

【目的】 糖尿病の治療法として、ドナーから得た膵島を糖尿病患者に移植することによって、糖尿病患者の血糖値を正常化する細胞移植療法が世界中で盛んに研究されている。特に近年、ヒト iPS 細胞から分化によって膵島の細胞を調整する方法が進展し、ドナーに依存しない移植療法の可能性が高まり、さまざまな移植方法が開発されている。ヒト iPS 細胞由来の膵島を移植する際は、異物反応から細胞を保護し体内で長期間維持するだけでなく、未分化細胞混入のリスクなどから患者の安全性を確保し、緊急時には移植した細胞を取り出すことが重要だと考える。これまでの研究で、ハイドロゲルなどを用いて細胞を保護して移植する方法が開発されているが、ヒト iPS 細胞由来膵島と宿主間の強い異物反応を抑制し、かつ完全に取り出すことができる移植片の実現は困難であった。本研究では、マイクロ流体技術を応用して、糖尿病治療のための取り出し可能な膵島移植片を開発した (下図)。膵島はヒト iPS 細胞から分化誘導して調製したものを使用し、直径 6 mm のハイドロゲル内にレンコン状構造にカプセル化することで取り出しに必要な強度とカプセル化した細胞機能の維持が可能となった。

【方法】 まず、ハイドロゲル内のどの位置に細胞を配置するかを調べるために、直径 6 mm のハイドロゲルにランダムに細胞をカプセル化した移植片を作製し、細胞の生存率を評価した。次に、レンコン状構造に細胞を配置するためのデバイスを作製し、それを用いてヒト iPS 細胞由来膵島をレンコン状にカプセル化した移植片を作製した。作製した直径 6 mm の移植片と既存の直径 1 mm の移植片を、免疫系をもつマウスに移植し、強度と異物反応による細胞の付着度合いを比較した。さらに、直径 6 mm の移植片を、糖尿病モデルマウスに移植し、随時血糖値を測定し血糖値の制御を行った。移植片は適宜、マウス体内から取り出すことで、高血糖の再発および移植片の取り出し性能を確認した。

【結果】 ハイドロゲル内のどの位置まで細胞が生存しているかを調べたところ、ハイドロゲルのエッジから 1 mm 以内にある細胞は十分に生存していることを確認した。そこでエッジから 1 mm 以内に細胞が配置されるようなレンコン状構造をもつ移植片を作製した。作製した移植片を、免疫系を持つマウスの腹腔に移植したところ、既存の 1 mm 移植片に比べ、異物反応による線維化が抑制され、また移植後 1 年の長期にわたり移植片の形態を保つことが確認できた。この移植片を、糖尿病モデル免疫不全マウスの腹腔に移植したところ、移植後最大半年以上という長期での血糖値正常化を達成した。移植したマウスには、癒着や腫瘍形成などは起こらず安全性も確認でき、適宜体内から移植片を取り出すことにも成功した。

ヒト iPS 細胞由来膵島をカプセル化したレンコン状構造の移植片の模式図

