

研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学
氏 名	佐々木 周伍
研究テーマ	膵島形成の高解像度解析と糖尿病再生医療への応用
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。 （図表、写真等の貼付を含む） 	
<p>【目的】 糖尿病は爆発的に増加している。有望な新規治療法として失われた膵β細胞そのものを補充する細胞治療が注目されているが、ES・iPS 細胞由来膵島は機能・量ともに内在性膵島に及ばず、現在の分化誘導法は改善の必要がある。本研究では、マウス胎生期膵島のシングルセル解析データをもとに、ニッチ領域における細胞間コミュニケーション解析を行い、生体内膵島発生・成熟を規定する因子の候補を探索する。さらに、ヒト iPS 細胞由来膵島作製法を用いて、左記候補の中から膵島発生・成熟促進因子を同定する。これにより、糖尿病根治のための細胞医療実現に貢献する。</p> <p>【方法】 マウスの胎生後期（16.5 日）β細胞のシングルセル・トランスクリプトーム（scRNA-seq）解析、CellChat による細胞間コミュニケーション解析、ヒト iPS 細胞由来膵島を用いた、遺伝子発現解析・免疫染色・SFC/MS/MS によるワイドターゲットリピドーム解析により、膵島発生・成熟を規定する新規因子を探索した。</p> <p>【結果】 （1）マウスの胎生後期β細胞の scRNA-seq データを用いた細胞間コミュニケーション解析の結果、膵島発生・成熟の際に、脂質の細胞内取り込みに関連する Sortilin のシグナルが血管内皮細胞から分化過程のβ細胞へ伝達されていることが示唆された。また、Gene Ontology 解析によって、分化早期β細胞が意外にも脂肪酸代謝・合成関連遺伝を高発現していることが見出された。これらから、β細胞分化に脂質代謝・合成が重要である可能性が示された。（2）次に、ヒト細胞でのβ細胞分化・成熟過程における脂質代謝変化について検討した結果、分化が進むにつれ、<i>MLXIPL</i> をはじめとした脂質合成関連遺伝子の発現上昇、脂肪滴形成に必要な <i>PLIN2</i> の発現上昇、細胞脂肪滴の増加を認めた。リピドーム解析においても、中性脂肪（TG）の蓄積と減少等、β細胞分化に伴い脂質構成はダイナミックに変化することが示された。さらに、TG 合成・分解と膵内分泌細胞分化の関連を明らかにするため、TG 合成酵素 DGAT1/2 阻害および分解酵素 ATGL（PNPLA2）阻害を行い、iPS 細胞由来膵島分化への影響を評価した。DGAT1/2 阻害では <i>PLIN2</i> の染色面積および遺伝子発現が低下し、β細胞への分化を示す C-peptide 陽性率は不変であったが、最終分化段階での <i>INS</i> 遺伝子発現が低下した。一方、ATGL 阻害では脂肪滴に変化は認められなかったものの、C-peptide 陽性率が低下し、β細胞の成熟を示す <i>INS</i>、<i>NKX6.1</i>、<i>UCN3</i> 遺伝子の発現も低下した。このことから、適切なタイミングでの TG 合成・分解を介した脂肪滴代謝が、β細胞分化・成熟に寄与していることが示された。（3）ミトコンドリアは、解糖系 – 酸化的リン酸化経路のみならず、脂肪酸のβ酸化によっても細胞にエネルギーを供給する。現状の分化誘導法で作製したヒト ES・iPS 細胞由来膵島は、内在性膵島に比してミトコンドリア機能の成熟が不十分であるため、新規糖尿病治療薬であり、ミトコンドリア機能改善作用を有するイメグリミンに着目した。イメグリミンを iPS 細胞由来β細胞分化プロトコルの後期に添加することで、成熟β細胞マーカーおよび脂質代謝関連遺伝子の発現上昇を認めたことから、ミトコンドリア機能改善がβ細胞成熟を促進する可能性が見出された。</p> <p>【結論】 本研究では、マウス胎生期膵島の高解像度シングルセル解析・細胞間コミュニケーション解析およびヒト iPS 細胞由来膵島を用いた脂質代謝・合成ダイナミクスの高解像度解析を行うことにより、これまで見過ごされてきた生体内膵島発生・成熟を規定する要因、すなわち脂質代謝・合成と膵内分泌細胞分化の関連について初めて明らかにした。本知見は、糖尿病根治のための細胞医療実現への応用が期待される。</p>	

