



糖尿病治療用遺伝子改変ブタの開発2016年度－2018年度)

研究代表者 宮川周士(大阪大学小児成育外科・医局員、日本異種移植研究会・会長)

研究のゴール 1型糖尿病の根治

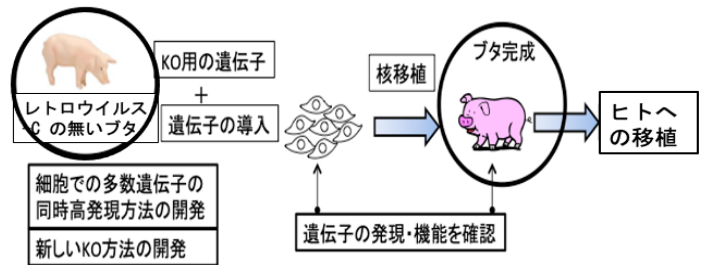
研究の特徴

1型糖尿病根治の手法として膵臓・膵島移植がありますが、ドナー不足や拒絶反応による免疫抑制剤の副作用が問題となっています。そこで、その膵島の材料とするため、最新の遺伝子編集技術を駆使してブタの遺伝子を改変し、拒絶反応が起きにくいブタを作る研究です。実際の移植に使える清潔なブタを使って、拒絶反応を引き起こす原因となるブタの遺伝子を無効化すると同時に、拒絶反応を止めるのに必要な免疫関連のヒトの遺伝子を独自に研究し、導入 *1 する事で、それらヒトの遺伝子をブタで高発現 *2 させる研究です。世界的には既に十分臨床に使える遺伝子改変ブタが出来上がっていますが、まだ薬は多く用いなければなりません。

*1 導入: 遺伝子を入れること *2 発現: 遺伝子の情報をもとにタンパク質を作ること

研究概要

この分野の発展を妨げて来た原因に、ブタ内在性レトロウイルス感染(PERV)が有りましたが、国際学会では、約20年間に及ぶ観察の結果PERV はヒトに感染せず、ほぼ問題なし(これをNULL状態と呼びます)としています。現在はPERV が感染しにくいブタのNULL状態を確認できたことから、このブタに、拒絶反応を引き起こす原因となるブタの α -Gal抗原やH-D抗原の遺伝子のknockout*(KO*: 無効化すること。)を加える方向で計画を進めていました。一方、複数の遺伝子を一度にブタの細胞核へ入れる事が可能になって来ました。各国で研究されている、拒絶反応を止めるのに必要な遺伝子に加えて、更に拒絶反応関連の遺伝子の研究を進め、これらの遺伝子をブタの細胞に導入し、効率的にかつ安定的に高発現した日本独自の異種移植用のブタを作るプロジェクトです。



これまでの研究結果・成果

二つの遺伝子(α -Gal抗原とH-D抗原)のKOに成功しています。また、ブタに発現させる遺伝子に関しては、援助頂いた3年間に新たに3つの重要な分子(CD31, CD200, TIGIT)の基礎研究を進めました。

現在の状況

大阪大学の小児外科・心臓外科・泌尿器科が、循環器センター、明治大学及び摂南大学の農学部とコンソーシアムを作り、異種移植の臨床を目指すことになりました。ただ、残念ながら国への大型資金(0.5～1.2億/年×3、等)の申請は不採択となりました(理由の一つは下記#)。

この中で、私が直接担当するのはブタの遺伝子の設計に関してで、現在まで日本には後継者は見当たりません。関連する重要な分子の機能解析もこれまでここ大阪大学以外ではほとんどされておられません。このままですと、私が辞めた後、最悪今から数年後には、日本はこの分野で完全に取残されます。しかも厳しい規制だけは残ります。

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)

医療用遺伝子改変ブタが出来れば、膵島移植後の免疫抑制剤を減らすことができます。また、免疫隔離膜(膵島を患者の免疫細胞から守る膜)だけでは患者への適用には限界がありますが、この膜の中に遺伝子改変ブタの膵島を入れると、臨床応用可能になります。

患者・家族、寄附者へのメッセージ

異種移植の基礎的研究は一時日本がリードもしていました。今は、海外(米・独・中)の潤沢な資金に支えられた研究で、特にin vivo実験(動物を用いた試験)では決定的な差がついております。又、2年前より米国で臨床(患者への適用)が始まりました。

異種移植の臨床応用には厚生労働省の許可が必要ですが、今年出る「指針」では、前回より強く規制されている様で、大型資金要請にも「未知の感染因子を検出可能な試験の実施」#が求められています。これは言葉通りだと「未知」ですから検出は実際にはほぼ不可能です。今後アジアを含む各国で通常の治療として定着した後に、日本でも許可が降りる事になるかと危惧しております。その頃には海外のブタを使う事になるかもしれません。

患者・家族・日本IDDMネットワークの方から政府への働きかけをお願いします。

私は非力ながらボランティアで大学院の学生と、もう少しブタ設計に関わり、免疫分子の基礎研究を続けるつもりです。どうも有難うございました。

ロードマップ

現在の進捗率
60%

