

最新論文レビュー

基礎 1

膵内分泌細胞クラスター形成を模倣することで、ヒト多能性幹細胞由来膵β細胞の成熟が促進される

Recapitulating endocrine cell clustering in culture promotes maturation of human stem-cell-derived β cells.

Nair GG, et al. Nat Cell Biol. 2019; 21: 263-74.

論文紹介・解説

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学

伊藤 遼 稲垣 暢也

Ryo Ito

Nobuya Inagaki

背景

1型糖尿病は、膵β細胞が破壊され内因性のインスリン分泌が損なわれる疾患である。インスリン注射療法が必要であるが、それでも膵β細胞が有する精密な血糖調節能を模倣することは困難であり、低血糖や高血糖を頻回に生じる症例も少なくない。その解決策として膵臓・膵島移植療法があるが、ドナー不足等の問題があり、広く普及するには至っていない。そこで、ヒト多能性幹細胞 (human pluripotent stem cell ; hPSC) を用いた再生医療が期待されている。

近年、本論文の著者らを含め、いくつかのグループが *in vitro* でhPSCから膵β様細胞を作製したことを報告している¹⁾⁻³⁾。しかし、これらの細胞はある程度のグルコース応答性を認めるものの、インスリン分泌が欠如または遅延したり、グルコース除去後もCa²⁺流入が抑制されなかったりといった問題があり、完全に成熟した膵β細胞機能を有しているとはいえない。

ヒト膵発生において内分泌細胞は、最初は膵上皮に点在しているが、その後それらが凝集してクラスターとなり、膵島を形成していく。その過程で、内分泌細胞は機能的な成熟性を獲得する。現行の*in vitro*でのhPSC分化誘導プロトコールは効率がまだまだ不十分で、培養した内

分泌細胞のクラスターには未分化な膵前駆細胞が混在しているため、それが原因で機能的な成熟が得られない可能性が考えられる。

そこで著者らは、hPSCから作製した未熟な内分泌細胞クラスターから膵β様細胞を単離し、濃縮膵β細胞クラスター (enriched β -cluster ; eBC) へと再凝集させた。得られたeBCは機能的に成熟し、ミトコンドリアの酸化的リン酸化の促進を認めた。トランスクリプトーム、生理学のおよび機能的分析において、eBCはヒト膵β細胞に類似していた。

以上より、内分泌細胞のクラスター化がhPSC由来膵β様細胞の成熟において重要であることが示された。

結果

図1Aに示すように、INS^{GFP/w}レポーター株のヒト胚性幹細胞 (embryonic stem cell ; ES細胞) を *in vitro* で20日間3次元培養した後 (以下、d20C)、フローサイトメトリーでINS^{GFP+}細胞を単離し、1,000細胞/個のクラスターに再凝集させ更に7日間培養してeBCを作製した。以下、これを濃縮膵β細胞クラスター (enriched β -cluster ; eBC) と呼ぶ。eBCはほとんどがC-ペプチド陽性単ホルモン細胞だが、グルカゴンまたはソマトスタチ