

研究成果

サブテーマ名：ES細胞からの内胚葉系細胞の分化誘導技術の確立 小テーマ名：インスリン分泌細胞の移植前修飾システムの開発
テマリーダー：(財)先端医療振興財団、客員研究員、黒田 嘉和 研究従事者：(財)先端医療振興財団、客員研究員、堀 裕一
<p>研究の概要、新規性及び目標</p> <p>① 研究の概要</p> <p>膵臓・膵島移植に代わる糖尿病の再生医療を確立するために、ES細胞、膵前駆細胞や他の組織幹細胞からインスリン分泌細胞を効率よく分化誘導する方法を確立する。また、その臨床応用には、細胞移植とその生着、さらには免疫拒絶反応をクリアする必要がある。特に、移植細胞が生体内で高血糖に反応してインスリンを分泌するためには、まず、移植細胞が効率よくレシピエントの体内で生着しなければならない。そのために、移植細胞の viability を可及的に高めた上で移植することが必須である。本研究では主に膵島を用いてこの検討を行い、インスリン産生細胞がES細胞や他の細胞から確立され次第、これを応用、解析していくことを目的とする。また、臨床応用へ向けた取り組みとして Cell processing center (CPC) を利用した膵島移植手技の確立を行う。</p> <p>② 研究の独自性・新規性</p> <p>私どもは、すでに高濃度酸素供与体であるフルオロカーボンを用いて移植膵や分離膵島の ATP 濃度を飛躍的に上昇させ、viability を向上させる手法(2層単純浸漬法)を開発しており、膵臓器移植や膵島移植における膵分離前の膵保存法としてすでに臨床応用され、世界のスタンダードとなっている。本法は全く独自に開発されたものであり、本研究ではこの2層単純浸漬法を軸としてインスリン分泌細胞の移植前修飾システムの開発を行う。また、ES細胞や他の細胞からインスリン産生細胞を効率よく誘導する方法は未だ確立されておらず、いくつかの報告はあるが、再現性に乏しい。さらに、臨床膵島移植についても2層単純浸漬法を軸に国内初の実施に向けて準備中である。</p> <p>③ 研究の目標(フェーズ毎に数値目標等をあげ、具体的に)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フェーズⅠ：マウス ES 細胞や他の組織幹細胞からインスリン産生細胞への分化誘導技術を確立する。2層単純浸漬法を含む臓器保存法が組織のアポトーシスに与える影響を検討する。臨床膵島移植の実施に向けての準備を行う。 ・フェーズⅡ：引き続き、インスリン産生細胞や内胚葉系細胞への分化誘導技術を確立する。移植した膵グラフトの新しい評価法を確立し、動物実験でその有効性を検討する。臨床膵島移植の実施に向けての準備を行う。 <p>研究の進め方及び進捗状況(目標と対比して)</p> <p>フェーズⅠ：マウス ES 細胞からインスリン産生細胞を分化誘導することに成功した。この細胞を糖尿病マウスに移植すると、血糖値を正常に戻すことはできなかったが、コントロール群に比べて有意に改善した。また、2層単純浸漬法は膵島分離前後でアポトーシスを改善し、膵島の生存率や機能維持に効果があることを明らかにした。</p> <p>フェーズⅡ：ヒト胎児由来神経幹細胞からの分化転換を利用して、インスリン産生細胞への分化誘導に成功した。Nuclear Magnetic Resonance (NMR) を用いて移植した臓器の viability を評価する新しい方法を動物実験で確立した。さらに、2層単純浸漬法を臨床応用した臨床膵島移植を神戸大学において初めて行い、これを成功させた。</p>

主な成果

具体的な成果内容：

- E S細胞および組織幹細胞からのインスリン産生細胞の分化誘導
- 2層単純浸漬法による移植前修飾法の有用性の証明

特許件数：0

論文数：7

口頭発表件数：20

研究成果に関する評価

1 国内外における水準との対比

2層単純浸漬法は我々が独自に開発した方法であり、すでに国外でも臨床膵島移植前保存法としての有用性が確認されつつある。この分野では基礎的研究も含めて他の研究者より一歩先を進んでいる。また、ES細胞から誘導されたインスリン産生細胞もその quality には未だ不十分な点はあるものの国内外から評価されている。さらに、ヒト胎児神経幹細胞由来のインスリン産生細胞も現在まで報告されたヒトインスリン産生細胞の中では最もインスリン産生能が高い。

2 実用化に向けた波及効果

効率のよいインスリン産生細胞が誘導され、2層単純浸漬法による移植前修飾法が確立されれば、ドナー不足を解消する1型糖尿病の新しい治療法として、患者にとって大きな福音となる。

残された課題と対応方針について

ES細胞や他の組織幹細胞からインスリン産生細胞を誘導することには成功したが、未だその quality から移植可能な細胞の誘導には至っていない。今後はより細胞系譜に則った分化誘導の技術を確認すべきである。また、実際の臨床応用を考えた場合、膵臓の組織幹細胞やインスリン前駆細胞の分離・培養にも着手する必要がある。2層単純浸漬法による移植前修飾法では臨床的にも基礎的にもその有用性が証明されたと考えられるので移植可能なインスリン産生細胞を誘導することに努める。

	J S T 負担分 (千円)							地域負担分 (千円)							合計
	H12	H13	H14	H15	H16	H17	小 計	H12	H13	H14	H15	H16	H17	小 計	
人件費	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
設備費	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他研究費 (消耗品費、 材料費等)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
旅費	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小 計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

代表的な設備名と仕様 [既存 (事業開始前) の設備含む]

J S T 負担による設備：なし

地域負担による設備：安全キャビネット、血球洗浄処理装置