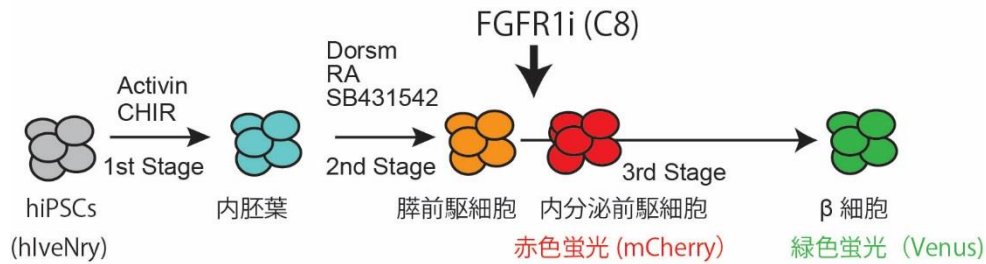


【添付資料】

A



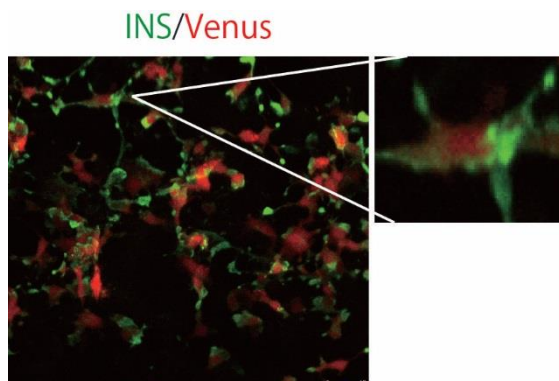
**膵β細胞の分化誘導ステージの説明：**1<sup>st</sup> stageではhiPS細胞から内胚葉への分化、2<sup>nd</sup> stageでは内胚葉から膵前駆細胞への分化（この直後に内分泌前駆細胞が現れる）最後に3<sup>rd</sup> stageでは膵前駆細胞から内分泌前駆細胞を経てβ細胞への分化が行われます。β細胞分化誘導時の3<sup>rd</sup> stageにFGFR1 inhibitorを添加することでβ細胞の分化効率を上げたことをhlveNryシステムを用いて見出しました。

B



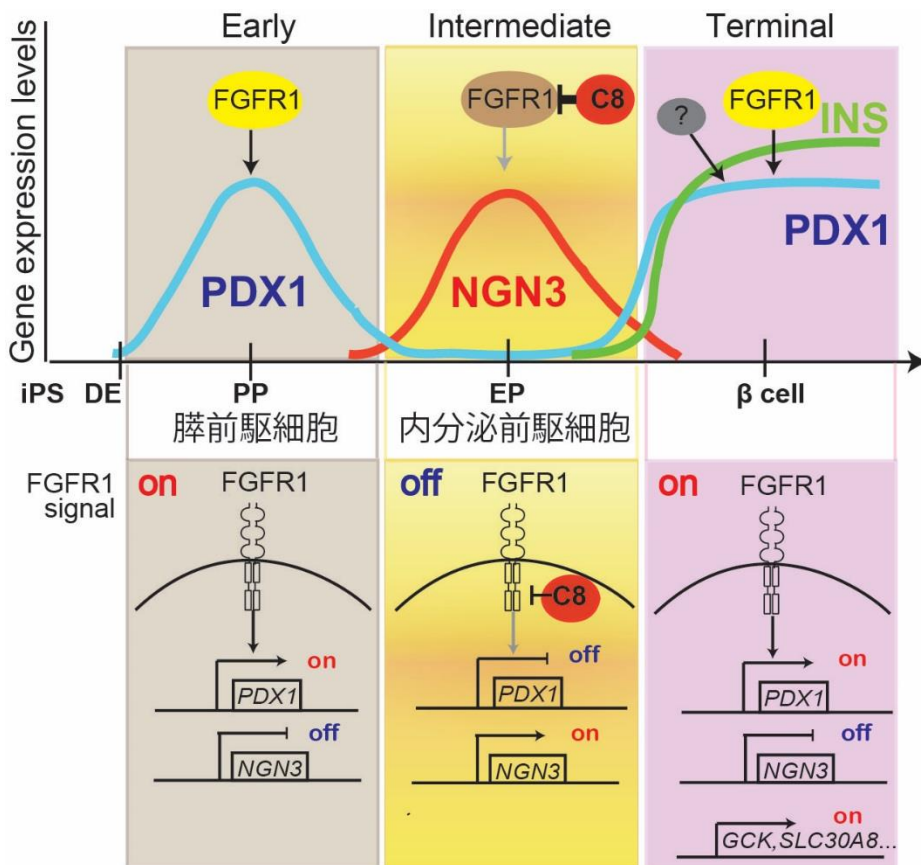
**hlveNry細胞のβ細胞分化誘導時のライブイメージング：**hlveNry細胞はβ細胞分化誘導時に蛍光が見える細胞です。すなわち、内分泌前駆細胞が現れる時期（膵前駆細胞の直後）には赤色の蛍光で、最終的にβ細胞に分化した細胞は緑色の蛍光（Venus）が見えるシステムです。

C



**免疫染色図：**β細胞をINS（緑）をanti-insulin抗体そしてVenus（赤）をanti-GFP抗体で染色し共局在を示します。レポーターのVenusはInsulinの発現と共に発現していることを示しています。

D



**本研究の発見のモデル図：**β細胞の分化誘導時に必須の遺伝子群があります。膵臓が発生するためにはPDX1遺伝子は必須です。そしてβ細胞やその他内分泌細胞の元となる前駆細胞に分化するためにはNGN3遺伝子が必要です。

しかし、PDX1の発現とNGN3の発現は相互排他的であることが知られています。すなわち、NGN3の発現はPDX1の発現が下がってこなければ発現してきません。このようなスイッチングをどのように制御しているのかは不明でした。

本研究ではその一端をFGFR1が担っていると提唱します。FGFR1はPDX1の発現を誘導することがこれまでの研究では知られていました。すなわち、膵臓発生初期には必要なシグナルであります。しかし、β細胞分化誘導後期における役割はこれまで知られておらず、FGFR1特異的阻害剤が分化誘導を促進したことから、FGFR1のシグナルを阻害してあげることで上記のようなスイッチングに貢献しているのではないかと考えられます。