

# 幹細胞の利用に向けた本格研究

## 自家幹細胞を用いた糖尿病治療への取り組み

### はじめに

「幹細胞」とは、自分自身を複製する能力と、組織を構成する細胞に分化できる能力をもつ細胞の総称です。「成体幹細胞」は、母親の胎内で各器官が形成される段階の胎生幹細胞ではなく、大人（成体）の体内に存在する幹細胞です。

この成体幹細胞の中で、現在、研究がとて進んでいるのが「成体神経幹細胞」です（図1）。この「成体神経幹細胞」は、神経疾患や神経損傷などの治療に用いる「自家幹細胞」源となるため、これを用いて臨床段階を含めた研究・医療開発が世界中で盛んに行われています。

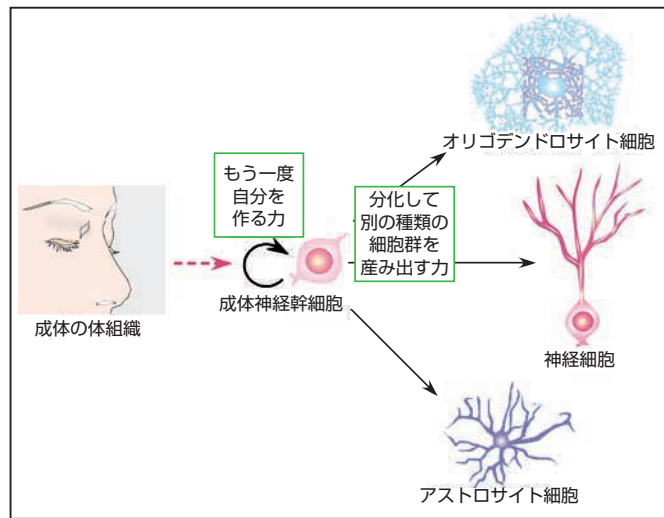


図1 成体神経幹細胞とは何か？

成体神経幹細胞とは、自分自身（未分化状態の神経幹細胞）をもう一度複製することができる「自己複製」能力と、①神経細胞、②アストロサイト細胞、③オリゴデンドロサイト細胞の3種類の分化細胞に、それぞれ分化できる「多分化性」能力の両方を兼ね備えた細胞。ヒトの記憶や学習能力を司る脳内の「海馬」や、ニオイを嗅ぎ取り脳神経へ伝える嗅覚機能を司る「嗅球」などの限られた場所に存在し、各組織の神経機能を支えている。

### 糖尿病に対する根本的な治療とは？

わが国の糖尿病患者数は、年々増加しています。糖尿病予備軍を含めると1,000～2,000万人に及ぶと言われています。発症後、糖尿病患者の多くが、網膜症や腎症などの「合併症」を併発する重症化を引き起こしてしまうことから、糖尿病に対する根本的な治療法の確立が、重要課題になっています。

糖尿病の治療法として、他人の膵臓すいぞうからの膵島移植すいとうは効果があることがわかっています。ただし、消化酵素で満たされている膵臓特有の性質から、臓器提供者（ドナー）を生前から探索し、

適合性を確認する準備をしておかないと、移植可能な膵臓が確保できません。そのため、膵島移植医療のドナー不足の問題はとて深刻になっています。また、移植後も免疫抑制剤の併用が必要となるため、高額な医療費負担や、免疫抑制剤による代謝作用の低下などの問題が永続的に続きます。

これに代わる移植治療法として、幹細胞移植があります。インスリンを産生するβ細胞の源になる幹細胞を糖尿病患者に移植できれば、糖尿病に対する根本的な治療になります。

### より安全な幹細胞とは何か

#### —幹細胞工学研究センターの取り組み

幹細胞を用いた再生医療を進める上で、移植に用いる幹細胞を、いかに効率よくそして安全に用意できるかがとて重要な課題となります。移植用幹細胞を「これなら安全で効果がある」と定義するための基準作り（標準化）も大切な取り組みです。

また、移植後の患者の長期にわたる生活の安定のために、将来がん化などを引き起こしかねない遺伝子導入などの操作を行わず、移植先の臓器に順応する性質をもつ、より安全な幹細胞を探し出し、その評価を行う研究開発が求められていました。

幹細胞工学研究センターでは、これまで脳内にある神経幹細胞を解析し、アルツハイマー病やうつ病の医療・創薬開発に役立てるための研究を行ってきました。その過程で、成体神経幹細胞の分化制御因子群が膵臓の分化制御因子群にとて類似していることに着目し、さらに詳しいメカニズムについ



2001年入所。神経幹細胞を用いた神経科学、分子生物学研究に取り組んできました。2009年には、成体の脳内で神経新生が行われる仕組みを解析し、中心となる遺伝子とその活性化の道筋を発表しました。成体の組織幹細胞を用いた再生医療、疾患に関わる遺伝子の機能調節、幹細胞の分化制御機構の解析が、現在のおもな研究テーマとなっています。

