

再生・細胞医療・遺伝子治療 実現加速化プログラム
(再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題(非臨床 PoC 取得研究課題))
研究開発課題評価(令和6年度実施)
中間評価結果報告書

研究開発課題名	糖尿病根治を目指した MYCL によるリプログラミングを介した膵島再生医療の開発
代表機関名	東京大学
研究開発代表者名	山田 泰広 教授

1. 研究概要

世界の糖尿病患者数は生活習慣や社会環境の変化により急速に増え続けており、糖尿病およびその合併症に対する医療費圧迫が大きな社会問題となっている。糖尿病の根治が期待される膵島移植ではドナー不足が問題となっており、自己複製能を持つ多能性幹細胞から分化させたインスリン産生細胞を使った細胞移植医療の開発が世界中で盛んに進められている。しかしながら、多段階の分化誘導工程が必要となるため、安定的な製品製造が難しく、製造工程の管理も複雑となり、製造工程における品質検査の種類や検査回数が数多く必要となることや、これらに起因する高額なコストが大きな課題となっている。現在までの概念を覆すような膵島細胞に対する革新的な再生医療の開発が望まれる。

ドナー由来膵島細胞の供給不足や、ヒト多能性幹細胞由来インスリン産生細胞の複雑な製造工程に起因する高額なコストの問題などを解決し、革新的な膵島再生医療の実現を目指す。本事業開始までの研究開発により、ヒト膵島細胞に効率的な遺伝子導入が可能で、かつ細胞集塊を形成させる再凝集膵島作製技術を確認した。また MYCL による膵島細胞リプログラミングを促進させる化合物のスクリーニングシステムを構築し、グルコース代謝経路が MYCL によるリプログラミングを促進することを同定した。MYCL によるヒト膵島細胞の増殖に関わる分子基盤の一端を提示し、本膵島再生医療開発に対する科学的裏付けを強化した。さまざまな条件検討の結果、世界に先駆けて機能的マウス膵島細胞の持続増殖が可能であることを示した。これらの基盤技術や知見を統合して、本研究開発課題では、ヒト膵島細胞に MYCL 遺伝子を導入することで、ヒト膵島細胞の増殖誘導を目指した。これまでにヒト多能性幹細胞由来膵島細胞から膵島前駆細胞様細胞の持続的な増殖に成功し、増幅させた細胞がインスリン産生細胞に分化することを確認した。本事業の研究期間後半では MYCL で持続増殖させたヒト膵島前駆細胞様細胞の特性を解析するとともに、分化・成熟化による機能性の誘導、安全性の確保について検討を行い、糖尿病治療の非臨床 PoC 取得を目指す。

2. 評価結果

本課題は、ドナー不足が深刻化している脳死ドナー由来の膵島細胞移植に対応するため、ヒトドナー由来膵島細胞の *ex vivo* リプログラミングによる細胞増幅を、出生時に高発現している MYCL 遺伝子に着目して実施、非臨床 PoC 取得するとして採択された課題である。今回の中間評価までに、リプログラミングを促進する化合物のスクリーニングシステムを構築し、グルコキナーゼ活性化剤により MYCL 遺伝子を導入した膵島細胞の効率的増幅を実現し、成体マウス由来の膵島細胞の持続増殖にも成功した。また、ヒト膵島前駆細胞様細胞から膵島細胞への増殖メカニズムの解明、ヒト膵島への効率的な遺伝子導入方法の確立も行った。更に、臨床用ヒト iPS 細胞から分化させた膵島細胞をリプログラムし、持続的に増殖誘導することにも成功した。一方、当初構想のうち、ヒトドナー由来膵島細胞の *ex vivo* リプログラミングによる細胞増幅の研究項目については輸

入膵島の質やドナー膵島の入手状況に課題があり、今後の実現性に不安がある。また、追加項目として検討しているヒト iPS 細胞から分化させた膵島細胞を *ex vivo* リプログラミングした膵島前駆細胞については、幹細胞から新たに分化誘導した膵島細胞と比べた優劣、また、*in vivo* での血糖制御効果などが示されておらず、非臨床 PoC 取得までの課題が本事業期間内に完了しない懸念が強い。非臨床 PoC 取得に向けて、本事業期間内に達成すべき目標を明確にし、最優先で検証すべき研究開発項目に注力することが必要である。