



Title	Tissue-specific deletion of c-Jun in the pancreas has limited effects on pancreas formation
Author(s)	山本, かをる
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/48977">https://hdl.handle.net/11094/48977</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	山本かをる
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第21800号
学位授与年月日	平成20年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Tissue-specific deletion of c-Jun in the pancreas has limited effects on pancreas formation (膵発生におけるc-Junの役割の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二 (副査) 教授 宮崎 純一 教授 下村伊一郎

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

インスリン依存状態にある糖尿病患者に対して、インスリン治療が普遍的に行われているが、血糖値を生理的範囲内にコントロールし、合併症（網膜症、腎症、神経障害など）を防止することが困難であることから、根本的な治療法を確立することが期待されている。今日、不足したインスリン分泌細胞を補う治療法として膵臓移植や膵島移植が行われているが、深刻なドナー不足の問題から、多くの糖尿病患者に対して現行の移植治療を行うことは困難である。そこで期待されるのが再生β（beta）細胞を用いた移植治療である。

インスリン産生細胞への分化を誘導する際に、実際の膵臓の発生分化を詳細な理解が必要となる。今回、発生に関わる因子としてAP-1遺伝子群の構成因子であるc-Junに注目し、膵形成におけるc-Junの役割を明らかにすることを本研究の目的とした。

#### 〔方法ならびに成績〕

野生型C57BL6マウス膵臓においてc-Jun抗体を用いて免疫組織染色を行った。c-Junは胎生期（e15.5）の膵細胞で強い発現を認め、6週齢のマウス膵でのc-Junの発現はわずかであった。以上のことよりc-Junが膵臓の発生において重要であることが示唆された。そこでCre/loxPシステムを用いて膵臓特異的c-Junノックアウトマウス（Ptfla-Cre;c-Jun<sup>fl/fl</sup>）を作成し、その表現型を検討した。

その結果、Ptfla-Cre;c-Jun<sup>fl/fl</sup>マウスは体重、膵重量、膵組織の形態において対照マウスと同等であった。また糖負荷試験の結果、耐糖能も対照マウスと同等であった。また、膵関連因子（インスリン、グルカゴン、サイトケラチン、アミラーゼ）の発現も対照群と同等であった。さらに、c-Junの機能が代償されている可能性を考慮し、胎生期膵においてその他のAP-1遺伝子群のmRNA発現量を検討したが有意な発現量の上昇は認めなかった。以上のことより、c-Junの欠損はPtfla発現以後の膵発生には明らかな影響を及ぼさないことが示された。

## [ 総 括 ]

脾特異的 c-Jun ノックアウトマウスは明らかな形態異常を示さず、Ptfla の発現以降の脾の発生には影響を与えないことが示された。しかし、c-Jun は胎生期においては強く発現しており、未知の因子によりその機能が代償されている可能性はあると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

c-Jun は肝臓の発生において重要であることが示されているが、脾臓における役割は明らかでない。今回、胎生期の脾臓で c-Jun の強い発現を認めたため、Cre/loxP システムを用いて脾臓特異的 c-Jun ノックアウトマウス (Ptfla-Cre ; c-Jun<sup>fl/fl</sup>) を作成し、その表現型を検討した。その結果、Ptfla-Cre ; c-Jun<sup>fl/fl</sup> マウスは対照マウスと比して体重、脾重量、脾組織の形態は同等であった。また糖負荷試験の結果、耐糖能も対照マウスと同等であった。また、脾関連因子（インスリン、グルカゴン、サイトケラチン、アミラーゼ）の発現も対照群と同等であった。さらに、c-Jun の機能が代償されている可能性を考慮し、胎生期脾においてその他の AP-1 遺伝子群の mRNA 発現量を検討したが有意な発現量の差は認めなかった。以上のことより c-Jun の欠質は Ptfla 発現以後の脾発生には明らかな影響を及ぼさないことを示し、学位に値すると考える。