研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学
氏 名	佐々木 周伍
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線を引く</u>こと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstractは含めないこと。 	
1	Filatov E, <u>Sasaki S</u> , Haque M, Kar S, Fung VCW, Mojibian M, Krentz NAJ, MacDonald KN, Salim K, Soukhatcheva G, Dai DL, Orban PC, Verchere CB, Levings MK, Lynn FC. CCL22-expressing Stem Cell-derived Islet Grafts Recruit Regulatory T Cells in Mice. Transplantation , 110(1):e116-e128, 2025. 査読有り
2	Shimizu N, Taguchi T, Himuro M, Shimomura I, Lynn FC, Watada H, <u>Sasaki S</u> * (*corresponding), Miyatsuka T. Transcriptional and temporal heterogeneity of developing α cells revealed by single-cell RNA sequencing. Biochem Biophys Res Commun , 792:152996, 2025. 査読有り
3	Imada T, <u>Sasaki S</u> * (*corresponding), Yamaguchi H, Ueda A, Kawamori D, Katakami N, Shimomura I. Imeglimin, unlike metformin, does not perturb differentiation of human induced pluripotent stem cells towards pancreatic β -like cells and rather enhances gain in β cell identity gene sets. J Diabetes Investig , 16(4):584-597, 2025. 査読有り
4	Ewald JD, Lu Y, Ellis CE, Worton J, Kolic J, <u>Sasaki S</u> , Zhang D, Dos Santos T, Spigelman AF, Bautista A, Dai XQ, Lyon JG, Smith NP, Wong JM, Rajesh V, Sun H, Sharp SA, Rogalski JC, Moravcova R, Cen HH, Manning Fox JE; HumanIslets.com Consortium; Atlas E, Bruin JE, Mulvihill EE, Verchere CB, Foster LJ, Gloyn AL, Johnson JD, Pepper AR, Lynn FC, Xia J, MacDonald PE. HumanIslets.com: Improving accessibility, integration, and usability of human research islet data. Cell Metab , 37(1):7-11, 2025. 査読有り
5	Mar S, Filatov E, <u>Sasaki S</u> , Mojibian M, Zhang D, Yang A, Nian C, Lynn FC. Tracking insulin- and glucagon-expressing cells in vitro and in vivo using a double reporter human embryonic stem cell line. Diabetes , 74(2):188-198, 2024. 査読有り
6	Uota A, Okuno Y, Fukuhara A, <u>Sasaki S</u> , Kobayashi S, Shimomura I. ARMC5 selectively degrades SCAP-free SREBF1 and is essential for fatty acid desaturation in adipocytes. J Biol Chem , 300(12):107953, 2024. 査読有り



7	Kadhim AZ, Vanderkruk B, Mar S, Dan M, Zosel K, Xu EE, Spencer RJ, Sasaki S , Cheng X, Sproul SLJ, Speckmann T, Nian C, Cullen R, Shi R, Luciani DS, Hoffman BG, Taubert S, Lynn FC. Transcriptional coactivator MED15 is required for beta cell maturation. Nat Commun , 15(1):8711, 2024. 査読有り
8	Kolic J, Sun WG, Cen HH, Ewald JD, Rogalski JC, Sasaki S , Sun H, Rajesh V, Xia YH, Moravcova R, Skovsø S, Spigelman AF, Manning Fox JE, Lyon J, Beet L, Xia J, Lynn FC, Gloyd AL, Foster LJ, MacDonald PE, Johnson JD. Proteomic predictors of individualized nutrient-specific insulin secretion in health and disease. Cell Metab , 36(7):1619-1633.e5, 2024. 査読有り
9	Imada T, Katakami N, Watanabe H, Nishina S, Sasaki S , Takahara M, Shimomura I, Yamamoto T. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on serum low-density lipoprotein cholesterol in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig , 15(7):843-850, 2024. 査読有り
10	Himuro M, Wakabayashi Y, Taguchi T, Katahira T, Suzuki L, Iida H, Ogihara T, Nishida Y, Sasaki S , Lynn FC, Hiraoka Y, Oshima S, Okamoto R, Fujitani Y, Watada H, Miyatsuka T. Novel time-resolved reporter mouse reveals spatial and transcriptional heterogeneity during alpha cell differentiation. Diabetologia , 67(1):156-169, 2024. 査読有り

