

ダイレクトリプログラミングによるヒト体細胞からβ細胞(iβC)の高効率作出法(2015年度)

研究代表者 松本 征仁 (埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 講師)

研究のゴール

1 型糖尿病根治

研究の特徴

まだ他の研究では実現していない皮膚細胞・血液細胞や脂肪由来の体細胞からインスリンを分泌する膵β細胞を作製するために、ヒト iPS 細胞から膵β細胞を作製することを指標に、膵β細胞の誘導因子(リプログラミング因子、OKAP 因子)を発見してマウスやヒトのさまざまな体細胞から膵β細胞を作製しています。

研究概要

ダイレクトリプログラミング*によって、ヒト体細胞から膵β細胞または膵島様(iβC)細胞の作製方法の確立を目指します。さらに、作製した膵β細胞や膵島様細胞を糖尿病モデルマウスに移植し、血糖改善等の治療効果の検証も予定しています。これらの技術開発と安全性の評価を行い、新たな細胞治療法の基盤技術の開発への寄与を目指します。

※ダイレクトリプログラミング：幹細胞を経ることなく体細胞から直接に目的とする細胞を作り出すこと。

<研究内容>

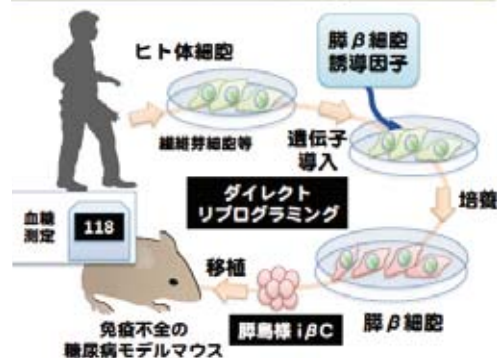
(1) ヒト体細胞から膵β細胞と膵島様(iβC)細胞の作出

マウス由来の体細胞の一つ、マウス胎児繊維芽細胞(MEFs)を用いて、効率良くインスリン産生細胞の作出に成功しています。機能評価の上、これらの技術をヒト体細胞に応用して、ヒト体細胞由来のiβCの作製を目指します。

(2) 糖尿病モデルマウスへのiβCの移植と血糖改善効果の検証

ヒト細胞を移植しても拒絶反応が起こらない免疫不全糖尿病モデルマウスへiβCを移植し、血糖値の改善効果について検証を行います。さらに試験管内と生体内のiβCの腫瘍形成の有無について調べることによって安全性評価の検証を行います。

糖尿病モデルマウスへの膵島様iβC細胞の移植



■これまでの研究結果・成果

- ・この研究で見つけたリプログラミング因子(OKAP)をマウスの繊維芽細胞に導入することで誘導効率が80%に上昇しました。
- ・初期の増殖試験等の安全性の評価を行い、癌化の可能性が低く、従来よりも約半分の期間で作製できることが分かりました。
- ・膵β細胞(インスリン産生細胞)の分化を追跡できるマーカーを2色の蛍光で標識したヒトiPS細胞(hIvNry)を作製しました。
- ・薬剤スクリーニングによりFGFR1阻害剤は膵β細胞の分化誘導を促進することを発見しました(2016年10月Scientific report発表)。
- ・創薬や糖尿病の再生医療の実用化に繋がる可能性が期待されます。

ロードマップ

現在の進捗率 約40%

体細胞(繊維芽細胞やiPS細胞等)からインスリン産生β細胞を作製する

現在 マウス・ヒトのインスリン産生β細胞を作製する

2018年 低血糖に陥らないヒト人工膵島の開発
安全性試験
新薬の開発

1 型糖尿病根治

現在の状況

現在の課題はヒト体細胞から大量に安全な膵β細胞をつくることで、OKAP因子をヒト体細胞へ効率良く導入する方法を開発しています。

さらにインスリン投与による低血糖を回避できるように、グルカゴンを産生するα細胞をつくり、β細胞とα細胞を適切に混ぜて生体内の膵島により近いヒト人工膵島が必要です。

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)

患者さんご自身の皮膚細胞・脂肪細胞の一部を負担のかからない範囲で採取して、試験管の中でOKAP因子を導入することで、早くて効率よく自己のヒト人工膵島を作成することができるので、研究にかかる費用や移植にかかる費用が下がると考えられます。また、新薬の開発速度が上がリ、注射以外の治療法の開発につながります。現在の膵島移植で問題となる免疫拒絶も回避できます。

患者・家族、寄付者へのメッセージ

一日も早くインスリン投与と毎日の血糖管理から解放されるよう、そして私たちの研究の技術や知識がヒト人工膵島を用いた新たな治療法の開発に微力ながら貢献できるよう、皆さんの希望に満ちあふれた笑顔がもっと増えることを夢見ながら日夜研究に勤しんでいます。今後とも研究が結実するように応援頂けたら幸いです。