

2019年5月22日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部  
佐賀大学

## ヒト組織を受け入れる免疫不全ブタモデルの作成に成功 ーヒト細胞由来再生医療等製品の有効性、安全性検証に期待ー

慶應義塾大学医学部の小林英司特任教授らは、外科的手法で免疫不全状態が調整できるブタモデルの開発を成功させました。加えて、本技術を用いることで、佐賀大学医学部の伊藤学助教、中山功一教授らがバイオ3Dプリンタ（注1）を用いて作り上げたヒト細胞由来の人工血管の有効性・安全性を検証しました。

ヒト細胞由来の再生医療等製品の有効性や安全性の検証には、マウスやラットに比して、ブタのようなヒトと大きさが近い実験動物を用いた前臨床試験（移植試験）が望まれていました。しかしヒト細胞由来製品をブタに移植した際に生じる異種免疫反応の制御が難しく、ブタでの前臨床試験は困難なものとされていました。

今回作成に成功した免疫不全ブタモデルは、ヒト細胞由来再生医療等製品の有効性、安全性を検証でき、加えてブタ体内でヒトの臓器をつくり上げる研究にも役立つと期待されます。

本研究成果は、2019年5月21日、総合科学雑誌である『Nature Communications』（オンライン版）に公開されました。

### 1. 研究の背景と概要

臓器移植やヒト細胞でつくられた再生臓器の研究分野では、ヒトに移植するまでに数多くの動物での移植試験が必須とされています。

しかし、ほとんどの実験動物には免疫とよばれる外来の異物を拒絶する体の働きがあるため、ヒト細胞で構成される臓器や人工臓器をヒト以外の動物に移植する異種移植には、なんらかの方法で免疫を回避する人為的な操作が必要となります。

現在、マウスやラットなどの小動物では、遺伝子操作などによって免疫不全状態となったモデルが開発され、広く医薬品開発に用いられています。ブタでも遺伝子操作で免疫不全状態にすることも可能となりましたが、ブタ自体が長期生存できないでいました（注2）。したがって、これまで犬やブタでは、免疫抑制剤を用いても人間サイズの臓器や組織を短期間しか観察できず長期に許容できる動物モデルは存在しませんでした。

### 2. 研究の成果と意義・今後の展開

今回、研究グループは、外科的手法で免疫不全状態が調整できるブタモデルの開発を成功

させました。本モデルは、従来行われる免疫抑制剤の投与に加え、免疫細胞の産生・成熟に重要な臓器である胸腺と脾臓を同時に摘出することで、ヒト組織の生着に成功しました。

本技術を用いて、佐賀大学医学部の伊藤学助教、中山功一教授らがバイオ 3D プリンタで作り上げたヒト細胞由来の人工血管の頸動脈静脈にバイパス移植を行い、最長 20 週の人工血管の開存と血管組織の再生を確認することができ、細胞製人工血管の有効性・安全性を確認しました。

本免疫不全ブタモデルは、ヒト細胞由来再生医療等製品の有効性、安全性を検証でき、さらにブタ体内でヒトの臓器をつくり上げる研究に役立つと期待されます。

### 3. 特記事項

本研究のうちヒト由来人工血管の開発については、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業 研究課題「立体造形による機能的な生体組織製造技術の開発／細胞を用いた機能的な立体組織作製技術の研究開発／バイオ 3D プリンタで造形した小口径 Scaffold free 細胞人工血管」、JSPS 科研費 JP16H02674、17H04292 及び日本透析医学会研究助成事業の支援によって行われました。

### 4. 論文

英文タイトル : Development of an immunodeficient pig model allowing long-term accommodation of artificial human vascular tubes.

タイトル和訳 : ヒト由来人工血管を長期間受け入れる免疫不全ブタの開発

著者名 : Manabu Itoh, Yosuke Mukae, Takahiro Kitsuka, Kenichi Arai, Anna Nakamura, Kazuyoshi Uchihashi, Shuji Toda, Kumika Matsubayashi, Jun-ichi Oyama, Koichi Node, Daisuke Kami, Satoshi Gojo, Shigeki Morita, Takahiro Nishida, Koichi Nakayama, Eiji Kobayashi.

掲載誌 : Nature Communications (オンライン版)

DOI : 10.1038/s41467-019-10107-1.

#### **【用語解説】**

(注 1) バイオ 3D プリンタ : ヒトの細胞や組織から人工臓器などをつくりあげるもの。作成された臓器などは試薬のテストや病原調査に利用されている。

(注 2) 遺伝子操作で免疫不全状態としたブタ : マウスやラットで行われた同じ方法で免疫担当細胞の遺伝子機能を欠損させたブタであるが、ブタの無菌状態での長期飼育が困難であるためヒト細胞由来製品が検証できないでいる。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部  
ブリヂストン臓器再生医学寄附講座  
特任教授 小林 英司 (こばやし えいじ)  
TEL : 03-5315-4090 FAX : 03-5315-4089  
E-mail : organfabri@keio.jp

佐賀大学医学部  
胸部・心臓血管外科学講座  
助教 伊藤 学 (いとう まなぶ)

臓器再生医工学研究室  
教授 中山 功一 (なかやま こういち)  
E-mail : nakayama@me.saga-u.ac.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学  
信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35  
TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612  
E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp  
<http://www.med.keio.ac.jp/>

佐賀大学  
総務部総務課広報室：溝口  
〒840-8502 佐賀県佐賀市本庄町 1  
TEL : 0952-28-8153 FAX : 0952-28-8921  
E-mail : sagakoho@mail.admin.saga-u.ac.jp  
<http://www.saga-u.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は  
上記までご連絡ください。