



## 企画部広報課

〒814-0180 福岡市城南区七隈八丁目19番1号

TEL:092-871-6631 FAX:092-864-9415

http://www.fukuoka-u.ac.jp/

福岡大学

FUKUOKA UNIVERSITY

# PRESS RELEASE

2013年6月4日(火) No.15

送付枚数 4枚 (本書含む)

報道関係 各位

本件の報道については、下記の解禁日時以降です。日時厳守でお願いします。  
日本時間2013年6月8日(土) 午前2時

## 記者会見のご案内

### 糖尿病の膵島移植治療に画期的制御法を開発

#### —副作用のない新規治療法—

福岡大学(衛藤卓也学長)と理化学研究所(野依良治理事長)は、膵島細胞移植の際におこる拒絶反応に対し、従来のレシピエントの免疫反応を制御する治療とは異なり、移植するドナー膵島を標的にした副作用のない画期的な治療法を開発しました。福岡大学医学部再生・移植医学(安波洋一教授)と理化学研究所統合生命医科学研究センター免疫制御戦略研究グループ(谷口克グループディレクター)との共同研究による成果です。詳細は別紙をご覧ください。

ついては、本研究成果に関する記者会見を、下記のとおり行いますのでご出席ください。資料・データの準備の関係上、ご出席いただける場合は、6月6日(木)正午までに下記のお問い合わせ先にある福岡大学広報課長へご連絡ください。

#### 記

日時 6月7日(金) 11:00  
場所 福岡大学 第一会議室(本館二階)

#### 【お問い合わせ先】

- 福岡大学医学部再生・移植医学教授 安波 洋一  
電話:092-801-1011(内線3630) Fax:092-801-1019
- 独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター免疫制御戦略研究グループ  
グループディレクター 谷口 克  
電話:045-503-7001 Fax:045-503-7003
- 福岡大学企画部広報課長 重富 洋二  
電話:092-871-6631(内線4630) Fax:092-864-9415
- 独立行政法人理化学研究所広報室報道担当  
電話:048-467-9272 Fax:048-462-4715



本件の報道については、下記の解禁日時以降です。日時厳守でお願いします。  
日本時間 2013年6月8日(土) 午前2時



学校法人福岡大学、独立行政法人理化学研究所

## 糖尿病の膵島移植治療に画期的制御法を開発

### —副作用のない新規治療法—

#### 本研究成果のポイント

- 移植を受けるレシピエントではなく、移植する膵島細胞(ドナー膵島)の治療による新規拒絶反応制御法を開発
- 新規治療法はレシピエントへの負担がなく、体に優しい、安全な拒絶反応制御法である

福岡大学(衛藤卓也学長)と理化学研究所(野依良治理事長)は、膵島(※1)細胞移植の際におこる拒絶反応(※2)に対し、従来のレシピエントの免疫反応を制御する治療とは異なり、移植するドナー膵島を標的にした副作用のない画期的な治療法を開発しました。福岡大学医学部再生・移植医学(安波洋一教授)と理化学研究所統合生命医科学研究センター免疫制御戦略研究グループ(谷口克グループディレクター)との共同研究による成果です。

国内約890万人の糖尿病患者のうち、生涯インスリンを注射し続けなければならない重症患者は約10万人です。インスリン注射から解放される方法の一つとして注目されているのが、インスリンを作る膵島細胞(図1)を糖尿病患者の肝臓内に移植する膵島細胞移植です。しかし、移植後数時間で起こる膵島移植特有の早期拒絶反応が障壁となり、治療効果を得るためには、数回の移植を行う必要があります。このため膵島細胞移植を成功させ、糖尿病を治療するには、移植後の早期拒絶を制御することが最も重要な課題となっています。

これまでに研究グループは、膵島細胞移植後の早期拒絶反応は、膵島細胞自身から細胞外に放出される核内タンパク質 HMGB1(※3)が、免疫系NKT細胞(※4)や多形核白血球(※5)を活性化し、引き起こされることを解明してきました。実際、HMGB1 に対する抗体を投与することによって、移植膵島細胞の早期拒絶反応を回避することが可能となり、移植効率が飛躍的に改善し、これまで糖尿病マウス1匹を治療するのに400個以上の膵島細胞が必要であったのに対し、100個の膵島細胞の移植で糖尿病が完治しました。しかし、移植された膵島からどのような機序で HMGB1 が放出されるのかについては明らかになっていませんでした。

今回の研究グループは、移植膵島からの HMGB1 放出のメカニズムと制御法を明らかにしました。すなわち、移植直後の膵島は新たに血管ができるまで低酸素状態に曝され、そのことが引き金となり、膵島細胞膜に存在する  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換体(NCX)(※6)を介してカルシウムが細胞内に流入するため膵島細胞が障害され、それによって HMGB1 が放出されることを見出しました。そこで、移植前に試験管内でドナー膵島細胞に NCX 阻害剤を作用させ、NCX の機能をブロックした後に移植すると、カルシウムの膵島細胞内流入が阻止され、その結果として移植膵島障害は回避され、HMGB1 は放出されず、移植後の早期拒絶反応が制御できることが明らかとなりました(図2)。

今回見出された拒絶反応制御法は従来の免疫抑制剤のようにレシピエントに対する治療と異なり、移植するドナー膵島を標的にした副作用のない体に優しい新規治療法で、膵島移植による糖尿病治療に画期的進歩をもたらすと期待されます。

