

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：iPS 細胞を基盤とする次世代型膵島移植療法の開発拠点
2. 研究開発代表者：宮島 篤（東京大学分子細胞生物学研究所）
3. 研究開発の成果

本拠点はヒト iPS 細胞から分化誘導した膵島を使った移植療法の確立を目指している。この実現には、無血清・無フィーダーでの分化培養系の改良と大量培養法の確立に加えて、移植細胞を免疫細胞の攻撃から保護するための細胞隔離ファイバーの開発を併せて行った。

膵島分化培養系の改良

すでに確立した血清・無フィーダーでの標準培養プロトコルをベースに、新規低分子化合物、サイトカインなどの検討を行い、有効な低分子化合物の候補と至適使用条件を検討した。その結果として、現在使用している iPS 細胞株 (TKDN4m 株) での、膵島誘導系を最適化した。さらに、膵内分泌前駆細胞マーカーの発現を指標に前駆細胞を分離してから分化誘導することで、安定的にグルコース濃度応答性インスリン分泌能を持つ膵島が得られることを確認した。

大量培養系

大量培養を目指して株式会社カネカと共同で以下の成果を得た。既存の自動細胞培養装置に搭載可能な新規培養容器を開発し、マーマセットへの移植に必要な細胞数を調製可能にした。さらに、前年度までに酸素濃度を最適化した分化誘導系において細胞への暴露酸素濃度が分化に重要であるという知見を踏まえて、自動細胞培養装置内の酸素濃度を制御できるように改良し、培養容器底面にガス透過性膜を使用することで、細胞への暴露酸素濃度を調整して自動培養装置で培養することを可能にした。また、臨床応用に必要な大量の膵島調製を目指して、浮遊培養系の開発を進め、緩やかな振盪培養によるヒト iPS 細胞の新規凝集塊形成技術と浮遊培養技術を確立した。培養コストの低減に向けた検討を開始し、透析培養の検討を効率よく実施可能な新規デバイスを開発した。

免疫細胞隔離ハイドロゲルファイバーの改良

前年度までに開発した機械的強度の高いハイドロゲルマイクロファイバにマイクロ流体デバイスを用いて細胞凝集塊を内包した。移植片に内包したインスリン産生細胞は *in vitro* で周囲のグルコース濃度に応答したインスリン応答性を示した。さらに、免疫機能を持つ糖尿病モデルマウスの腹腔にラット膵島細胞を内包したハイドロゲルファイバーを移植した結果、血糖値を 1 ヶ月以上正常化できた。