



リプログラミング化技術を応用した 膵島移植におけるマテリアルリサイクル技術の確立

研究代表者 今村 一步（長崎大学大学院 移植・消化器外科学 助教）

研究のゴール 1型糖尿病の治療（根治）法開発

研究の特徴

膵島分離において得られる細胞は、移植に用いられる膵島細胞（インスリン、グルカゴンといったホルモンを分泌する細胞）と、破棄される膵外分泌細胞（アミラーゼなどの消化酵素を十二指腸に分泌する細胞）の二つに大きく分けられます。従来は破棄される膵外分泌細胞を利用し、近年新たな細胞の作製・保存法として期待されている「ケミカルリプログラミング化」を応用し、膵β細胞の作製を試みます。これまで一人のドナーから一人の患者さんにしか移植ができませんでしたが、一人のドナーから複数回の移植ができる量の細胞の作製技術の確立を目指します。

研究概要

1型糖尿病に対する膵島移植では、数年たつと移植した膵島細胞が減少してしまいます。そのためインスリン注射の要らない生活を続けるには複数回の移植を必要とします。しかし現在の日本では臓器提供者数が諸外国と比較すると格段に少ないことから、複数回移植の機会を得ることは困難です。

近年、“低分子化合物”という化合物とこれ以上分裂しない細胞と一緒に混ぜて培養すると、分裂する前の段階の細胞へと細胞が誘導される「ケミカルリプログラミング化」という技術が報告され、新たな細胞の作製・保存法として期待されています。

膵島細胞を得るためには、膵臓を消化酵素 [膵臓を外分泌細胞（アミラーゼといった消化液を分泌）と内分泌細胞（インスリン、グルカゴンといったホルモンを分泌）に分解する酵素] を用いて分解し、膵島のみを分離する必要がありますが、膵島分離をすると膵島細胞の他に膵外分泌細胞も得ることとなります。しかし、膵外分泌細胞は移植には必要ないため破棄されています。この破棄されている膵外分泌細胞を利用できないかという視点から、「ケミカルリプログラミング化」技術を応用し、新たな膵β細胞の作製を試みます。

また、新たに作製した膵β細胞は、現在では肝臓の門脈という細い血管に注入して移植する必要があり、一回に移植できる細胞の量が決まっているため、複数回に分けて移植できないか、大動物による実験による検証を計画しています。



ブタ膵臓
ブタ膵島分離実験中

これまでの研究結果・成果

本研究に関連し、マウス膵臓から得られた非β細胞群を低分子化合物を含んだ培養液で培養し、「ケミカルリプログラミング化」を試みました。得られた細胞について遺伝子解析を行ったところ、膵前駆細胞（膵臓になることが決まっている細胞）で見られる遺伝子が確認できました。これはマウス膵由来細胞においてケミカルリプログラミング技術が適応可能であることを検証したことになります。今後はブタ由来の膵外分泌細胞を使った実験を展開していきます。

現在の状況

現在はブタを用いた膵島分離実験を定期的に行い、分離技術の定型化・安定化にチームで取り組んでいます。これから、ブタの膵外分泌細胞に対するケミカルリプログラミングによる膵前駆細胞（膵臓になることが決まっている細胞）への誘導実験を進める準備を整えると同時に、マウスを用いた検証実験などについても継続実施しているところです。

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）

本研究における新たな移植技術が確立すれば、一人のドナーから一人の患者への複数回移植の実現に近づきます。その結果として、現在の移植医療の問題点の一つであるドナー不足の解消へと大きく前進することができます。

患者・家族、寄付者へのメッセージ

この度は研究内容に対し、温かいご支援をいただき誠にありがとうございました。私は消化器外科医、特に膵臓を専門とし日々診療にあたっており、これまでに1型糖尿病患者様に対する膵臓移植に加え、膵島移植の臨床・基礎研究にも携わる機会をいただけてきました。一人でも多くの患者様の日々が、より充実したものとなりますよう、関係者と協力しながら1型糖尿病に対する膵島移植に関する臨床・研究を推進していきたいと考えています。

ロードマップ

現在の進捗率

約20%

- 2022年
 - ・マウス膵外分泌細胞に対するケミカルリプログラミングを実施
 - ・ブタ膵島分離
- 現在
 - ・ケミカルリプログラミングにより膵前駆細胞の作製を試みる
 - ・膵前駆細胞から作製した新たな膵内分泌細胞の機能評価
- 2024年
 - ・作製した膵内分泌細胞を膵臓を全て取り去ったブタへ移植
- 2025年
 - ・ブタにおける複数回移植技術の確立
 - ・ヒト膵島細胞への応用

● 2030年 1型糖尿病の治療（根治）法開発（ケミカルリプログラミングによる膵β細胞作成と複数回移植）

● 今村 一步 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できることから一つずつ ②映画鑑賞、読書、スポーツ観戦、観葉植物 ③ギター、手術所見スケッチ ④自身の目標を持って人生を歩んでいる方々 ⑤漬物以外