

# 糖尿病治療用遺伝子改変ブタの開発(2016年度、2017年度)

研究代表者 宮川周士 (大阪大学小児成育外科臓器移植学 准教授)

**研究のゴール：** 1型糖尿病の根治

## 研究の特徴：

臨床で使える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造し、拒絶反応が起きにくいブタを作ります。そのため臨床に使える清潔かつブタ内在性レトロウイルス(PERV)が問題とならないブタを使って、拒絶反応を引き起こす原因となる $\alpha$ Gal抗原とH-D抗原の遺伝子を潰すと同時に、ヒト補体制御因子を中心に、拒絶反応を止めるのに必要な分子の遺伝子を出来るだけたくさん一塊として導入し、高発現させることです。

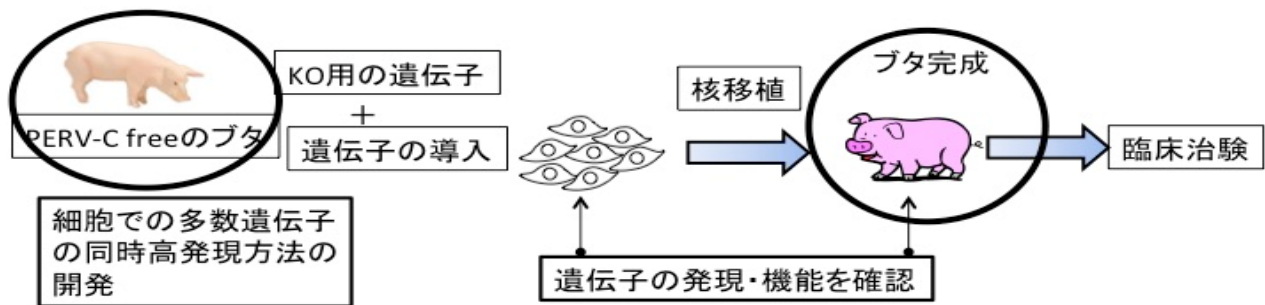
## 研究概要：

この分野の発展を妨げて来た原因に、PERVの問題が有りました。20年の観察の後、現在では、国際学会はPERVはほぼ問題なしとしています。しかし、日本では一昨年に厚生省が異種移植のガイドラインを刷新し、PERVが問題にならないブタを使うことを規定しています。従って、PERVが問題になりにくいブタを使って、二つの遺伝子のknockout(KO)からやり直す方向で計画を立て直しております。

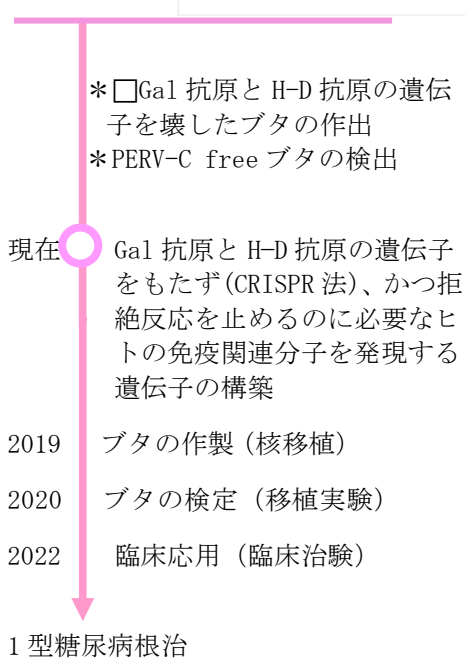
ブタに入れる分子は、既に過去に研究した、いくつかの分子を機能部分だけハイブリッド化したものを中心にアレンジしていきます。また新しい方法で、いくつかの分子を並べて一度に入れる事が可能になっています。従って、いろんな分子をハイブリッド化して、かつできるだけ多くのヒトの分子を安定的に発現したブタを作り上げます。

## これまでの研究結果・成果：

既に新しい技術で二つの遺伝子のknockout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多くのものについて基礎研究を過去30年に渡って行なっております。



ロードマップ 現在の進捗率 35%



## 現在の状況

PERV-A及びBは全てのブタが保有していますが、PERV-Cに関しては保有しないブタが存在します。また、このPERV-Cが感染性の強弱と関連するとされているため、このPERV-C freeのブタを見つけた。このブタの細胞を使って、新しい方法で2つの遺伝子をKOするべくCRISPR遺伝子を用意し、また既に導入する5-6個の遺伝子に関しても準備しています。

## 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)

臨床で使える医療用ブタが出来れば、膵島移植後の免疫抑制剤を減らすことができます。また、他のチームが開発中の免疫隔離膜の中にこのブタから取れた膵島を入れると、より長く機能する様になります。

## 患者・家族、寄附者へのメッセージ

異種移植の臨床応用をテーマに30年前から始めた研究の一環です。20年前よりバイオ人工膵島の開発を主眼とし、遺伝子改変ブタを作成しております。日本ではこのテーマの研究を続けているのは我々のチームだけです。このようなブタ作りは、本来は諸外国と同じく国家プロジェクトとして遂行すべきですが、我が国では援助が乏しい為、寄附者の方々の御厚意にお願いする事になりました。今後PERV感染の問題の無いブタを使い急ぎ遺伝子改変をやり直す事になります。なにとぞ宜敷くお願い致します。