

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：内胚葉系幹細胞の増殖分化に関する液性因子の検討（H15.4～）		
テーマリーダー：(財)先端医療振興財団、客員研究員、宮崎 純一 研究従事者：(財)先端医療振興財団、客員研究員、宮川潤一郎 (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、安永 正浩		
研究の概要、新規性及び目標 ① 研究の概要 マウス ES 細胞からベータ細胞を一期的に誘導同定する従来の方法ではなく、中間段階の細胞を同定して最終的にベータ細胞に分化させる系を確立している。各々の中間段階に特異的な表面マーカーと増殖分化に関わる因子を同定していくことにより、正常発生に基づく真のベータ細胞を試験管内で作成できると思われる。最終的に、表面マーカーによる幹細胞分離精製法と液性因子添加無血清培地による培養法を確立して、工業化に対応できる治療用細胞作成方法のプラットフォーム作りを行う。 ② 研究の独自性・新規性 ベータ細胞分化に至る中間段階をモニタリングするシステムは存在せず、独自性・新規性は高い。 ③ 研究の目標（数値目標等をあげ、具体的に） 内胚葉分化マーカー遺伝子（Sox17、HNF6）ノックイン ES 細胞を作成して、ES 細胞から胚性内胚葉系幹細胞、肝膵共通幹細胞と段階的に中間段階のモニタリングシステムを完成する。		
研究の進め方及び進捗状況（目標と対比して） マウス ES 細胞に関して中間段階のひとつであるゲースコイド遺伝子陽性・(Gsc) Sox17 遺伝子陽性の胚性内胚葉系幹細胞のモニタリングと増殖分化誘導に必要な液性因子の同定に成功した。さらに HNF 6 遺伝子陽性細胞への分化に必要な液性因子も同定し得た。この点での分化誘導法とモニタリングシステムの開発は順調に進んだと言える。ただし、HNF6 ノックイン ES 細胞の作成に関しては未完成のまま終了した。 膵組織幹細胞に関しては、初代膵組織培養からインスリン産生細胞に分化可能な上皮細胞の分離に成功したが、技術基盤としては不安定要素が強く検討課題を残した。		
主な成果 具体的な成果内容：新規胚性内胚葉系幹細胞分離精製培養技術の開発に成功した。 特許件数： 0 論文数： 1 口頭発表件数： 0		
研究成果に関する評価 1 国内外における水準との対比 胚性内胚葉系幹細胞のモニタリング・分離精製技術は CyThera Inc. (USA) と同時期に開発に成功し、共に Nature Biotechnology2005年12月号に論文掲載される運びとなった。純化効率の点では当方の技術（CXCR4 と E カドヘリンという2種類の表面マーカーの組み合わせ）が CyThera Inc. の技術（CXCR4 単独）を上回っていた。 2 実用化に向けた波及効果 上記技術は遺伝子組み換えと培地中の血清成分を必要としないため、治療用細胞作成方法のプラットフォーム造りの貴重なシーズとなる得る。		

残された課題と対応方針について

マウス ES 細胞由来胚性内胚葉系幹細胞の純化法の確立に成功して、膵臓幹細胞 (HNF6 陽性・Hlx9 陽性細胞) への分化誘導にも成功したが、同細胞への分化効率・再現性の低さは改善されていない。純化の困難性から細胞特性も評価できないままである。したがって、より純化の容易な前段階である肝膵共通幹細胞 (HNF6 陽性・Hlx9 陰性細胞) もしくはさらにその前段階の幹細胞をモニタリングするシステムの構築は必要と考えている。そして最終的には、ES 細胞を利用した膵臓ベータ細胞分化モニタリング・純化システムの完成を目指す予定である。

マウス組織幹細胞に関しては、今回大きな成果を生まなかったが、ヒトを対象にした治療用細胞のソースとして検討した場合、ES 細胞に比較して倫理的・社会的な問題点が少ないことから早期の臨床導入・応用が可能という長所が存在する。そこで新たな科学的知見の集積と細胞分離・精製・培養技術の革新を目指した研究を精力的に行い社会的ニーズに応えたいと考える。

	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
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	4,000	2,000	8,840			/	0	1,500	0	0	10,340
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	4,000	2,000	8,840			/	0	1,500	0	0	10,340

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 : FACSAria