

記者会見 開催のお知らせ

## 異種キメラ動物体内に作った膵臓で、糖尿病マウスの治療に成功！

1. 会見日時： 2017年1月23日（月）14：00 ～ 15：00

2. 会見場所： 東京大学医科学研究所附属病院 A棟 8階 トミーホール  
東京都港区白金台4-6-1

3. 出席者：

山口 智之（東京大学医科学研究所附属幹細胞治療研究センター 幹細胞治療分野  
特任准教授）

4. 発表のポイント

- ◆多能性幹細胞（注1）のキメラ形成能（注2）を利用した「胚盤胞補完法」（注3）によって、膵臓欠損ラット体内にマウス多能性幹細胞由来の膵臓を作製することに成功した。
- ◆ラット体内に作製したマウス膵臓は ラットの膵臓と同程度の大きさで、この膵臓から分離した膵島を糖尿病モデルマウスに移植したところ、移植直後の5日間を除いて1年以上にわたり免疫抑制剤無しで正常血糖値を維持することが可能であった。
- ◆この成果は、異種動物体内で作製した臓器を利用した移植治療の有効性と安全性を示し、胚盤胞補完法によって作成された臓器の移植治療についての概念を実証するものである。

5. 発表概要：

東京大学医科学研究所の中内啓光教授（スタンフォード大学教授兼任）、山口智之特任准教授らの研究チームは、多能性幹細胞のキメラ形成能を利用した「胚盤胞補完法」により、膵臓欠損ラット体内にマウス多能性幹細胞由来の膵臓を作製した。さらにこのマウス膵臓から膵島を分離し、糖尿病モデルマウスに移植したところ、移植直後の5日間を除き、免疫抑制剤無しで1年以上にわたって正常血糖値を維持させることに成功した。

今回の成果で、異種動物体内で作製した臓器を移植した際の有効性と安全性が示され、中内教授らのグループが目指す胚盤胞補完法を利用した臓器再生および再生臓器の移植治療の概念が実証された。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業インキュベートタイプ（LEAP）における研究開発課題「発生原理に基づく機能的立体臓器再生技術の開発」（研究開発代表者：中内啓光）ならびに国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業総括実施型研究（ERATO）「中内幹細胞制御プロジェクト」（研究総括：中内啓光、平成24年度終了）の一環として行われた。

本研究成果は1月25日付の科学雑誌 Nature のオンライン版に掲載される。

6. 発表内容：

中内教授らのグループはこれまでに多能性幹細胞のキメラ形成能を利用した「胚盤胞補完法」で膵臓欠損マウスの体内にラット多能性幹細胞由来の膵臓を作製することに成功している

が、作製した膵臓はマウスの膵臓と同程度の小さなサイズであり、体が10倍程度大きい糖尿病モデルラットに移植し、治療するのに十分な量の膵島を得ることができなかった。また、胚盤胞補完法を利用して異種動物体内に作製した臓器に含まれる血管や神経などの支持組織はキメラ状態（異種動物の細胞が混在している状態）であることを確認しているが、これらの異種細胞が組織移植時にどのように影響するかも検討されていなかった。

本研究では、移植治療に十分な量の膵島を得るために、胚盤胞補完法を利用してマウスより体が10倍程度大きい膵臓欠損ラットの体内にマウス多能性幹細胞由来の膵臓の作製を試みた（図1）。その結果、ラット体内にラットの膵臓と同程度の大きさのマウス多能性幹細胞由来膵臓を作製することに成功した（図2）。このマウス膵臓から膵島を分離し、詳細に解析したところ、血管などの支持組織はキメラ状態であることが確認された。分離した膵島を薬剤で糖尿病を誘導したマウスの腎皮膜下に移植し、治療を行ったところ、移植されたマウスは正常に糖を代謝し、移植直後の5日間を除き免疫抑制剤無しで1年以上正常血糖値を維持することができた（図3）。この結果から、異種動物体内で作製された多能性幹細胞由来の膵島は移植後も正常に機能を発揮し、異種由来の微小な支持細胞は膵島の体への定着や機能発揮に影響しないことが明らかとなった。また、移植を受けたマウスには腫瘍形成などの異常は一切観察されなかった。

