

糖尿病治療用遺伝子改変ブタの開発(2016年度、2017年度、2018年度)

研究代表者 宮川 周士 (大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科医局員)

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使用が課題となっています。そこで、移植に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変し、拒絶反応が起きにくいブタを作る研究です。つまり、実際の移植に使える清潔かつブタ内在性レトロウイルス (PERV) が感染しにくいブタを使って、拒絶反応を引き起こす原因となる α 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、高発現させる研究です。

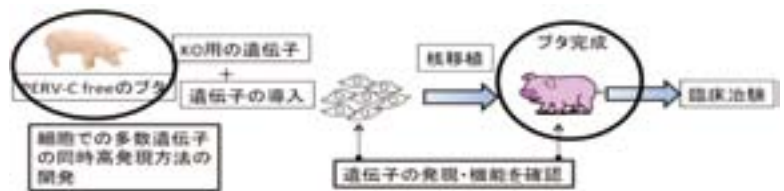
研究概要

この分野の発展を妨げて来た原因に、PERV がヒトに感染する可能性があるという問題が有りました。現在国際学会では、PERV は、約 20 年間の観察の結果ヒトに感染せず、ほぼ問題なしとしています。しかし、日本では 3 年前に厚生労働省が異種移植のガイドラインを刷新し、PERV が感染しにくいブタを使うことを規定しています。従って、PERV が感染しにくいブタを使って、新しく開発中の独自の方法で拒絶反応を引き起こす原因となる α Gal 抗原と H-D 抗原の遺伝子の knockout* (KO*: 無効化すること。) からやり直す方向で計画を立て直しています。

ブタに入れる拒絶反応を止めるのに必要な分子の遺伝子は、既に研究した、いくつかの遺伝子を機能部分だけ組み合わせる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います。従って、いろんな遺伝子を組み合わせる効率的に、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

既に今までの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。



現在の状況

PERV が感染しにくいブタの細胞を使って、二つの遺伝子を KO するべく CRISPR/Cas9 遺伝子を用意していましたが、米国の特許の問題からこれを使わず、新しく開発中の別の CRISPR 法で KO を試みる研究を進めております。2 種類のみならず KO の候補も広げております。また既に遺伝子導入する 5~6 個の遺伝子につい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)

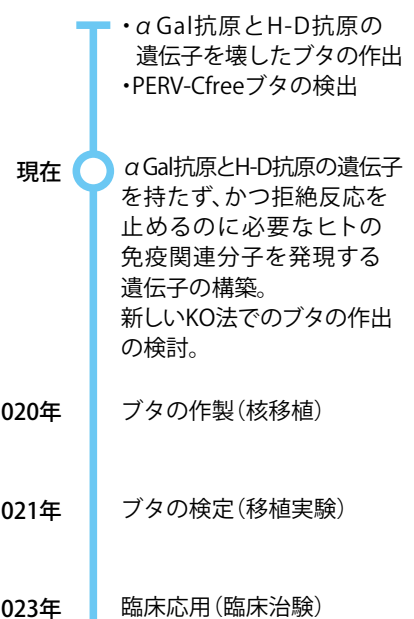
臨床で使える医療用ブタが出来れば、膵島移植後の免疫抑制剤を減らすことができます。また、他のチームが開発中の免疫隔離膜の中にこのブタから取れた膵島を入れると、より長く機能するようになります。

患者・家族、寄付者へのメッセージ

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、寄付者の方々の御厚意にお願いする事になりました。今後 PERV 感染の極めて少ないブタを使い、特許のかからない方法で、遺伝子改変をやり直す事になります。なにとぞよろしくお願いいたします。

ロードマップ

現在の進捗率
約40%



1型糖尿病の根治