

研究成果

<p>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</p> <p>小テーマ名：幹細胞からインスリン産生細胞への分化誘導過程での細胞表面マーカーの検索・解析 (H15.4～)</p>
<p>テマリーダー：(財)先端医療振興財団、客員研究員、宮崎 純一</p> <p>研究従事者：(財)先端医療振興財団、客員研究員、倭 英司 (財)先端医療振興財団、客員研究員、田代 文 (財)先端医療振興財団、客員研究員、山本 恒彦 (財)先端医療振興財団、特別研究員、齋藤 弘一 ステムセルサイエンス(株)、共同研究員、堀 洋 ステムセルサイエンス(株)、共同研究員、中山 直憲</p>
<p>研究の概要、新規性及び目標</p> <p>① 研究の概要</p> <p>糖尿病治療に応用可能な分化誘導インスリン産生細胞を調製するに当たり、胚性幹(ES)細胞への遺伝子導入による分化誘導技術の開発を試みるとともに、膵臓に存在する膵幹細胞の高純度単離方法かつ高増殖・長期間維持方法、さらに得られた膵管由来の膵幹(様)細胞から、インスリン産生細胞や内胚葉系細胞への安定的な分化誘導方法について検討を行った。特に、分化誘導各段階で特徴的な細胞表面タンパク質の検索を重点に研究し、特定因子が分化過程での特有の指標に成り得る可能性を示唆できた。</p> <p>② 研究の独自性・新規性</p> <p>本研究で得た膵管由来の膵幹(様)細胞は、それ自体が新規性のあるもので、その取得及び維持方法に関して特許出願に至っている。また、この細胞は無血清培地で培養が可能であり、再生医療に用いること、また誘導因子の効果を適正に評価することが出来ること等から医療、研究の両面で大きな独自性が生じると考えられる。</p> <p>③ 研究の目標</p> <p>糖尿病治療に応用可能な分化誘導インスリン産生細胞調製において、ES細胞または膵島内に存在するといわれている膵幹細胞から、インスリン産生細胞や内胚葉系細胞への安定的な分化誘導方法と分化誘導各段階で特徴的な細胞表面タンパク質の検討を行い、分化誘導のチェックポイントの設定や特定因子の分化誘導への効果判定の評価を行うことを目標とした。</p>
<p>研究の進め方及び進捗状況</p> <p>研究期間の前半においては、遺伝子導入したES細胞を出発細胞として、後半においては共同研究下で得られた膵幹(様)細胞を出発細胞として研究を進め、インスリン産生細胞への分化誘導の確認、分化誘導過程での発現遺伝子の確認、分化誘導過程での発現タンパク質の確認、さらには、発現遺伝子と発現タンパク質間の相関の解析を行った。独自性の高い点から重点的に膵幹(様)細胞を出発細胞とした研究を進め、発現遺伝子と発現タンパク質間の相関解析が可能であり特定分化誘導因子の評価も可能であることを明らかにできた。すなわち、単離・維持培養した膵幹(様)細胞の分化誘導培養において、分化誘導因子の添加のみにより膵発生過程に類似した分化ルートを経ることが可能であることが示唆された。しかしながら、最終的なインスリン産生細胞を得る分化誘導段階まで検討を進めるには至らなかった。</p>

主な成果

具体的な成果内容：本共同研究で発見された、膵管由来の膵幹(様)細胞の取得及び維持方法について特許出願した。

特許件数：出願 1

論文数： 3

口頭発表件数： 2

研究成果に関する評価

1 国内外における水準との対比

膵β細胞の再生は多くの研究者がしのぎを削っている。膵管細胞をソース細胞としたこの領域の検討は、膵幹細胞の存在の希少さ、膵幹細胞の安定的な単離の困難さ、膵幹細胞自体の(自己)増殖性の脆弱さ等々いくつかの問題が投げかけられている。これらに対して本共同研究で発見した”膵幹(様)細胞”はその増殖性や無血清下での培養性において臨床応用展開という点も含めて画期的な発見と言えよう。

2 実用化に向けた波及効果

インスリン産生細胞を用いた再生医療は、細胞治療の基盤整備の先進的なモデルであり、本共同研究で発見した”膵幹(様)細胞”及びその無血清培養方法自体で得たノウハウも、そのソース細胞がES細胞であろうと体性幹細胞であろうと糖尿病に対する細胞治療実用化に向けた応用展開が可能と成り得ると考えられる。

残された課題と対応方針について

安定的なインスリン産生細胞への最終分化誘導が完全に確立できたとは言い難く、最終分化過程までにわたる発現タンパク質の解析に至っていないが、分化過程において発現の変化がみられるタンパク質の存在が示唆された。また、ヒト膵幹(様)細胞における検討が最大の課題と考えられる。これらの点に関しては、特許出願者が今後各々の活動領域で相互に協力することも含めて解決に向けた検討を行う方針である。

	JST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
設備費				0	0	0	0					0	0	0	0	0
その他研究費 (消耗品費、 材料費等)				2,840	6,300	4,000	13,140					0	1,500	0	0	14,640
旅費				0	0	0	0					0	0	0	0	0
その他				0	0	0	0					0	0	0	0	0
小計				2,840	6,300	4,000	13,140					0	1,500	0	0	14,640

代表的な設備名と仕様 [既存(事業開始前)の設備含む]

JST負担による設備：なし

地域負担による設備：クリーンベンチ、CO2 インキュベーター、ゲル撮影装置、Real time PCR