



Title	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
Author(s)	今田, 侑
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101786
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	今 田 侑
論文題名 Title	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(イメグリミンはメトホルミンと異なりヒトiPS多細胞から膵 β 様細胞への分化を阻害せずむしろ β 細胞に特徴的な遺伝子群の発現を促進する)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 持続的に供給可能な多能性幹細胞由来膵 β 細胞を用いた再生医療は、膵臓移植・膵島移植に代わる治療法として期待されるが、現状の多能性幹細胞由来 β 細胞のインスリン陽性率は50%程度と低い。神経細胞や肺上皮細胞ではミトコンドリア機能の向上が細胞分化を直接促進することが報告されており、膵 β 細胞でもミトコンドリア機能向上が分化効率の改善につながることが考えられる。新規経口血糖降下薬であるイメグリミンは肝臓や膵 β 細胞においてミトコンドリア機能を改善することが知られており、イメグリミンによる膵 β 細胞分化を促進させることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 健康人由来ヒトiPS細胞を3次元培養によって β 細胞を含む膵島スフェロイドまで分化させ、内分泌細胞分化ステップからイメグリミンまたはメトホルミンを添加した。 β 細胞分化効率評価のため、スフェロイドサイズ計測、免疫染色、遺伝子発現解析、フローサイトメトリー、インスリン分泌試験、RNAシーケンシング (RNA-seq)、酸素消費速度 (OCR) 測定を行った。 イメグリミン投与によって、スフェロイドサイズ、形態に大きな変化を認めなかった。インスリン分泌能はメトホルミン添加で低下し、イメグリミン添加では低下しなかった。RNA-seqによる網羅的遺伝子発現解析の結果、メトホルミンは β 細胞を含めた多くの内分泌細胞マーカー発現を低下させる一方で、イメグリミンは非 β 内分泌細胞マーカー発現を低下させると同時に β 細胞成熟マーカー発現を増加させた。OCRによって評価したミトコンドリア機能は、メトホルミンによって予想通り低下し、イメグリミンによって軽度改善した。また、イメグリミン投与はTGF β シグナル・Wntシグナルにおける特定の受容体遺伝子の発現を増加させた。 また、糖尿病の病態に深く関与する炎症性サイトカインに対するイメグリミンの効果を検討すべく、内分泌細胞分化ステップから炎症性サイトカインを添加した。インスリン分泌は炎症性サイトカインに加えてメトホルミンを投与することで消失したが、イメグリミンの投与では低下を認めず保持された。詳細な遺伝子解析では炎症性サイトカイン投与により発現が減少した成熟 β 細胞マーカー遺伝子がイメグリミン投与により改善しており、炎症性サイトカインに対するイメグリミンの保護作用が考えられた。 〔総 括(Conclusion)〕 本研究はイメグリミンによる β 細胞分化促進作用を示し、その要因としてミトコンドリア機能改善や細胞伝達シグナルの関与が考えられた。インスリン分泌機能改善や、詳細なメカニズムの解明にはさらなる研究を要するものの、本研究が再生医療への応用に向けた β 細胞分化技術向上の一助となることが期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 今田 侑		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 下村 伸一郎
	副 査	大阪大学寄附講座教授 中神 啓徳
	副 査	大阪大学教授 妻木 乾行

論文審査の結果の要旨

本論文はiPS細胞から膵β細胞を作製する分化過程に、糖尿病治療薬として広く使用されるメトホルミンを添加することで分化効率が低下する一方で、同薬剤の化学構造を基に開発された新規糖尿病薬であるイメグリミンを添加することで膵β細胞に特徴的な遺伝子発現が増加し、イメグリミンによる膵β細胞分化促進作用を報告し、そのメカニズムとしてイメグリミンによるミトコンドリア機能向上やTGFβシグナル・Wntシグナルといった特定の細胞シグナル伝達の関与などを見出した。さらに妊娠糖尿病を含め、糖尿病の病態に深く関わる炎症性サイトカインに対して、膵β細胞分化過程におけるイメグリミンの保護的な作用を報告した。これは、糖尿病治療薬の膵β細胞分化への影響を検討したのみならず、膵臓移植や膵島移植に代わる多能性幹細胞由来β細胞を用いた再生医療への応用に向けた膵β細胞分化技術向上の一助となる報告であり、学位に値するものとする。