させるための主なメカニズムであり¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾、新生（ネオジェネシス）は幹細胞からの分化（differentiation）と形質転換（cell transformation）の両方が含まれる、と定義されている²⁷⁾。

4. β細胞の新生と環境

β細胞は、小胞体ストレス、酸化ストレス、低酸素ストレスなど、様々なストレスに対して脆弱な細胞であるため、これまで一旦死滅すると新生が不可能であると考えられてきた。しかし、最近の研究でβ細胞には増殖能力があり、環境を整えば新生や複製が亢進することが分かってきた²⁸⁾。その実験では、まず成体マウスのβ細胞を高濃度のストレプトゾトシン（STZ）投与によりほぼ完全に壊滅させる。STZはGLUT-2ブドウ糖輸送担体を介してβ細胞に取り込まれることにより、その選択的破壊（死）を引き起こす薬剤である^{29)~31)}。STZ投与後3日以内で高血糖(>400 mg/dL)となった糖尿病マウスを選び、それらを高血糖維持群、持続型ヒトインスリンアナログ（インスリンデテミル）注射群、膵島移植群のグループに分け、インスリン注射と膵島移植により血糖値を正常化して、膵島内のβ細胞の複製と膵島外の新生を検討している。

図4のグラフは、インスリンデテミル注射と膵島移植により安定して8週にわたり正常範囲に維持された血糖値を示したものである（図4A, 4B）。膵臓切片に抗インスリン及び抗グルカゴン抗体を用いて免疫染色を行ない膵島の形態を調べた結果、高血糖維持群（図4C写真右上）とインスリンデテミル注射群（図4C写真左下）は、膵島はα細胞の割合が増大し、β細胞数はごく僅かで、破壊されたままの状態であり増加は見られなかった。この結果は、インスリンデテミル注射ではβ細胞体積と膵島の形態は回復できないということを示している。

一方、膵島移植群（図4C写真右下、図4D下）では劇的な膵島組織の回復を見せた。コントロール群（図4C写真左上、図4D上）のように、外側にα細胞、内側にβ細胞が存在する典型的な正常膵島形態であった。また、新生したβ細胞（1～2個組のインスリン陽性細胞や6個以下のβ細胞塊）も膵管上皮細胞中やその周辺に多く散在していた（図4E）。これは、β細胞の新生と複製が促進されたことを示している。膵島移植が有効な理由の1つとして、本来のインスリンの持つ代謝能力が発揮される点が挙げられる。膵島細胞片から供給されるインスリンは、他の同濃度のインスリンアナログと比較してインスリン受容体やIGF-I受容体との親和性が高く³²⁾、インスリン受容体のリン酸化を誘発する能力がある³³⁾。また、インスリン受容体の活性化された状態の継続が細胞分裂活動に必要であることから³⁴⁾、移植片からのインスリンは、インスリン受容体と下流プロセスの活性化を通してβ細胞複製を促進し増殖させる可能性がある。つまり、β細胞はほぼ皆無になった状態下でも、増殖する環境（条件）を整えてやると新生し複製することが可能であることが明らかになった。

5. 膵管上皮細胞からβ細胞への分化

β細胞の供給源の一つとして膵管上皮細胞は1960年代より注目されてきた。「通常の分裂増殖に加え、必要に応じて膵管上皮細胞に存在する幹細胞からβ細胞が供給される」と考えられ、長年にわたり多くの科学者が多方面から証明を試みてきた。膵管上皮細胞が幹細胞の一つと考えられたのは、膵島が膵管上皮

