更新：2024年10月

Diabetes Cureに向けたβ細胞新生の効率化および低侵襲化（2021年度～）

研究代表者　宮塚 健　北里大学医学部　内分泌代謝内科学　主任教授

研究のゴール

1 型糖尿病の根治

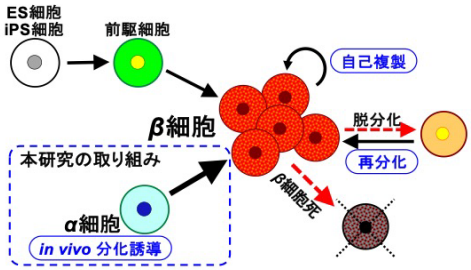
研究の特徴

1 型糖尿病患者の膵島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、同じく膵島にあるα細胞（＝グルカゴン（血糖値を上げる作用のある膵臓内のホルモン）産生細胞）の数は保持されています。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、α細胞に転写因子 Pdx1（β細胞分化に必須の遺伝子）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細胞をβ細胞へ変化させながら、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、1 型糖尿病の根治を実現するため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利用されています。マウスにおいて、AAV を用いて遺伝子導入し、簡便で、効率的、かつ安全性の高い手法でα細胞から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。



【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

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細胞の転写因子 Stat3（様々な細胞の分化を制御する遺伝子）のはたらきを抑えると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（グルカゴンの機能を抑える薬）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。 またインスリンを分泌する機能も回復していました。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。

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と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でした。

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ており、それらの課題に対して本研究ではたった 1 つの転写因子 Pdx1 を導入するだけで、高い効率でβ細胞を誘導することに成功しています。

さらにα細胞からつくられたβ細胞が患者本人のリンパ球（白血球の一種で免疫にかかわる細胞）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。我々はそのような研究にも着手しています。

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。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、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28%

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
2023年	AAVを用いた簡便かつ安全性の高い遺伝子導入法の開始
2024年	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
2028年	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
2038年	AAVを用いた遺伝子導入後の長期的安全性の検証
2040年	1型糖尿病根治

● 宮塚 健 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人間万事塞翁が馬 ❷自転車 ❸免疫組織染色 ❹留学時代のボス ❺蕎麦