

iPS腸管(iGut)を用いた膵臓(iPanc)の臓器分化誘導法の開発(2014年度、2015年度)

研究代表者 山田 高嗣 (奈良県立医科大学 消化器・総合外科 講師)

研究のゴール

1 型糖尿病根治

研究の特徴

私たちはこれまで三次元立体培養（懸垂培養）という特殊な方法で、マウス ES 細胞や iPS 細胞から腸管のすべての細胞から構成される「動く（蠕動運動する）腸管（iGut）」を立体臓器としてつくることに成功しました。そこで本研究では、胎生期に膵臓が腸管（前腸）から発生することに注目して、iPS 腸管（iGut）から膵島を含む膵臓（iPanc）を臓器として作ることを目指しています。

研究概要

『膵島』は、グルカゴン（血糖を上げるホルモン）を産生する α 細胞、インスリン（血糖を下げるホルモン）を産生する β 細胞などの複数の細胞で構成され、これらの内分泌細胞の協調作用によって血糖の調節に重要な働きを果たしています。再生医療のめざましい進歩により、ES 細胞や iPS 細胞からインスリンを産生する β 細胞ができたという報告はいくつもありますが、『膵島』ができたという報告はありません。私たちはこれまで、三次元立体培養（懸垂培養）を用いて、ES 細胞や iPS 細胞から腸管に特異的な全ての細胞で構成される「動く（蠕動運動する）腸管（iGut）」を臓器として培養皿上でつくることに成功しました。そこで本研究では、胎生期に膵臓が腸管（前腸）から発生することに注目して、iPS 腸管（iGut）から膵島を含む膵臓（iPanc）を臓器として培養皿上でつくることを目指します。



iPS腸管(iGut)

<研究内容>

(1) マウス iPS 細胞の樹立

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) iPS 細胞から iGut を作製

私たちが開発した腸管作製技術を用いて、iPS 細胞から iGut を作製します。

3) iGut から iPanc を作製

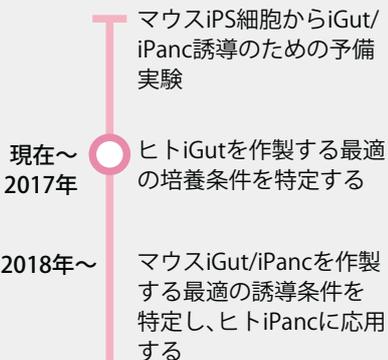
膵臓の発生・分化に関わる増殖因子を添加して、iGut から iPanc を作製します。MIP-GFP 遺伝子改変マウスの iPS 細胞を用いているので、インスリン遺伝子が活性化すると GFP 陽性となり緑色に蛍光発色することで、 β 細胞への分化を容易に確認できます。これらの iPanc を糖尿病モデルマウスに移植して治療効果を検討します。

■これまでの研究結果・成果

マウス iPS 細胞や ES 細胞を用いた予備実験で、iGut に隣接して膵臓様組織ができることがわかりましたが、本研究ではヒト iPS 細胞から iGut を経て最終的にヒト iPanc をつくることが目標です。そこで、今年度は、ヒト iPS 細胞を用いてヒト iGut/iPanc をつくることに挑戦しました。マウス iGut と同じ条件では、構造的には腸管であっても、機能的な iGut はなかなかできません。そこで、培養方法を改良したところ、ヒト iPS 細胞由来の胚様体（再生臓器の素）を安定して大量につくることができ、今後の iGut や iPanc をつくるうえで大きな一歩であると考えます。

ロードマップ

現在の進捗率 約30%



現在の状況

現在の課題は、マウス iGut のときと同様に、まずヒト iPS 細胞から効率よくヒト iGut をつくることです。ヒト iGut をつくるのに最適な培養条件や環境を見つけて、最終的に移植可能なヒト iPanc をつくることで、臨床応用に近づけると考えます。

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)

糖尿病の患者さんの皮膚の細胞から作った iPS 細胞を用いて、培養皿上で iPanc をつくって移植できれば、免疫拒絶反応が起こらないことから、本研究が糖尿病に対する新たな臓器再生・移植医療として発展できるものと考えます。

患者・家族、寄付者へのメッセージ

マウスとヒトの iPS 細胞では、培養や誘導方法が大きく異なることがわかりましたが、様々な角度から検証し、条件や環境を変えることにより、ヒト iPanc をつくることを目指して本研究を継続・展開していきたいと考えています。