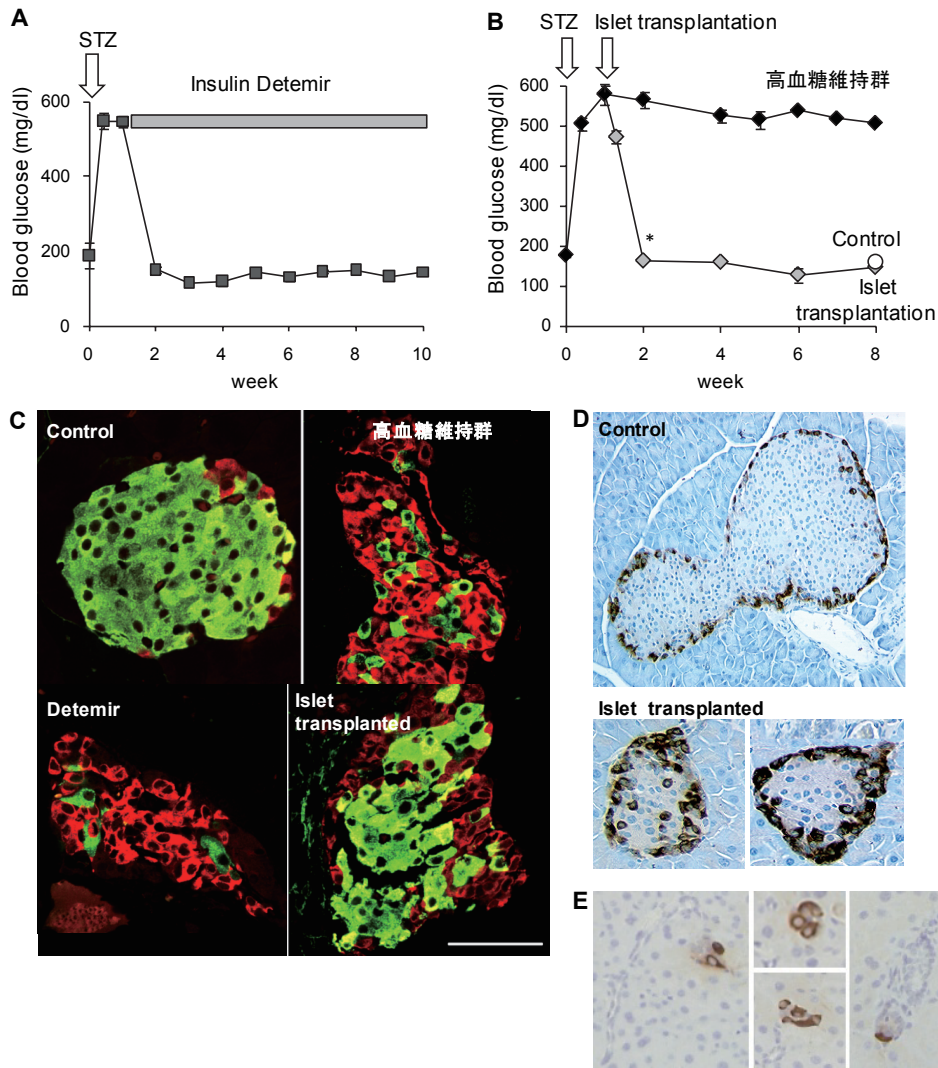


図4 β 細胞の新生と環境

(A, B) 随時血糖値. マウスに高濃度 STZ (180 mg/kg 体重) を投与して糖尿病を誘発し, β 細胞がほぼ壊滅した1週間後からインスリンデテミル注射 (A), 膵島移植 (B) にて血糖値は8週間正常範囲内に維持された. 高血糖維持群 (◆), 膵島移植群 (◇), インスリンデテミル注射群 (灰色□), コントロール群 (○). (C) 膵島の形態変化. 抗インスリン抗体 (緑色) と抗グルカゴン抗体 (赤色) の二重染色を行い共焦点顕微鏡により分析した結果. 高血糖維持群 (右上): 高血糖を維持した8週間内に β 細胞の増加はほとんど見られない. インスリンデテミル注射 (左下): β 細胞の増加は見られない. α 細胞 (赤色) の割合が増大し膵島が壊滅状態のままである. 膵島移植群 (右下): β 細胞が増加している. 膵島組織は目覚ましい回復を呈し, 外側に α 細胞, 内側に β 細胞が存在する典型的な膵島形態である. スケールバーは50 μ m. (D) 膵島の形態. 抗グルカゴン抗体 (茶色) で染色を行なった結果. 膵島移植群 (下) はコントロール群と同様に外側に α 細胞が存在する典型的な膵島形態を示す. (E) 散在する新生 β 細胞 (茶色). Magnification, x400.

細胞に隣接して存在することや (図5), 急激に β 細胞数が増加する成長期や成体の組織再生時において膵管上皮細胞中に β 細胞 (図2: 矢印) が多く見られるからである. この他, 肥満のヒトや IFN- γ 過剰発現トランスジェニックマウス, TGF- α 過剰発現トランスジェニックマウスにおいても, 同様の現象 (膵管上皮細胞から出現する β 細胞) が報告されている^{5)6)20)~22)}. 2000年にはヒトの膵管上皮細胞を長期間培養して β 細胞が得られる実験データが報告され³⁵⁾, β 細胞を供給する幹細胞が膵管上皮に存在する可能性が高いことを示唆するデータが集積された.

