

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

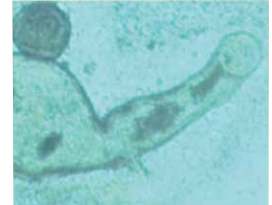
研究のゴール 1 型糖尿病根治

研究の特徴

母体の中で体が作り上げられていく際、膵臓は腸管（前腸）から発生します。そこに着目し、三次元立体培養（懸垂培養）という特殊な方法を用いて、iPS 細胞から人工腸管（iGut）をつくり、さらにそこから人工膵臓（iPanc）を作ることを目指します。

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着目して、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) MIP-GFP マウス由来の iPS 細胞の作製

インスリン産生細胞がグリーンに（GFP）蛍光発色する遺伝子改変マウス（MIP-GFP マウス）から iPS 細胞を作製します。

2) MIP-GFP マウス由来の 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。遺伝子を改変したマウスの 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 細胞になったこと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

インスリン産生細胞がグリーンに蛍光発色する遺伝子改変マウス（MIP-GFP マウス）から iPS 細胞を作製し、インスリン遺伝子が活性化すると緑色に蛍光発色する特殊なマウスから MEF（マウス胎仔線維芽細胞）を作製し、さらにその MEF からマウス iPS 細胞を作製しました。iPS 細胞を用いて人工腸管（iGut）および人工膵臓（iPanc）に分化誘導する研究において、このマウス由来の iPS 細胞を用いれば、インスリン産生細胞への分化誘導が起こっているかどうか、起こっているとすればどれくらいの確率で、どの場所に起こっているのかなどが、容易にわかるようになるものと考えられます。

現在の状況 患者・家族、寄付者へのメッセージ

インスリン遺伝子が活性化すると緑色に蛍光発色する特殊なマウスから iPS 細胞を作製することに成功し、このマウス iPS 細胞を用いて人工腸管（iGut）および人工膵臓（iPanc）に分化誘導させる基礎研究を行う予定でしたが、2017年7月より奈良県立医科大学消化器外科科学教室から関連病院に異動となり、現在は肝臓・胆のう・膵臓（肝胆膵）外科医として地域医療のために臨床外科診療を行っております。

今後、大学・研究機関で研究する機会がありましたら、本研究を引き続き継続的に進めたいと考えています。

これまでの私の研究成果が今後の糖尿病治療に役立つことを心より願っております。糖尿病が根治できる日が必ず来ることを心から信じています。

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)

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。

ロードマップ

現在の進捗率
約30%

マウス iPS 細胞から iGut/iPanc 誘導のための予備実験

2017年 ヒト iGut を作製する最適の培養条件を特定する

2018年 ~ マウス iGut/iPanc を作製する最適の誘導条件を特定し、ヒト iPanc に応用する

異動のため中断

1 型糖尿病根治