

バイオ人工膵島の現状と課題

国立国際医療研究センター研究所膵島移植企業連携プロジェクト

霜田 雅之

Masayuki SHIMODA



1. はじめに

1型糖尿病(T1D)では、自己免疫などにより膵島のインスリン産生膵β細胞が失われ、生涯にわたるインスリン注射が必要である。膵島移植は、T1Dの治療法として有望視されており、低血糖を抑制し、良好な血糖コントロールをもたらす。しかし、ドナーから提供される膵臓が不足していること、免疫抑制薬を必要とすることなどが課題である。これらの課題を解決するための新たなアプローチとして、幹細胞からインスリン産生β細胞を製造する方法や異種膵島を用いる方法のほか、免疫抑制薬を使用せずに移植するための生物工学的カプセル・デバイスなどが研究されている。

バイオ人工膵島は、機能的なインスリン産生細胞を含み、グルコース感知とインスリン放出を可能にし、免疫系の細胞による攻撃から隔離された選択透過性の膜やゲルに包まれた構造体である。しかし、カプセル内の酸素濃度や血管の伸長性など、課題もある。

2. ヒト多能性幹細胞(hPSC)

ヒト多能性幹細胞(hPSC)には、主に胚の内部細胞塊から得られるヒト胚性幹細胞(hESC)と、体細胞の初期化によって得られるヒト人工多能性幹細胞(hiPSC)の2つがある。hPSCは試験管内でほぼ無限に増殖させることができ、さらに、適切な分化誘導培養条件下で任意の細胞種に分化させることができる¹⁾。理想的なhPSC由来製品を決定す

るためには、大量培養方法、細胞集団の純度や構成、細胞の機能性、後述するカプセルなどを改良する必要がある。

3. hPSCからの膵臓前駆細胞およびβ細胞の作製

通常、hPSCは、胚発生を模倣した方法で低分子化合物や組換えタンパク質の組み合わせを細胞に作用させ、特定の転写因子などの一連の制御タンパク質を発現させることで、膵臓前駆細胞や内分泌細胞に分化させる。hESCのβ細胞への*in vitro*分化は、2000年代初頭に開発された²⁾。最近のプロトコルを用いた*in vitro*での膵臓前駆細胞やインスリン産生細胞の作製効率はかなり向上してきており、臨床試験にも使用されている。

また、hPSC由来の膵臓前駆細胞と完全に分化したβ細胞のどちらが移植に適しているかについては議論がある。hPSC由来の膵臓前駆細胞とβ細胞は共に移植後のマウスの高血糖を抑えることに成功しており、膵臓前駆細胞は生体内での成熟まで要する時間が長いが生着性は高い³⁾。

4. 細胞のカプセル化

近年、細胞を封入して移植するためのカプセルやデバイスの研究が精力的に行われている。その機能には、宿主の免疫反応から封入した移植細胞を保護することに加え、移植細胞の拡散を防ぐこと、採取・交換を容易にすること、などが挙げられる。T1Dの場合、移植細胞のカプセル化は、移植細胞に対する自己免疫反応を防ぐ可能性もある。ただし、カプセル化した細胞は体積が増すので、移植可能な部位は制限される。カプセルの適切な設計には、生体適合性、血流への曝露、カプセル化された細胞への栄養と酸素の供給など、さまざまな面がある⁴⁾。また、サイズによりマイクロカプセルとマクロカプセルなどに分類される。

アルギン酸などハイドロゲルを用いた直径500~1,000

■ 著者連絡先

国立国際医療研究センター研究所膵島移植企業連携プロジェクト

(〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1)

E-mail. mshimoda@hosp.ncgm.go.jp

μm 前後のマイクロカプセル化は、物質の透過性に利点があり有望である。しかし散逸するため、移植後に完全に回収することが困難である。そのため、移植部位や移植法が工夫されている。