さらに2008年に膵管上皮細胞を標識して細胞の行方を追跡し, 膵管上皮細胞から β 細胞に分化するこ

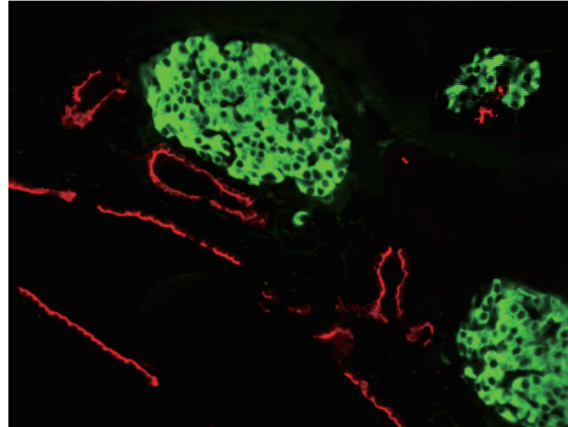


図5 膵管上皮細胞と隣接するβ細胞
膵管上皮細胞（赤色）、β細胞（緑色）。Magnification, x400.

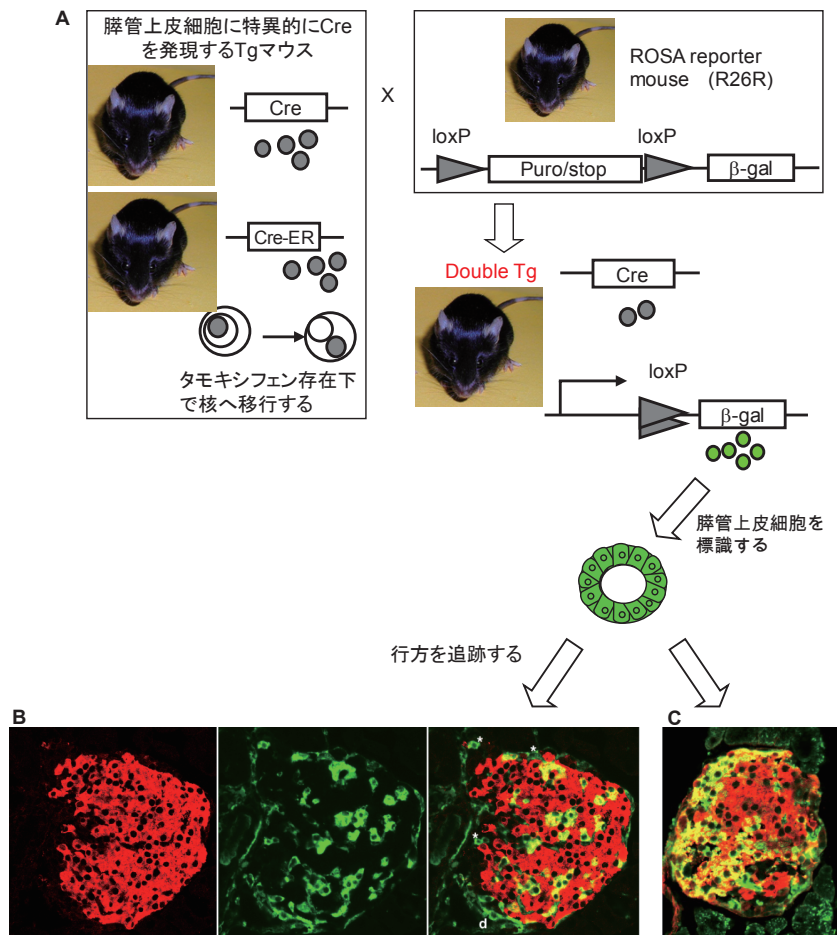


図6 β細胞の供給源
(A) 研究の流れを示す。(B) 写真左はβ細胞（赤色）、中央はβ-gal（緑色）で膵管上皮細胞由来の細胞を示す。右は左と中央の写真を重ねたもので黄色は両方重なった細胞、つまり膵管上皮細胞由来のβ細胞を示す。(C) 成体のマウスで組織再生後に見られた膵管上皮細胞由来のβ細胞（黄色）。Magnification, x630.

