

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	古山 賢一郎
研究機関名	京都大学
所属部署名	iPS 細胞研究所
役職名	特定拠点講師
研究課題名	多細胞因子に着目した新たなリプログラミング医療の創出
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

iPS 細胞作製技術に代表される細胞リプログラミングは、特定の転写因子セットを細胞内に導入することで細胞 identity が変化する現象であるが、そのメカニズムは未だブラックボックスのままと言える。

これまでの細胞リプログラミング誘導に関する研究では、リプログラミング因子同定・エピジェネティック/RNA 発現解析など主に細胞内在性の制御機構に焦点が置かれていたが、non-cell-autonomous な因子である細胞間相互作用とリプログラミングの関連については未だ明らかにされていない。

本創発研究は、「細胞リプログラミングを誘導するには cell-autonomous なリプログラミング因子だけでは十分ではなく、外因子である他者からの何らかの作用（細胞間相互作用）が重要である」という仮説のもと、責任因子であるいわゆる“多細胞因子”の同定を目指す。また解明した細胞リプログラミング制御機構を臨床応用し、新たなリプログラミング医療の創出に挑戦する。

本研究課題でまず最初に対象としたリプログラミング現象は、膵グルカゴン陽性 α 細胞からインスリン陽性 β 細胞へのダイレクトリプログラミングである。マウスを使った実験系では、各種条件を検討するのに十分な細胞数を得るのが困難であったが、脳死ドナー膵島からヒト膵 α 細胞を純化する系を構築し、さらに改善を重ねて実験に取り組んだ。本研究課題の要となる“多細胞因子”の同定には難渋しているが、次年度中に目処をつけたい。また本研究で膵 α 細胞から β 細胞へダイレクトリプログラミングする系を用いるのは、ダイレクトリプログラミングによる新規糖尿病治療法開発へ繋げたいからである。条件検討の結果、ダイレクトリプログラミング効率が向上し、より多くのインスリン陽性細胞を得ることに成功した。