

# ヒト膵細胞を用いた血管構造を有する膵島創出法に関する臨床応用技術の開発(2010年度)

研究代表者 谷口 英樹 (横浜市立大学大学院医学研究科臓器再生医学 教授)

## 研究のゴール

1 型糖尿病根治 (膵島移植や再生医療による「細胞移植治療」の実用化の鍵となるヒト膵β細胞の量産技術の開発)

## 研究の特徴

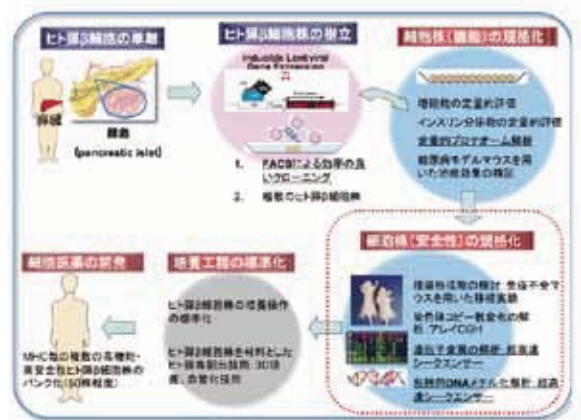
本研究は、血管網を伴う立体的かつ機能的な膵島組織を人為的に作製するための細胞操作技術の開発を試みるものです。血管内皮細胞および間葉系細胞との相互作用を活用することにより、血管構造を有する膵島創出技術の開発を試みます。この新技術は、膵島移植の生着率の向上にも寄与すると考えています。

## 研究概要

ヒトの膵β細胞を材料として、微小重力発生装置を利用した三次元培養法を用い、多量の膵島に近い組織の再構築技術を確認することを試みます。さらに、その組織をヒト間葉系幹細胞・ヒト血管内皮前駆細胞と共に生体材料を用いて移植することにより、ヒト血管ネットワーク構造を併せ持つ「膵島組織」を生体内で再構成することの可能な新しい細胞移植法を開発することを試みます。

### <研究内容>

- 1) ヒト膵島を入手し、これらの臨床検体から複数のヒト膵β細胞株を樹立します。
- 2) 模擬微小重力発生装置を利用した革新的な三次元培養法を用いて、膵β細胞株を材料として膵島に近い組織を再構成し、これらの大量創出法を確認することを目指します。
- 3) 幹細胞を用いたヒト血管ネットワーク再構成法を用いて、内部に血管構造を有する膵島組織を再構成することを試みます。そして、これらの血管化された膵島組織の糖尿病モデル動物における治療効果を検証します。



## ■これまでの研究結果・成果

これまでに、ヒト iPS 細胞から作成した肝前駆細胞を用いて、血管構造を有する立体的なヒト肝臓原基を作製することに成功しています。この新技術を膵島移植に応用し、移植膵島内部の血管構造を早期 (48 時間以内) に再構築させることが可能となり、生着率を著しく向上させることを明らかにしました。この新しい膵島移植法は、劇症 1 型糖尿病モデルマウスの治療に有効であることを確認しています (論文投稿中)。膵島移植の治療効果を向上させた点において有望な結果と言えます。

## ロードマップ

現在の進捗率 約30%

- 血管構造を有するヒト組織の作製に成功
- 血管構造を有するマウス膵島組織の作製に成功
- 現在: ヒト組織作製技術の膵島移植への応用に成功
- ヒト血管内皮細胞やヒト膵β細胞の大量製造法
- 2025~2030年頃: 臨床研究の開始
- 2030年頃~2040年頃: 臨床試験の開始、臨床的評価の確立
- 1 型糖尿病根治

## 現在の状況

課題として、血管作製に使用する血管内皮細胞と間葉系幹細胞に対する免疫学的拒絶反応があります。これを最小限にする方法として、免疫適合性の高いヒト iPS 細胞 (HLA ホモストック) を使用した血管内皮細胞や間葉系細胞の作製が考えられます。現在、京都大学の山中伸弥先生が日本人の多くの方に免疫適合性の高い臨床研究用ヒト iPS 細胞株を樹立しており、既に複数の研究機関への配布を開始しています。ヒト iPS 細胞から膵β細胞を作製する技術については、安定的に作製すること、大量に作製することが課題となっています。

## この研究で患者の生活や他の研究にどのような波及効果があるか(期待されるか)

膵島移植の生着率を向上させることにより、インスリン離脱率や長期生着率の改善が期待できます。さらに、ヒト iPS 細胞等を用いてヒト膵島類似組織を工業的に製造できるようになれば、多くの 1 型糖尿病患者様に新たな治療選択肢を提供できる可能性があります。

## 患者・家族、寄付者へのメッセージ

将来的に血管内皮細胞ソースにおける課題などが克服されれば、治療効果に優れた膵島移植が実現できると期待されます。ヒト iPS 細胞の医療応用は、数多くの課題をひとつひとつクリアしながら、着実に前進しています。20 世紀の先進医療開発の成功事例である臓器移植が、臨床的に確立するまでに数十年を要しています。iPS 細胞の臨床応用は、順調に推進されています。早急な成果を求めること無く、一步一步、着実に推進していく所存です。