中内教授らのグループは胚盤胞補完法により異種動物体内にヒトの臓器を作製し、移植治療に用いることを目指しているが、今回の成果により、異種キメラ動物体内で作製した臓器を移植した際の有効性および安全性が確認された。

## 7. 発表雑誌：

雑誌名：Nature 1月25日付（日本時間1月26日）オンライン版

論文タイトル：Interspecies organogenesis generates autologous functional islet

著者：Tomoyuki Yamaguchi, Hideyuki Sato, Megumi Kato-Itoh, Teppei Goto, Hiromasa Hara, Makoto Sanbo, Naoaki Mizuno, Toshihiro Kobayashi, Ayaka Yanagida, Ayumi Umino, Yasunori Ota, Sanae Hamanaka, Hideki Masaki, Sheikh Tamir Rashid, Masumi Hirabayashi, Hiromitsu Nakauchi\*

DOI 番号：10.1038/nature21070

## 8. 注意事項：

日本時間1月26日（木）午前3時（米国東部時間：25日（水）13時）以前の公表は禁じられています。

## 9. 問い合わせ先：

（研究に関する問い合わせ先）

東京大学医科学研究所附属幹細胞治療センター 幹細胞治療分野

特任准教授 山口 智之（ヤマグチ トモユキ）

東京都港区白金台4-6-1

Tel: 03-5449-5129

Email: tomoyama@ims.u-tokyo.ac.jp

(AMED事業に関する問い合わせ先)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 戦略推進部 研究企画課  
東京都千代田区大手町1-7-1読売新聞ビル22階

Tel: 03-6870-2224

Email: kenkyuk-ask@amed.go.jp

(JST事業に関する問い合わせ先)

国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 研究プロジェクト推進部  
東京都千代田区五番町7 K's五番町

Tel: 03-3512-3528

Email: eratowww@jst.go.jp

## 10. 用語解説：

(注1) 多能性幹細胞：胎盤などの組織（胚体外組織）を除く体中の様々な組織に分化する能力を持つ細胞。多能性幹細胞には2種類あり、受精卵に含まれる細胞を培養した細胞は「胚性幹細胞（ES細胞）」、体細胞に遺伝子を導入して人工的に樹立した細胞を「人工多能性幹細胞（iPS細胞）」という。

(注2) キメラ形成能：多能性幹細胞がキメラ動物形成に寄与できる能力を示す。キメラ動物とは2つ以上の遺伝的背景の異なる細胞によって構成された1つの生物であり、1つの受精卵から異なる遺伝形質をもった細胞が出現するモザイクや、異なる遺伝形質を持つ動物同士の交配でできるハイブリッドとは異なる。キメラ動物は胚と胚の融合、胚への多能性幹細胞の注入によって作製できる。

(注3) 胚盤胞補完法：遺伝的に臓器が欠損する動物の受精卵（胚盤胞）に正常な多能性幹細胞を注入しキメラ動物を形成することで、欠損していた臓器を注入した多能性幹細胞が補完し、臓器欠損動物の体内に完全に多能性幹細胞由来の臓器を再生させる方法。

## 11. 添付資料：

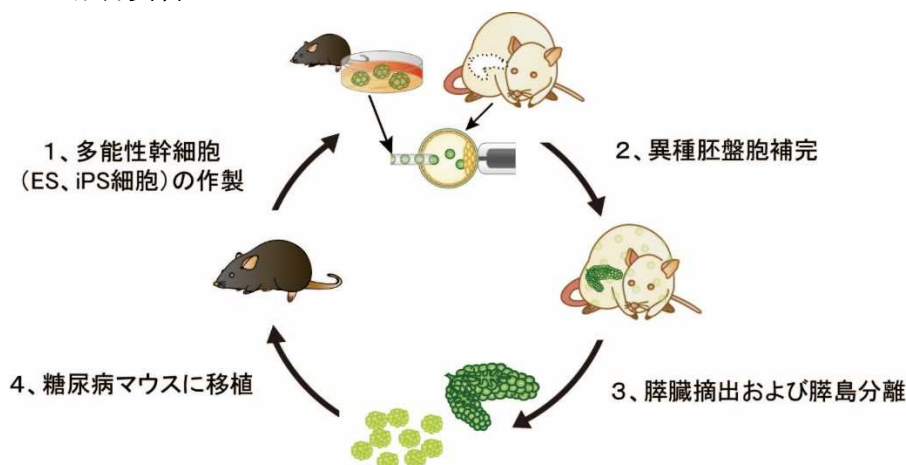


図1. 本研究の概念図

マウス（黒色）の多能性幹細胞（ESおよびiPS細胞）を作製後、膵臓欠損ラット（白色）の胚盤胞に注入し、ラット体内にマウス多能性幹細胞由来の膵臓を作製する（胚盤胞補完法）。この膵臓を摘出および膵島を分離し、薬剤で糖尿病を誘導したマウスに移植し治療を行う。

