



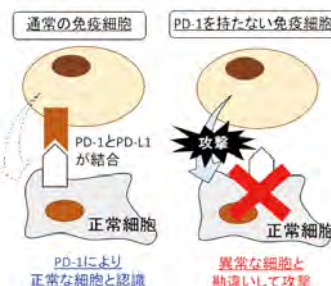
ゲノム編集技術を用いた自己免疫機能の改変による自然発症 1型糖尿病モデルブタの開発(2018年度～)

研究代表者 谷原 史倫 (自治医科大学医学部先端医療技術開発センター動物資源ラボラトリー 准教授)

研究のゴール 1型糖尿病の根治

研究の特徴

本研究は、最新の遺伝子改変技術を用いて1型糖尿病を発症するモデルブタの作製を行います。ブタは生理学的、解剖学的に人間に近く、人の1型糖尿病の発症メカニズムに近い糖尿病モデルブタを作製することができれば、試験研究の幅が広がり、1型糖尿病の克服に貢献できると期待されます。



研究概要

1型糖尿病は体内の免疫機能の勘違いにより、自分自身の膵臓β細胞が攻撃されてしまう自己免疫疾患であるといわれています。本来細胞の表面には、この勘違いが起これないように、自分自身を認識するためのPD-1というタンパク質があります。免疫細胞のPD-1は、他の細胞がもつPD-L1と結合するとその細胞へは攻撃を行いません。この研究では、ゲノム編集技術という狙った遺伝子を効率よく改変する技術を用いて、PD-1およびPD-L1を持たないため自分自身の細胞を攻撃してしまい、1型糖尿病を発症するモデルブタを作製することを目指します。方法としては、これまでに私たちの研究グループが開発した、電気によってゲノム編集を起こす物質をブタの受精卵の中に導入する方法を使い、PD-1およびPD-L1タンパク質をつくるのに必要な遺伝子を働かなくします。

これまでの研究結果・成果

ブタの受精卵で効率よくPD-1遺伝子を改変できるガイドRNA（今回使用するゲノム編集技術であるCRISPR/Cas9システムで、標的となる遺伝子を認識するための道しるべとなる物質）を決定しました。そのガイドRNAを用いて作製した遺伝子を改変した胚（分裂した受精卵）を代理母ブタへ胚移植し、子ブタが生まれました。生まれた子豚は1頭だけですがPD-1遺伝子がうまく改変できており、PD-1遺伝子の改変の影響を調べることができました。また、これまでに効率よくPD-L1遺伝子を改変できるガイドRNAについても作製を完了しています。

現在の状況

生まれた子豚について糖尿病の発症などに注目しながら経過観察と解析を進めたところ、関節炎など自己免疫疾患が疑われる症状が観察されました。PD-1遺伝子だけの改変では不十分であることが見えてきましたので、現在、PD-1遺伝子とPD-L1遺伝子を同時に改変するなどの工夫をして、1型糖尿病のモデルブタの作出に取り組んでいます。

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)

近年、移植医療をはじめとして画期的な治療法やデバイスが次々と考案されています。近い将来そういった治療法を患者の皆様へお届けする上で、治療効果や安全性など、大動物モデルから得られる知見はますます重要になってくると考えています。本研究で作製を行う1型糖尿病モデルブタは、多様な1型糖尿病治療研究に貢献できると考えています。

患者・家族、寄付者へのメッセージ

本研究は1型糖尿病の治療法開発研究に用いるモデル動物の作出を目指していますので、回り道のように感じられる方もいらっしゃるかもしれませんが、本研究が1型糖尿病の克服に少しでも貢献できるよう、研究を進めてまいります。

大動物であるブタを扱いますので、どうしても多大なコストがかかってしまうのですが、皆様よりいただいたご支援により研究を開始することができました。この場をお借りして、厚く御礼申し上げます。

ロードマップ

現在の進捗率
約40%

- 2018年 ①ブタの体外受精卵を用いた、効率のよいPD-1遺伝子改変条件の検討
- 2019年 ②PD-1遺伝子改変ブタの作製
- 現在 ③PD-1およびPD-L1同時改変ブタの作製
- 2023年 ④モデルブタのミニブタ化
⑤治験への活用

1型糖尿病の根治

● 谷原史倫先生プロフィール 【①座右の銘 ②趣味 ③特技 ④尊敬する人 ⑤好きな食べ物】

①努力に勝る才能なし ②テレビゲーム全般、漫画 ③耳が動かせる ④キン肉マン ⑤餃子、桃