



# 糖尿病治療用遺伝子改変ブタの開発(2016年度～2018年度)

研究代表者 宮川 周士 (大阪大学大学院医学系研究科小児成育外科医局員)

## 研究のゴール 1型糖尿病の根治

### 研究の特徴

1型糖尿病根治の手法として膵臓・膵島移植がありますが、ドナー不足や拒絶反応による免疫抑制剤の副作用が問題となっています。そこで、その膵島の材料とするため、最新の遺伝子編集技術を駆使してブタの遺伝子を改変し、拒絶反応が起きにくいブタを作る研究です。実際の移植に使える清潔なブタを使って、拒絶反応を引き起こす原因となるブタの遺伝子を無効化すると同時に、拒絶反応を止めるのに必要な免疫関連のヒトの遺伝子を独自に研究し、日本独自の技術でブタに導入<sup>\*1</sup>し、それらを高発現<sup>\*2</sup>させる研究です。世界的には既に十分臨床に使える遺伝子改変ブタが出来上がっていますが、まだ薬は多くいるようです。

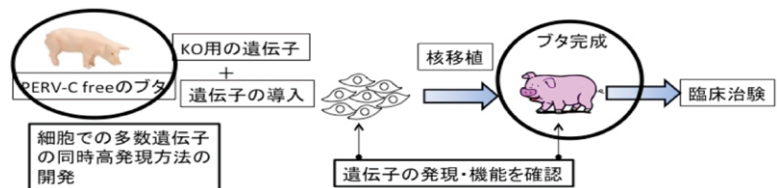
\*1 導入：遺伝子を入れること \*2 発現：遺伝子の情報をもとにタンパク質をつくること

### 研究概要

この分野の発展を妨げて来た原因に、ブタ内在性レトロウイルス感染 (PERV) が有りましたが、国際学会では、約20年間の観察の結果 PERVはヒトに感染せず、ほぼ問題なしとしています。現在は PERVが感染しにくいブタができたことから、このブタを使って、拒絶反応を引き起こす原因となるブタの $\alpha$ -Gal抗原やH-D抗原の遺伝子のknockout (KO：無効化すること。)をやり直す方向で計画を進めています。一方、複数の遺伝子を一度にブタの細胞核へ入れる事が可能になって来ています。各国で研究されている、拒絶反応を止めるのに必要な遺伝子に加えて、更に拒絶反応関連のヒトの遺伝子の研究を進め、これらの遺伝子をブタの細胞に導入し、効率的にかつ安定的に高発現した日本独自のブタを作り上げます。

### これまでの研究結果・成果

二つの遺伝子 ( $\alpha$ -Gal抗原とH-D抗原)のKOに成功しています。また、ブタに発現させる遺伝子に関しては、援助頂いた3年間にも新たに3つの重要な分子 (CD31, CD200, TIGIT)の基礎研究が終わりました。



### 現在の状況

PERVが感染しにくいブタの細胞を使って、二つの遺伝子をKOするべく、新しく日本で開発中の別の技術でKOを試みる研究を進めております。KOする遺伝子は2種類のみではなく候補を広げております。また遺伝子導入する10個程度の遺伝子に関しても既に準備が終わりましたが、上記のごとく新たに3つ、更に数個の、他国では見落とされている重要な免疫系の制御遺伝子を研究しております。

### 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)

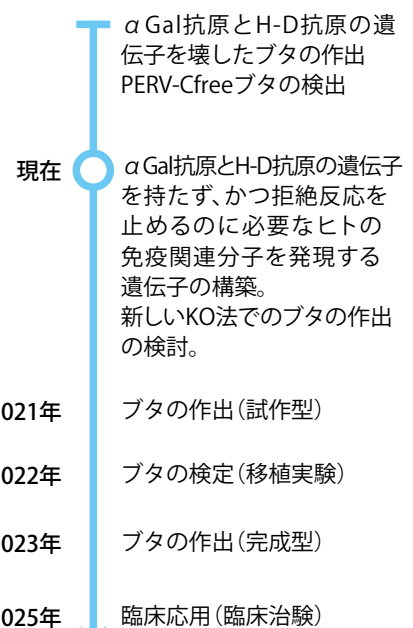
臨床で使える医療用ブタが出来れば、膵島移植後の免疫抑制剤を減らすことができます。また、他のチームが開発中の免疫隔離膜の中にこのブタから取れた膵島を入れると、より長く機能するようになります。

### 患者・家族、寄付者へのメッセージ

異種移植の臨床応用をテーマに20年前よりバイオ人工膵島の開発を主眼とし、遺伝子改変ブタを作成しております。日本ではこの開発研究を続けているのは我々だけです。このようなブタ作りは、本来は諸外国と同じく国家プロジェクトとして遂行すべきですが、我が国では援助が乏しい為、この3年間は寄附者の方々の御厚意を頂きました。どうもありがとうございました。この3年間で新しいブタ作りはかなり進み、来年には(日本独自の技術・研究による)新型のブタ(試作品)ができると思います。また更に向上したブタを作り出すために、非力ですが今後もボランティアで研究活動が続けるつもりであります。

### ロードマップ

現在の進捗率  
約50%



### 1型糖尿病の根治

### ● 宮川 周士 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不如人和 ②飲酒 ③スキー ④石原莞爾、ハンニバルバルカ ⑤うどん好き