一方、数cm以上のマクロカプセル(デバイス)も研究されている。T1D治療として最初にhPSC由来細胞製品を用いた臨床試験を実施しているViaCyte社は、hPSC由来の膵臓前駆細胞を半透過性装置でカプセル化したPEC-EncapをT1D患者の皮下に移植した(ClinicalTrials.gov ID NCT03163511)。その結果、細胞の一部は生存し、免疫システムから保護されていることが示唆された。しかし、このデバイスは宿主組織の反応性が高く、内部細胞への酸素と栄養の供給が損なわれる可能性があることが示された。これらの課題を克服するために、次にPEC Directという別のデバイスを用いた臨床試験が実施されている。このシステムでは血管が内部に入り込むため、免疫隔離能はなく、免疫抑制薬が必要である(ClinicalTrials.gov ID NCT02239354)。この試験の中間結果⁵⁾では、多くの被験者で移植後1年の摘出デバイス内部にインスリン産生細胞を認め、一部の被験者では移植後6か月以降に血中インスリン分泌を認めた。ただし、インスリン産生細胞生存数や分化効率は低かったため、改良が必要と思われる。カプセル化された細胞への酸素供給を強化することを目的とした別の革新的な装置は、カプセル化細胞とガス・チャンバーからなるベータO₂装置(<https://beta-o2.com/>)である。ただし、このデバイスでは、酸素を頻繁に外部から補充する必要がある。また、Vertex社は2022年にViaCyte社を買収したが、同社もhPSC由来のインスリン産生細胞(VX-880)をT1D患者の門脈内に移植する臨床試験を行っている。ただし、カプセルは使用していないので、免疫抑制薬を使用するプロトコルである。2023年の米国糖尿病学会などで中間報告がなされており、移植細胞からのインスリン分泌を認め、一部の被験者ではインスリン注射が不要になるなどの効果が発表されている。

5. ブタ膵島を用いた異種移植

ヒト幹細胞以外の有力な細胞源として、動物細胞、特にブタ膵島がある。これにより安価で大量に生産できる可能性がある。安全性については、人獣共通感染症に加えて、ブタゲノムに存在するブタ内在性レトロウイルス(PERV)の問題がある。PERVが生体内でヒトに感染する可能性は非常に低いと考えられているが、移植後の長期的なモニタリングが必要とされる。

アルゼンチンで実施された臨床試験では、カプセル化ブタ膵島移植の臨床的有用性が実証された⁶⁾。この試験では、T1D患者8名(低用量4名、高用量4名)にカプセル化した新生児ブタ膵島を免疫抑制薬なしで移植した。その結果、高用量群では600日以上にわたって平均HbA1cが7%未満であり、無自覚性低血糖の回数および1日インスリン必要量が減少した。また2019年、中国で自己調節性T細胞と免疫抑制薬を併用した新生児ブタ膵島の臨床試験が発表された⁷⁾。この試験ではカプセルは使用せず、免疫抑制薬が使用されている。結果の報告が待たれる。また、筆者らのグループは、日本での異種膵島移植の臨床試験を目指している。

6. おわりに

近年、次世代の糖尿病細胞移植療法(バイオ人工膵島)の研究が大きく進展しており、2024年4月現在、すでにくつかの臨床試験が実施または進行中である。長期間のインスリン注射不要状態を最終目標とするためには、細胞の遺伝子改変により1回の移植の有効性を高めること、機能低下時には追加移植やカプセル化の場合は置換を行うことなどが、考えられる戦略である。実用化のためには、移植された細胞の長期的な機能向上や安全性保証およびコスト削減などが必要である。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Abdelalim EM, Bonnefond A, Bennaceur-Griscelli A, et al: Pluripotent stem cells as a potential tool for disease modelling and cell therapy in diabetes. *Stem Cell Rev Rep* **10**: 327-37, 2014
- 2) Keller GM. In vitro differentiation of embryonic stem cells. *Curr Opin Cell Biol* **7**: 862-9, 1995
- 3) Rezanian A, Bruin JE, Arora P, et al: Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol* **32**: 1121-33, 2014
- 4) Opara EC, Mirmalek-Sani SH, Khanna O, et al: Design of a bioartificial pancreas(+). *J Investig Med* **58**: 831-7, 2010
- 5) Ramzy A, Thompson DM, Ward-Hartstonge KA, et al: Implanted pluripotent stem-cell-derived pancreatic endoderm cells secrete glucose-responsive C-peptide in patients with type 1 diabetes. *Cell Stem Cell* **28**: 2047-61.e5, 2021
- 6) Matsumoto S, Abalovich A, Wechsler C, et al: Clinical Benefit of Islet Xenotransplantation for the Treatment of Type 1 Diabetes. *EBioMedicine* **12**: 255-62, 2016
- 7) Wang Y, Lei T, Wei L, et al: Xenotransplantation in China: Present status. *Xenotransplantation* **26**: e12490, 2019