とを証明した論文が発表された²⁵⁾。この実験では、Cre-LoxP システムを用いており、膵管上皮細胞が β 細胞に分化してその性質を失っても標識が半永久的に失われることのないような工夫をしている。図6 Aに示すように、膵管上皮細胞特異的にCre, Cre-ERタンパクを発現する2種類のトランスジェニックマウスを作製し、これらのマウスにRosa26リポーターマウス(β -gal遺伝子をLoxPサイトで挟んでいるノックインマウス)を掛け合わせ、ダブルトランスジェニックマウスを得る。得られたダブルトランスジェニックマウスは、CreとLoxPの両方の遺伝子を獲得している。CreはLoxPサイトを認識して切り出す(Cre-LoxPシステム)ので、ダブルトランスジェニックマウスの膵管上皮細胞では、第2の遺伝子 β -galが発現されるようになる。これにより膵管上皮細胞がDNAレベルで標識されることになり、細胞の行方を追跡することができる(図6 A)。Cre発現トランスジェニックマウス(活性型)を用いる場合は、生後の成長期における細胞の行方を追跡することができる。Cre-ER発現トランスジェニックマウス(誘導活性型; ER, estrogen receptor)を用いる場合は、タモキシフェン(TM:非ステロイド性の抗エストロゲン剤)を与えることにより標識が始まるので、成体のある特定の時期における細胞の行方を追跡することができる。

図6下方の写真は、膵管上皮細胞の遺伝子を標識して、その後の細胞の行方を追跡した結果(4週齢)である(図6 B)。写真左はインスリン染色で β 細胞を、写真中央は β -gal染色で膵管上皮由来の細胞を示す。一番右の写真は左と中央の写真2枚を重ねたもので、両方重なった細胞を示す。これらの細胞は、そもそも膵管上皮細胞にあった細胞が分化して β 細胞になったものである。つまり膵管上皮細胞に β 細胞の幹細胞が存在し、それらから β 細胞が供給されることを示している。膵管上皮細胞由来の β 細胞を持つ膵島の割合は、生後0日ではほとんど見られなかったが、4週齢では平均で39%であった。

また、Cre-ERマウスを用いた別の実験で、成体マウスの膵臓組織に損傷を与えて再生を促したところ、膵管上皮細胞由来の β 細胞(黄色)が見られた(図6 C)。この結果は、成体の組織再生時(緊急事態)でも、生後の成長期と同様に、膵管上皮細胞から β 細胞が供給されることを示している。膵管上皮細胞由来の β 細胞を持つ膵島の割合は、膵管結紮した部位では平均で50%であった。これに対して膵管結紮していない部位ではほとんど見られなかった。以上の結果から、膵管上皮細胞に β 細胞の源となる細胞が存在することが明らかになった。今後は膵管上皮細胞から β 細胞への分化メカニズムの解明が期待される。

おわりに

β 細胞の幹細胞の研究は2004年に非幹細胞説の論文²⁶⁾が発表されて世界中で大きな議論を巻き起こしたが、2008年に初めて幹細胞説を証明した論文が発表され²⁵⁾、それ以降に幹細胞説を支持する論文が2009年、2011年と次々に発表された^{36)~38)}。さらに、非幹細胞説を2004年に唱えた著者たちもその後、*in vivo*で外分泌細胞に転写因子を発現させることによりリプログラミングして β 細胞に分化できることを示しており³⁹⁾、今ではそれがコンセンサスとなっている。

今後は、それらの幹細胞から β 細胞へ導く方法やメカニズムに焦点を当て β 細胞の補充を目指した研究が一層進むと期待される。将来、研究が進み β 細胞の源細胞から自由な分化誘導・増殖が可能になれば、糖尿病の治療のあり方も大きく変化するのではないだろうか。

参 考 文 献

- 1) 稲田扇, 西村周三, 清野裕, 津田謹輔: 2型糖尿病における外来医療費の研究~医療改革が糖尿病科に与える影響. 糖尿病 48: 677-684, 2005.
- 2) 稲田扇, 西村周三, 清野裕, 津田謹輔: 2型糖尿病における直接非医療費の研究. 糖尿病 49: 679-684, 2006.
- 3) 稲田扇, 西村周三, 松島宗弘, 清野裕, 津田謹輔: 人工透析の直接医療費とQOLに関する研究~透析非糖尿病, 透析糖尿病および非透析糖尿病患者間の比較. 糖尿病 50: 1-8, 2007.
- 4) Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi N, Wada R, Hanyu C and Yagihashi S: Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type II diabetic patients. Diabetologia 45: 85-96, 2002.

