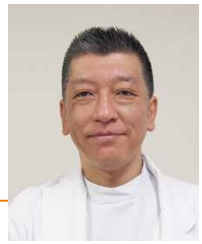
更新：2022年12月



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 消化器・移植外科 特任教授）

研究のゴール

1 型糖尿病の根治

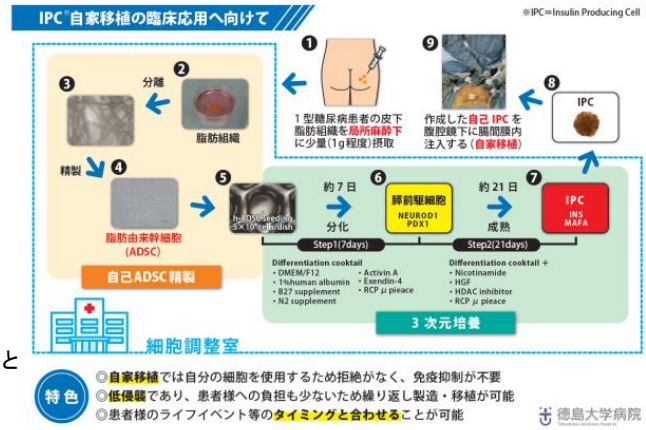
研究の特徴

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細胞やES細胞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



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（国際的科学雑誌「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（腹膜前脂肪組織内や筋肉内）を目指した実験を行い、更に小動物を使った移植実験による毒性試験および造腫瘍試験（安全性の確認と、妙な腫瘍にならないかどうか観察）および大動物実験（徳島大学・石井農場での免疫抑制下マイクロミニブタへの移植試験）による有効性を証明中です。来年度中の医師主導治験の届け出を目指します（もともと自分の細胞ですので、他者からの移植よりハードルは低いです）。

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）

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

この度は、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」細胞移植の現実化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70%

- 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
- 2021年 ・試験の詳細決定（毒性・造腫瘍性試験）
- 2022年 ・試験結果（非臨床PoC)の取得（信頼性保証下）
- 現在 ・大動物実験（ブタ）
- 2023年～ ・医師主導治験（Phase I/II）の決定 ・治験届の提出 ・患者集積開始

新たな1型糖尿病根治的治療法確立

池本哲也先生プロフィール 【❶座右の銘 ❷趣味 ❸特技 ❹尊敬する人 ❺好きな食べ物】

❶敢えて挑戦する者が勝つ ❷大型バイク ❸いわゆるショートスリーパーです ❹アンブロワーズ・パレ（優しい外科医） ❺かつ丼