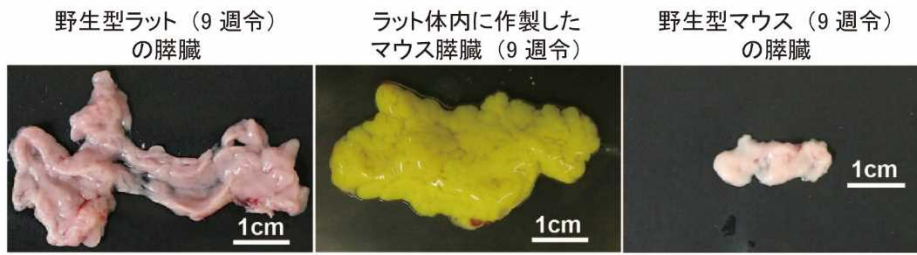


図2. 膵臓サイズの比較

左：野生型ラット（Wistar、9週令）、中央：ラット体内に作製されたマウス多能性幹細胞由来の膵臓（9週令）、右：野生型マウスの膵臓（C57BL/6N、9週令）

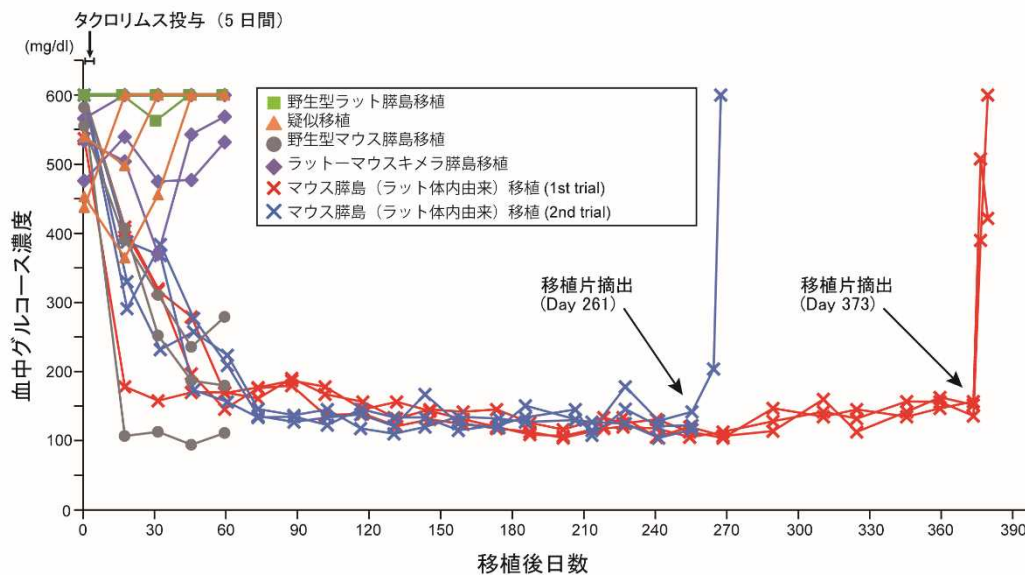


図3. 膵島移植後の血糖値の推移

ラット体内に作製したマウス膵臓から分離した膵島を移植した糖尿病モデルマウスは1年以上正常な血糖値を維持し、移植部位を摘出すると高血糖となった。

ここでは、「野生型ラット膵島移植」とは正常ラットの膵島を移植した場合、「疑似移植」とは手術はしたが何も移植しない場合、「野生型マウス膵島移植」とは正常マウスの膵島を移植した場合、「ラット-マウスキメラ膵島移植」とはラット膵臓細胞とマウス膵臓細胞が混在している膵島を移植した場合をいう。