- 5) Butler AE, Winnay J, Bonner-Weir S, Taylor SI, Accili D and Kahn CR : Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52 : 102-110, 2003.
- 6) Yoon KH, Ko SH, Cho JH, Lee JM, Ahn YB, Song KH, Yoo SJ, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK, Kim HS, Lee IK and Bonner-Weir S : Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 2300-2308, 2003.
- 7) 清野裕 : 糖尿病の新しい概念. *最新医学* 50 : 639-645, 1995.
- 8) 松本和也, 荒木栄一 : 食後高血糖の病態・診断・治療. *Current therapy* 24 : 24-30, 2006.
- 9) Drucker, DJ : The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 3 : 153-165, 2006.
- 10) Drucker, DJ : Incretin-based therapy and the quest for sustained improvements in β -cell health. *Diabetes Care* 34 : 2133-2135, 2011.
- 11) Bonner-Weir S, Toschi E, Inada A, Reitz P, Fonseca SY, Aye T and Sharma A : The pancreatic ductal epithelium serves as a potential pool of progenitor cells. *Pediatr Diabetes* 5 Suppl 2 : 16-22, 2004.
- 12) Brockenbrough JS, Weir GC and Bonner-Weir S : Discordance of exocrine and endocrine growth after 90% pancreatectomy in rats. *Diabetes* 37 : 232-236, 1988.
- 13) Bonner-Weir S, Baxter LA, Schupp GT and Smith FE : A second pathway for regeneration of adult exocrine and endocrine pancreas. A possible recapitulation of embryonic development. *Diabetes* 42 : 1715-1720, 1993.
- 14) Parsons JA, Bartke A and Sorenson RL : Number and size of islets of Langerhans in pregnant, human growth hormone-expressing transgenic and pituitary dwarf mice : effect of lactogenic hormones. *Endocrinology* 136 : 2013-2021, 1995.
- 15) Brüning JC, Winnay J, Bonner-Weir S, Taylor SI, Accili D and Kahn CR : Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles. *Cell* 88 : 561-572, 1997.
- 16) Bonner-Weir S : Islet growth and development in the adult. *J Mol Endocrinol* 24 : 297-302, 2000.
- 17) Montanya E, Nacher V, Biarnés M and Soler J : Linear correlation between beta-cell mass and body weight throughout the lifespan in Lewis rats : role of beta-cell hyperplasia and hypertrophy. *Diabetes* 49 : 1341-1346, 2000.
- 18) Bock T, Pakkenberg B and Buschard K : Increased islet volume but unchanged islet number in ob/ob mice. *Diabetes* 52 : 1716-1722, 2003.
- 19) Bernard C, Berthault MF, Saulnier C and Ktorza A. : Neogenesis vs. apoptosis as main components of pancreatic β cell mass changes in glucose-infused normal and mildly diabetic adult rats. *FASEB J* 13 : 1195-1205, 1999.
- 20) Klöppel G, Löhr M, Habich K, Oberholzer M and Heitz PU : Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv Synth Pathol Res* 4 : 110-125, 1985.
- 21) Gu D and Sarvetnick N : Epithelial cell proliferation and islet neogenesis in IFN- γ transgenic mice. *Development* 118 : 33-46, 1993.
- 22) Wang TC, Bonner-Weir S, Oates PS, Chulak M, Simon B, Merlino GT, Schmidt EV and Brand SJ : Pancreatic gastrin stimulates islet differentiation of transforming growth factor alpha-induced ductular precursor cells. *J Clin Invest* 92 : 1349-1356, 1993.
- 23) Xu G, Stoffers DA, Habener JF and Bonner-Weir S : Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 48 : 2270-2276, 1999.
- 24) Yamamoto K, Miyagawa J, Waguri M, Sasada R, Igarashi K, Li M, Nammo T, Moriwaki M, Imagawa A, Yamagata K, Nakajima H, Namba M, Tochino Y, Hanafusa T and Matsuzawa Y : Recombinant human betacellulin promotes the neogenesis of beta-cells and ameliorates glucose intolerance in mice with diabetes induced by selective alloxan perfusion. *Diabetes* 49 : 2021-2027, 2000.
- 25) Inada A, Nienaber C, Katsuta H, Fujitani Y, Levine J, Morita R, Sharma A and Bonner-Weir S : Carbonic anhydrase II-positive pancreatic cells are progenitors for both endocrine and exocrine pancreas after birth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 105 : 19915-19919, 2008.
- 26) Dor Y, Brown J, Martinez OI and Melton DA : Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 429 : 41-46, 2004.
- 27) Logothetopoulos J : Islet cell regeneration and neogenesis. in *Handbook of Physiology, Section 7 Endocrinology, Vol. I Endocrine Pancreas*, ed by Geiger SR, Am Physiol Soc, Washington, 67-76, 1972.
- 28) Inada A, Inada O, Fujii H, Akashi T, Sueishi K, Fukatsu A and Nagafuchi S : Different effects of islet transplantation and Detemir treatment on the reversal of streptozotocin induced diabetes associated with β

