更新：2024年6月

1型糖尿病に対する根治治療としての自己由来脂肪幹細胞から作成した insulin producing cell 自家移植法臨床応用に関する研究開発

研究代表者 **池本哲也**（徳島大学病院 安全管理部 教授）

研究のゴール

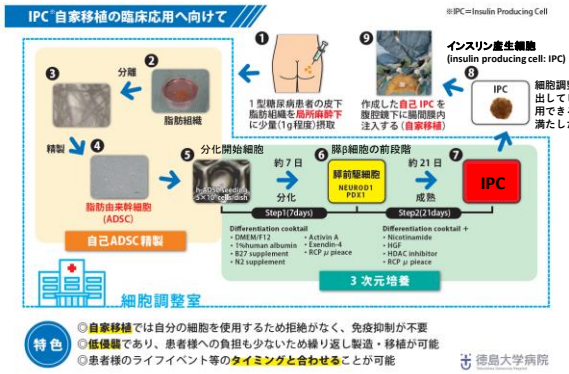
1型糖尿病の根治

研究の特徴

自己脂肪組織から作成したインスリン産生細胞（IPC）の自家移植（自身の細胞を移植すること）による1型糖尿病の根治的治療法の確立を目指します。移植するのは自らの細胞ですので、拒絶がなく、免疫抑制剤も必要ありません。また、繰り返し移植も可能です。

研究概要

自らの脂肪組織（局所麻酔で採取）から脂肪由来幹細胞（脂肪から作られた、どんな細胞にもなれる細胞）を分離・精製し、我々の開発した方法（他動物由来成分不含有3次元培養法※1）で血糖に応じたインスリンを産生する「インスリン産生細胞（IPC）」へ分化誘導※2を行います。再生医療研究においてよく行われる遺伝子操作・改変を伴わないのも特色で、予期しない形質転換※3・発がん性も低く、iPS細胞※4やES細胞※5由来のものより安全と考えられます。自己細胞を用いた自家移植ですので、一般的移植と比べれば理論上拒絶を受けず、術後の免疫抑制も不要です。



※1 3次元培養：細胞をより生体内に近い3次元的な状態で培養する方法
※2 分化誘導：幹細胞に刺激を与え、異なる細胞に変化（分化）させること
※3 形質転換：遺伝的な形と性質が変わること
※4 iPS細胞：ヒトの体細胞にいくつかの遺伝子を導入し、培養することによって人工的に得られる、あらゆる細胞に分化する能力を持った細胞
※5 ES細胞：ヒトの受精卵から作成され、あらゆる細胞に分化する能力を持った細胞

これまでの研究結果 ・ 成果

我々はこれまでに、脂肪由来幹細胞を用いた移植研究を多数行ってきましたが、脂肪由来幹細胞からの極めて複雑な IPC 誘導を簡便な2段階に変え、培養期間の劇的短縮に成功しました。臨床応用を容易にするために、この方法を更に他動物由来成分なしの方法とし3次元培養を行ったところ、糖応答能（糖濃度に対するインスリン分泌反応）の極めて優れたIPCを更に短期間で得ることに成功しました（サイエンティフィック・レポート2019年7月24日掲載）。このIPCは実際のヒト皮下脂肪から作製可能であり、IPC一回移植によって、糖尿病マウスの高血糖が正常化、移植後180日まで維持されることを証明しています（サイエンティフィック・レポート 2019年9月13日掲載）。移植に最も適切な時期を評価する方法も明らかとし（サイエンティフィック・レポート 2019年12月10日掲載）、最適な移植IPCも確定しました。この一連の戦略は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「令和2年度橋渡し戦略的推進プログラム（シーズB）」に採択され、引き続き、「令和4年度再生医療実用化事業」に採択されました。

現在の状況

我々の方法で作成されたIPCは、一回の腸間膜（おなかの中の膜の一部）内移植で、糖尿病マウスの高血糖状態を正常化し、その効果は少なくとも移植後220日まで維持されることが分かりました。現在は腸間膜内に移植を行っていますが、更に体への影響が少ない部位への移植を目指した実験を行い、更に小動物を使った非臨床PoC（理論的にヒトに投与が可能である根拠）を取得しました。なお、大動物実験（徳島大学・石井農場でのマイクロミニブタへの移植試験）による安全性および有効性を証明中です。PMDAとの医師主導治験プロトコル相談（方法の確定）は終了しており、2024年度中の医師主導治験（人を対象にした治療法の有効性・安全性を調べる研究）の届け出（開始の告知）を目指し、徳島大学病院倫理委員会への提出準備中です。

※ PMDA: 医薬品医療機器総合機構。研究の臨床応用における規制官庁。

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）

これまでの膵島移植と同等か、それ以上の効果を持つことが証明されれば、移植に当たって「体への負担が少ない」自家移植なので「拒絶がなく、免疫抑制が不要」「少量の脂肪から繰り返し作成と移植が可能」「患者さんのタイミングに合わせた移植が可能」などの利点が多く、有効性が実証されれば1型糖尿病の根治的な治療戦略となりうる可能性を秘めています。

患者・家族、寄付者へのメッセージ

第13回1型糖尿病研究基金による研究助成課題に選定頂きまして厚く御礼申し上げます。当研究を通して、同僚・所属機関の協力のもと、外科医の視点から「患者さんに優しい」細胞移植の実現が目前に迫って参りました。本治療法の樹立を目指し今後も全力で研究に取り組んで参ります。

ロードマップ

現在の進捗率
約85%

- 2018年 ・IPC誘導2-step protocol 確立通常平面培養）
- 2019年 ・2-step protocolの改変（3次元培養・他動物由来成分不含有）
- 2020年 ・移植に適した部位の決定（腸間膜内投与）
- 2021年 ・試験の詳細決定（毒性・造腫瘍性（がん化のリスクを測る）試験）
- 2022年 ・非臨床PoCを示す試験結果が得られた
- 2023年 ・大動物実験（ブタ）・PMDAによる医師主導治験（Phase Ⅰ/Ⅱa）の決定
- 2024年～ ・治験届の提出 ・患者の登録開始
- 2027年 新たな1型糖尿病根治的治療法樹立（医師主導治験としてより多くの人数の試験へ）
- 2030年 IPCの自家移植が標準的医療（現在利用できる「最良の治療」であることが示され、多くの患者に行われることが推奨される治療）となることを目指す

● **池本哲也先生プロフィール** 【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敢えて挑戦する者が勝つ ②海釣り③いわゆるショートスリーパーです ④アンブロワーズ・パレ（優しい外科医） ⑤かつ丼