

2024 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

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	2024 年 4 月 1 日～2025 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当てられていたが、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。

本研究課題で取り掛かりとして着目するリプログラミング現象は、膵グルカゴン陽性 $\alpha$ 細胞からインスリン陽性 $\beta$ 細胞へのダイレクトリプログラミングである。臨床応用を念頭に、ヒトでのメカニズム解明を目指すべく、脳死ドナー膵島から分離純化したヒト膵 $\alpha$ 細胞をインスリン細胞へダイレクトリプログラミングできる実験系をこれまでに開発している。本実験系を用いてダイレクトリプログラミングにおける細胞間相互作用の役割の解明に取り組んでいる。

本年度は、ヒトドナー膵島由来の $\alpha$ 細胞を用いた共培養実験、および single-cell RNA-seq 解析を行い細胞間相互作用の解析を行った。また本実験系の解析を通して、ダイレクトリプログラミングを用いた未来型糖尿病治療開発に資する新たな因子も明らかになりつつある。