- cell regeneration. *Diabetol Int* 1 : 49-59, 2010.
- 29) Like AA and Rossini AA : Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis new model of diabetes mellitus. *Science* 193 : 415-417, 1976.
 - 30) Like AA, Appel MC, Williams RM and Rossini AA : Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis in mice. Morphologic and physiologic studies. *Lab Invest* 38 : 470-486, 1978.
 - 31) Szkudelski T : The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 50 : 537-546, 2001.
 - 32) Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C and Trüb T : Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 49 : 999-1005, 2000.
 - 33) Wada T, Azegami M, Sugiyama M, Tsuneki H and Sasaoka T : Characteristics of signalling properties mediated by long-acting insulin analogue glargine and detemir in target cells of insulin. *Diabetes Res Clin Pract* 81 : 269-277, 2008.
 - 34) Reid TW and Reid WA : The labile nature of the insulin signal(s) for the stimulation of DNA synthesis in mouse lens epithelial and 3T3 cells. *J Biol Chem* 262 : 229-233, 1987.
 - 35) Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, Tatarkiewicz K, Song KH, Sharma A and O'Neil JJ : In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97 : 7999-8004, 2000.
 - 36) Solar M, Cardalda C, Houbracken I, Martin M, Maestro MA, De Medts N, Xu X, Grau V, Heimberg H, Bouwens L and Ferrer J : Pancreatic exocrine duct cells give rise to insulin-producing beta cells during embryogenesis but not after birth. *Dev Cell*. 17 : 849-860, 2009.
 - 37) Furuyama K, Kawaguchi Y, Akiyama H, Horiguchi M, Kodama S, Kuhara T, Hosokawa S, Elbahrawy A, Soeda T, Koizumi M, Masui T, Kawaguchi M, Takaori K, Doi R, Nishi E, Kakinoki R, Deng JM, Behringer RR, Nakamura T and Uemoto S : Continuous cell supply from a Sox9-expressing progenitor zone in adult liver, exocrine pancreas and intestine. *Nat Genet*. 43 : 34-41, 2011.
 - 38) Nakamura K, Minami K, Tamura K, Iemoto K, Miki T and Seino S : Pancreatic β -cells are generated by neogenesis from non- β -cells after birth. *Biomed Res*. 32 : 167-174, 2011.
 - 39) Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J and Melton AD : In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells *Nature* 455 : 627-632, 2008.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

プロフィール

稲田 明理 (いなだ あかり)

九州大学准教授 (大学院医学研究院先端医療医学糖尿病遺伝子分野) 医博

◆**略歴** : 1972年神戸市に生る。1995年九州大学農学部卒業。1997年京都大学大学院人間・環境学研究科修士課程修了。2001年京都大学大学院医学研究科内科系専攻博士課程修了。この間、2000-2002年日本学術振興会特別研究員 DC, PD。2002-2007年ハーバード大学ジョスリン糖尿病センター博士研究員。2006年九州大学大学院医学研究院特任准教授を経て2011年より現職。

◆**研究テーマ** : β 細胞の分化増殖と糖尿病性腎症に関する基礎研究を行っています。

◆**趣味** : テニス, スキー, ピアノ。