桑原 知子（くわばら ともこ）

t.warashina@aist.go.jp

幹細胞工学研究センター

幹細胞制御研究チーム

主任研究員（つくばセンター）

て解析を進めました。これは、神経幹細胞を膵臓で機能する細胞の代替として利用する技術につながり、糖尿病や膵臓疾患の再生医療に役立つ可能性があったからです。

### 鼻（嗅球）由来の自家神経幹細胞を膵臓へ移植する

研究を進めるにつれて、インスリンを産生するために必要な遺伝子が、成体の膵臓と脳の神経系で共通して発現していることや、その遺伝子を効率よく発現させるためのさらに詳しいメカニズムが徐々に明らかになってきました。この研究は米国ソーク研究所との共同研究を行うことで加速化させることができました。ソーク研究所で維持されているさまざまな神経幹細胞培養系で、遺伝子の活性化・試薬反応性を厳密に検査してもらいつつインスリン活性化のメカニズム解析を行い、実験をより確実に進めることができたからです。

この国際共同研究の契約締結には、産総研の諸部門の多くの方々にサポートしていただきました。また、初期の研究開始段階で特許申請を行う過程においても、知財部門の専門家のサポー

トを受けて迅速に手続きを進めることができたことを感謝しています。

前述したドナー問題や免疫抑制剤による副作用などの問題を避けるためには、自分の体内から幹細胞を取り出して移植に利用する「自家幹細胞移植」が有用です。この移植を進める上で、困難な手術を伴う脳内の神経幹細胞を用いることは非現実的です。そこで、内視鏡を用いて採取が可能な「鼻嗅球」から神経幹細胞を樹立・培養する方法と、その治療効果の検証について並行して研究開発を進めました。

成体神経幹細胞をラットの脳の海馬と鼻嗅球の両方から樹立・培養し、インスリン産生に必要な遺伝子や、分化に重要な遺伝子がどのように発現されるかについて、比較解析を行いました。その結果、海馬由来、鼻嗅球由来の神経幹細胞でも、神経細胞に分化する過程でインスリンを産生する遺伝子が発現することが確かめられました。

さらに糖尿病のラットの海馬と鼻嗅球から、それぞれ神経幹細胞を樹立して、実際に移植の効果調べた結果、糖尿病ラットの血糖値が徐々に減少し、糖尿病の病態が改善されることが

わかりました（図2）。

神経幹細胞の研究を始めた当初は、自分たちでマウスやラットの汚物処理やケージを洗浄しながら実験を行っていました。しかし、産総研の全動物施設に一元的に飼育員を補充されるようになったことで、この再生医療を目指した研究開発にも実際に着手することが可能になりました。

### 研究成果が将来社会にもたらす効果

今回開発した技術は自家幹細胞の移植なので、ドナー問題の克服につながる効果が第一に挙げられます。遺伝子導入過程を含まず、免疫抑制剤による副作用の心配もないため、より自然な再生医療に役立つのではないかと考えています。インスリンを産生する細胞が継続的に成体神経幹細胞から補充され、治療効果も長く持続します。

今後は、神経幹細胞でインスリンが産生されるメカニズムの解析から得られた知見をもとに、神経細胞そのものに与える影響や、より効果的なインスリン産生能力の活性化薬剤の探索に向けた研究開発を行う予定です。

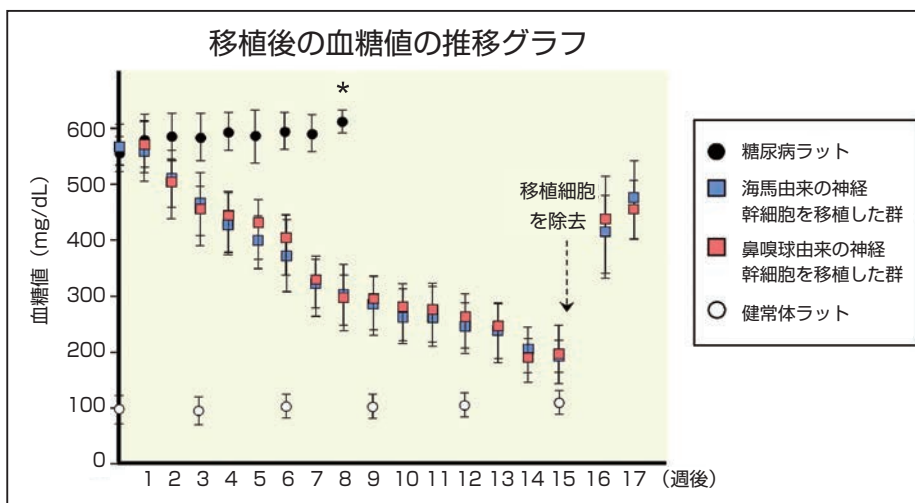


図2 糖尿病ラットに、糖尿病ラット由来の成体神経幹細胞を移植した場合の治療効果  
糖尿病のラットの脳海馬と鼻嗅球から樹立した神経幹細胞を、インスリンの産生能力を促進させる薬剤を添加した細胞培養液中で2週間培養した後、糖尿病ラットの膵臓に移植した。海馬由来と鼻嗅球由来のどちらの神経幹細胞を移植した系でも、糖尿病ラットの血糖値が徐々に減少し、糖尿病の病態が改善された。なお、神経幹細胞を移植しなかった糖尿病ラット群は8週間後（図2、\*印）には、病態が顕著に悪化し死亡した。さらに、病態が改善した糖尿病ラットから移植した神経幹細胞を除去したところ（図2、点線矢印）、血糖値が再び上昇した（16週目以降は、移植細胞を除去した結果）。