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2025年12月	第36回分子糖尿病学シンポジウム 山口大旗、 佐々木周伍 、海陸雄一、西窪英之、上田彩加、今田 侑、高橋政友、和泉自泰、河盛 段、片上直人、馬場健史、下村伊一郎 「ヒト iPS 細胞由来膵島細胞分化における脂質代謝のマルチオミクス解析」
2	2025年11月	KDA Energy Metabolism Research Group Conference 2025, Korea ※招待講演（シンポジウム） Sasaki S “Lipid metabolism in β -cell differentiation”
3	2025年9月	2025 International Congress of Diabetes and Metabolism, Korea ※Best Oral Presentation Award Sasaki S , Imada T, Yamaguchi H, Ueda A, Kawamori D, Katakami N, Shimomura I “Imeglimin, unlike metformin, does not perturb differentiation of human induced pluripotent stem cells towards pancreatic beta-like cells and rather enhances gain in beta cell identity gene sets”
4	2025年9月	2025 International Congress of Diabetes and Metabolism, Korea Yamaguchi H, Sasaki S , Ueda A, Imada T, Takahashi M, Izumi Y, Kawamori D, Katakami N, Bamba T, Shimomura I “Elucidation of the Regulatory Mechanism of PPAR α in Pancreatic Islet Cell Differentiation Derived from Human iPS Cells”
5	2025年9月	2025 International Congress of Diabetes and Metabolism, Korea Ueda A, Sasaki S , Yamaguchi H, Imada T, Miyashita K, Kawamori D, Katakami N, Shimomura I “A method for the generation of human iPS cell-derived delta cells”
6	2025年6月	85th American Diabetes Association Scientific Sessions Yamaguchi H, Sasaki S , Ueda A, Imada T, Takahashi M, Izumi Y, Kawamori D, Katakami N, Bamba T, Shimomura I “Elucidation of the Regulatory Mechanism of PPAR α in Pancreatic Islet Cell Differentiation Derived from Human iPS Cells”
7	2025年5月	第68回日本糖尿病学会年次学術集会 ※招待講演（シンポジウム） 佐々木周伍 「膵島細胞分化・成熟における不均質性と糖尿病再生医療への応用」
8	2025年5月	第68回日本糖尿病学会年次学術集会 佐々木周伍 「ヒト iPS 細胞を用いた膵 β 細胞分化における脂肪酸代謝の重要性解明と糖尿病再生医療への応用」



9	2025年5月	第68回日本糖尿病学会年次学術集会 清水順也, <u>佐々木周伍</u> , 萩原 亘, 下鑪秀聡, 伊東しおり, 鈴木昂名, 藤嶋 伶, 木村香里, 氷室美和, 田口 朋, 下村伊一郎, 綿田裕孝, 宮塚 健 「 α 細胞系譜におけるグレリン発現亜集団の解析」
10	2025年5月	第68回日本糖尿病学会年次学術集会 山口大旗, <u>佐々木周伍</u> , 今田 侑, 河盛 段, 片上直人, 下村伊一郎 「PPAR α のヒト iPS 細胞由来膵島細胞分化制御機構の解明」
11	2025年5月	第68回日本糖尿病学会年次学術集会 上田彩加, <u>佐々木周伍</u> , 山口大旗, 今田 侑, 宮下和幸, 河盛 段, 片上直人, 下村伊一郎 「ヒト iPS 細胞由来ソマトスタチン産生 δ 細胞の分化誘導法創出」
12	2025年3月	第52回日本膵・膵島移植学会学術集会 ※学会賞 <u>佐々木周伍</u> , Ekaterina Filatov, Manjurul Haque, Saumadritaa Kar, Vivian C.W. Fung, Majid Mojibian, C. Bruce Verchere, Megan K. Levings, Francis C. Lynn 「ゲノム編集による免疫拒絶回避可能なヒト多能性幹細胞由来膵島の作製」
13	2024年12月	第35回分子糖尿病学シンポジウム 清水順也, <u>佐々木周伍</u> , 田口 朋, 氷室美和, 萩原 亘, 下鑪秀聡, 伊東しおり, 鈴木昂名, 藤嶋 伶, 木村香里, 綿田裕孝, 宮塚 健 「長時間分解能レポーターマウスおよび single-cell RNA sequencing を組み合わせた α 細胞の時間的不均質性に関する解析」
14	2024年6月	第97回日本内分泌学会学術総会 今田 侑, <u>佐々木周伍</u> , 山口大旗, 河盛 段, 片上直人, 下村伊一郎 「イメグリミンはヒト iPS 細胞からの膵 β 細胞化・成熟を促進する」
15	2024年6月	第97回日本内分泌学会学術総会 山口大旗, <u>佐々木周伍</u> , 今田 侑, 河盛 段, 片上直人, 下村伊一郎 「PPAR α を介した脂質代謝修飾によりヒト iPS 細胞から膵 β 細胞への分化誘導を制御する」
16	2024年6月	第97回日本内分泌学会学術総会 田村有里, 奥野陽亮, 魚田晃史, <u>佐々木周伍</u> , 福原淳範, 下村伊一郎 「ARMC5 は転写因子 MafA の発現を抑制する」
17	2024年5月	第67回日本糖尿病学会年次学術集会 ※招待講演 (シンポジウム) <u>佐々木周伍</u> “beta-cell proliferation and regeneration”
18	2024年5月	第67回日本糖尿病学会年次学術集会 佐々木周伍, 清水順也, 河盛 段, 片上直人, Francis C. Lynn, 綿田裕孝, 宮塚 健, 下村伊一郎 「膵 β 細胞分化を促す生体内シグナルの網羅的探索」



