

# 特別講演 I

1日目 10月17日(木) 15:35~16:35

第1会場 (和歌山県民文化会館 2F 大ホール)

## 多能性幹細胞を用いた糖尿病治療法開発の展望

京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門 教授 川口 義弥

座長 百井 亨 (日本赤十字社和歌山医療センター 院長)

## 特別講演 I

### 多能性幹細胞を用いた糖尿病治療法開発の展望



京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門 教授

かわぐち よしや  
川口 義弥

#### 【略歴】

1988年 京都大学医学部卒業  
1988～1993年 京都大学医学部附属病院研修医および倉敷中央病院外科 医員  
1997年 京都大学大学院医学研究科博士課程外科系専攻、学位取得  
1997～1998年 京都大学腫瘍外科医員  
1998～2001年 学術振興会特別研究員  
1999～2002年 米国Vanderbilt大学ポスドク  
2002年 京都大学助手（腫瘍外科）  
2003～2005年 科学技術振興機構・さきがけ(PRESTO)研究員兼任  
2005年 改組により京都大学助教（肝胆膵・移植外科）  
2009年 京都大学講師（肝胆膵・移植外科）  
2011年6月～ 京都大学iPS細胞研究所教授

#### 【賞罰】

平成17年2月4日 第23回サイトプロテクション研究会奨励賞  
平成21年4月22日 平成20年度京大病院第一回Nice Teacher賞1位

「成熟した細胞を、多能性を有する状態に初期化出来ること」が従来の基礎生物学に与えた衝撃は計り知れず、2012年度のノーベル賞(医学生理学賞)に輝いた。受賞理由には含まれていないものの、ES細胞やiPS細胞などの多能性幹細胞を再生医療へ応用するという夢の実現は、もはや社会的ニーズとなった感がある。ここで我々がとるべき道は、現時点で一つの戦略のみに基づいた研究を推進するのではなく、様々なアプローチを試みた上で最も臨床上のbenefitに勝るものを選択するというスタンスであろう。選択の結果、それが定着してこそ新たな医療の創設につながる。

過去数十年にわたる研究にも関わらず、多能性幹細胞を用いてin vitroで機能的膵島細胞を作成し、糖尿病患者に移植するという夢はまだ実現されていない。この事はこれまでの研究の流れでは見過ごされて来た戦略上の重要ポイントを改めて考え直す必要性を示している。過去のin vitro分化誘導プロトコルの主眼は、「マウス発生学によって得られた知見を基盤とし、それを培養皿上で再現する」事であり、具体的には多能性幹細胞から内胚葉上皮へ、更に膵前駆細胞を経てインスリン産生細胞へと多段階分化の各ステップにおいて、その誘導効率の改善を図る事によって最終的に「より高いインスリン産生細胞誘導効率」を目指すものであった。これは確かに論理的に正しい(合理的な)戦略に見えるが、こういった視点のみからのin vitroの培養条件の改善によって果たして最終ゴールに到達できるのか?というのが私の危惧する点である。

問題解決には“生物で実際に起こっている事”を広く考察し、新たな視点から戦略を練り直す必要があると考えている。本講演では2つの視点を提案し、今後の展望を述べたい。第一に組織構築(三次元立体構築)の必要性である。細胞の機能発揮には“成熟細胞の誘導”だけでなく、“組織構築の獲得・維持”が必要である。哺乳類の膵島は一定の立体構造を持つ。マウス膵島を分離し、更に細胞一つ一つのバラバラの状態にまで分離すると、生存能、周囲のブドウ糖濃度に応じたインスリン分泌能の両方が著明に低下する事が分かっている。すなわち、膵島構造は一つの機能的単位(mini organ)であると同時に、膵島細胞では互いの接触が生存に有利に働く。これまでの戦略では主として平面培養でのインスリン陽性細胞( $\beta$ 細胞)の誘導を主眼としていたが、どのように立体構造を獲得させるのか?これが問題である。

最終ゴールをめざすにあたり、二つ目の視点は非内分泌細胞(特に、外分泌細胞)の必要性である。哺乳類の膵臓は異なった2つの機能を有する組織(内分泌/外分泌組織)からなる。脊椎動物の進化における膵臓の進化やヒト臨床膵島移植の長期成績をみると、どうやら膵島機能の獲得や維持には外分泌組織との共存が有利に働くと考えられる。

本講演では上記2つの視点より、私達の仮説を検証するいくつかのマウス実験データを提示し、その知見を基盤として如何に多能性幹細胞を用いた糖尿病治療法の開発に応用するかの展望を論じたい。