



Diabetes Cureに向けたβ細胞新生の効率化および低侵襲化

研究代表者 宮塚 健 (北里大学医学部 内分泌代謝内科学 教授)

研究のゴール 1型糖尿病の根治

研究の特徴

1型糖尿病患者の膵臓ではインスリンをつくるβ細胞の数が著しく減少しています。一方、同じく膵臓にあるα細胞の数は保持されています。このα細胞の特性を変えながらインスリンをつくるβ細胞へと変貌させることにより、1型糖尿病の根治を目指します。

研究概要

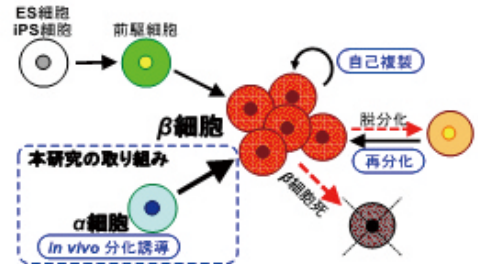
マウスを用いたこれまでの研究で、膵α細胞に転写因子Pdx1(β細胞分化に不可欠な遺伝子)を導入することにより、α細胞からβ細胞をつくることに成功しましたが、その数は十分ではありませんでした。本プロジェクトでは、低分子化合物を用いてα細胞の特性を変化させながら、効率的なβ細胞作製法を開発します。

マウスにおいてはさまざまな遺伝子操作が可能ですが、臨床応用を実現する場合には安全性の高い方法を確立する必要があります。今回はアデノ随伴ウイルス(AAV)を用いて遺伝子導入を行います。AAVは安全性の高い“遺伝子の運び屋”として注目されており、糖尿病以外の疾患に対する遺伝子治療においても実用化に向けた治験が進められています。マウスにおいて、AAVを用いて遺伝子を導入し、簡便で、効率的、かつ安全性の高い手法でβ細胞をつくることができれば、1型糖尿病患者の根治を可能にする新たな治療法開発に繋がります。

これまでの研究結果・成果

転写因子Pdx1をα細胞に導入するための遺伝子改変マウスを作製し、α細胞からβ細胞をつくることに成功しました。このマウスのα細胞にのみ転写因子Stat3(様々な細胞の分化を制御する遺伝子)を欠失させるとβ細胞新生効率(α細胞からβ細胞へ変化した割合)が上昇しました。

β細胞死を誘導した糖尿病マウスのα細胞にPdx1を発現させ、さらにグルカゴン受容体拮抗薬を投与すると、β細胞新生効率が著しく上昇し、糖尿病マウスの高血糖を是正することに成功しました。さらに安全な再生医療実現に向けて、AAVを用いてPdx1を導入すると、α細胞の一部がインスリンをつくるようになりました。



【図】膵β細胞再生医療の実現に向けて

糖尿病患者の膵臓では、インスリン産生細胞=β細胞の数が減少～廃絶している。失われたβ細胞を補充するため、β細胞以外の細胞からβ細胞に似た細胞を作り、糖尿病の根治を目指すβ細胞再生医療が注目されている。本研究では生体内(in vivo)でグルカゴン産生細胞=α細胞からβ細胞への分化誘導を目指す。

脱分化：β細胞が未熟な状態に変化すること
再分化：再びβ細胞に戻ることに

現在の状況

ヒトやマウスのα細胞に複数の遺伝子を導入することでβ細胞への分化を誘導できることが分かってきましたが、β細胞新生効率は高くありません。

また複数の遺伝子を導入するという煩雑な操作を必要とします。このため、導入する遺伝子の数を減らしながら、高い効率でβ細胞を誘導する方法を開発しています。

α細胞からつくられたβ細胞が患者本人のリンパ球により再び破壊される可能性があるため、それを回避する方法を開発する必要があります。我々もそのような研究に着手しています。

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)

1型糖尿病患者の膵臓に内在するα細胞を標的としてβ細胞をつくることができれば、ドナーからの移植を必要としないため、簡便であり、かつ医療費を低く抑えることも期待できます。また移植された膵細胞に対する免疫拒絶反応のリスクもありません。

患者・家族、寄付者へのメッセージ

私たちのプロジェクトをご支援いただき誠にありがとうございます。今回のβ細胞再生医療を早期に1型糖尿病患者にお届けできるよう、全メンバーが一丸となって研究に邁進いたします。

ロードマップ

現在の進捗率
約25%

- 2018年 α細胞からβ細胞への分化を誘導するマウスの作製
- 2022年 α細胞からより多くのβ細胞をつくる方法を開発
AAVを用いた簡便かつ安全性の高い遺伝子導入法の開始
糖尿病モデルマウス用いたα細胞から変化したβ細胞の機能評価
- 現在 α細胞由来のβ細胞と、元々存在するβ細胞との比較
β細胞新生効率のさらなる向上
- 2030年 AAVを用いた臨床試験
- 2035年 AAVを用いたβ細胞再生医療の実用化

1型糖尿病根治

● 宮塚 健 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 人間万事塞翁が馬 ② 自転車 ③ 免疫組織染色 ④ 留学時代のボス ⑤ 蕎麦