19	2024年5月	第67回日本糖尿病学会年次学術集会 ※若手研究奨励賞（申請者は責任著者） 清水順也, 田口 朋, 氷室美和, 下鑪秀聡, 伊東しおり, 鈴木昂名, 藤嶋 伶, 木村香里, 下村伊一郎, 綿田裕孝, Francis Lynn, 佐々木周伍 , 宮塚 健 「高時間分解能レポーターマウスおよび single-cell RNA sequencing を組み合わせた α 細胞の時間的不均質性に関する解析」
20	2024年5月	第67回日本糖尿病学会年次学術集会 今田 侑, 佐々木周伍 , 山口大旗, 河盛 段, 片上直人, 下村伊一郎 「イメグリミンはヒト iPS 細胞からの膵 β 細胞分化・成熟を促進する」
21	2024年5月	第67回日本糖尿病学会年次学術集会 山口大旗, 佐々木周伍 , 今田 侑, 河盛 段, 片上直人, 下村伊一郎 「PPAR α を介した脂質代謝修飾によりヒト iPS 細胞から膵 β 細胞への分化誘導を制御する」
22	2024年5月	第67回日本糖尿病学会年次学術集会 川田哲史, 藤田有可里, 川知祐介, 小幡佳也, 向井康佑, 佐々木周伍 , 中川 慧, 宮下和幸, 小澤純二, 木村 正, 下村伊一郎 「卵巣癌へ PI3K α 阻害薬を投与し, 高血糖/高インスリン血症を呈した一例」
23	2024年5月	第67回日本糖尿病学会年次学術集会 益田貴史, 片上直人, 山口大旗, 今田 侑, 新宮 慧, 細江重郎, 田矢直大, 佐々木周伍 , 高原充佳, 宮下和幸, 加藤 研, 河盛 段, 下村伊一郎 「クラスター分析を用いた日本人 1 型糖尿病の臨床表現型に基づく分類およびその糖尿病合併症との関連」
24	2024年2月	第58回糖尿病学の進歩 ※招待講演（シンポジウム） 佐々木周伍 「ダイレクトリプログラミングによる β 細胞分化誘導」

3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2026年2月	Asia Islet Biology and Incretin Symposium, Korea ※招待講演（シンポジウム） Sasaki S “Lipid metabolism in β -cell differentiation”
2	2026年2月頃	雑誌 Metabolism 等へ投稿予定 山口大旗, 佐々木周伍 , 海陸雄一, 西窪英之, 上田彩加, 今田 侑, 高橋政友, 和泉自泰, 河盛 段, 片上直人, 馬場健史, 下村伊一郎 「ヒト iPS 細胞由来膵島細胞分化における脂質代謝の重要性」