本研究成果は、米国移植学会誌『American Journal of Transplantation』(6月7日付け電子版)に掲載されます。

## 1. 背景

国内の糖尿病患者数は約890万人（平成19年度国民栄養・健康調査報告）とも言われています。このうち、重症糖尿病患者約10万人は、生涯にわたってインスリンを注射し続けなければなりません。このような重症糖尿病患者をインスリン注射から解放させる究極の治療法は、インスリンを作る膵島細胞（図1）を糖尿病患者の肝臓内に移植し、永久に生着させ、糖尿病を完治させるという方法です。世界では、2000年から2012年まで約700例の膵島細胞移植が行われてきました。しかし、膵島細胞提供者の数が限られており、膵島細胞の不足が深刻な問題となっています。また、免疫抑制剤を使用しても、移植後数時間で起こる早期拒絶反応によって、移植した膵島細胞が破壊されるため、1人から採取した膵島細胞全てを移植しても治療効果は得られず、2～3回の移植、すなわち2～3人から採取した膵島細胞を1人に移植しないと治療効果が得られない状況となっており、この課題を解決する新しい治療法の開発が切望されています。

## 2. 研究手法と成果

これまでに研究グループは、膵島細胞移植直後におこる早期拒絶反応が、膵島細胞自身から細胞外に放出される核内タンパク質HMGB1によって引き起こされることを明らかにしてきました。HMGB1は、免疫細胞であるNK T細胞ならびに、移植が引き金となって集まってきた多形核白血球を活性化して、早期移植拒絶を引き起こします。しかし、移植された膵島細胞からどのような機序でHMGB1が放出されるのかは明らかになっていませんでした。従って、このメカニズムを明らかにすることにより、さらに効果的な早期拒絶反応の制御法開発に繋がる可能性があります。

今回研究グループは、移植直後の膵島細胞は新たに血管ができるまで低酸素状態に曝され、そのことが引き金となり、膵島細胞膜に存在する $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換体(NCX)を介してカルシウムが細胞内に流入し、膵島細胞障害がおこり、それによってHMGB1が放出されるメカニズムを明らかにしました。そして、ドナー膵島細胞のNCXを移植前の培養中に添加した阻害剤でブロックした後に移植すると、カルシウムが膵島細胞に流入せず、移植膵島障害は回避され、HMGB1は放出されず、早期拒絶反応が起こらないことを見出しました（図2）。この方法は、従来の免疫抑制剤のように移植を受けるレシピエントを対象にした治療法ではなく、移植するドナー膵島を標的にした拒絶反応制御法であり、レシピエントへの副作用がなく、安全で体に優しい画期的治療法です。

## 3. 今後の展開

今回明らかにされたドナー膵島に対する膵島細胞移植の拒絶反応制御法は、ヒト膵島を糖尿病マウスに移植した実験での有効性も確認しており、実際のレシピエントへの膵島移植での効果が期待できます。侵襲が極めて少ない膵島細胞移植はインスリン注射に代わる重症糖尿病の根本的治療法として注目されており、本研究結果が、糖尿病治療に画期的な進歩をもたらすものと言えます。

### <補足説明>

#### ※1 膵島

膵臓の中に細胞塊として散在し、インスリンを産生する $\beta$ 細胞を含有します（図1）。 $\beta$ 細胞は血糖値の上昇に反応して血液中へインスリンを放出（分泌）します。

#### ※2 拒絶反応

臓器や細胞を他人に移植したときにおこる生体反応で、膵島移植の場合は自然免疫拒絶反応と同種移植拒絶反応があります。前者は膵島細胞移植に特有な拒絶反応で、膵島を肝臓内に移植後24時間以内におこる早期拒絶反応です。これは炎症や血液凝固反応によると考えられています。後者は臓器移植と同様におこる細胞性拒絶反応で、移植後7日前後で発現し、移植膵島を破壊し、排除

します。

### ※3 HMGB1

high mobility group box1 の略称で、通常は細胞の核内に存在し、クロマチン構造や遺伝子転写の制御を行っています。細胞が破壊され、HMGB1 が細胞外に放出されると、自然免疫系の樹状細胞やマクロファージといった免疫担当細胞が受容体を介して感知し、危険な状態であることを察知します。

### ※4 NKT細胞

1986年に谷口グループディレクターらが発見した、T細胞、B細胞、NK細胞に続く第4のリンパ球です。免疫の制御や、がんの免疫学的監視等のさまざまな役割を担います。

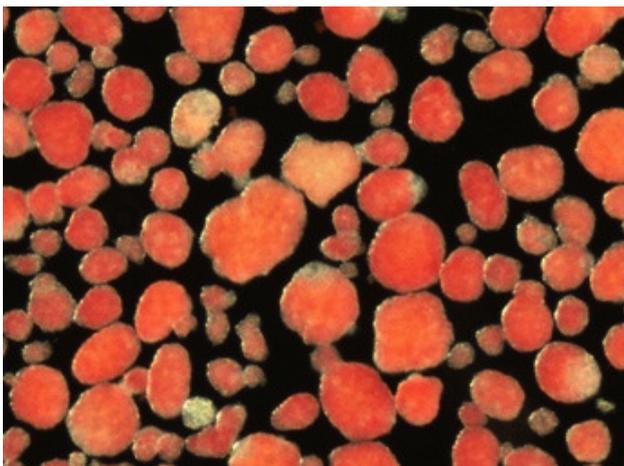
### ※5 多形核白血球

白血球のうち、細胞核が球状ではなくさまざまな形のものです。細胞内に顆粒を持ち、色素による染まり方により、好中球、好酸球、好塩基球に分類されます。

### ※6 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体 (NCX)

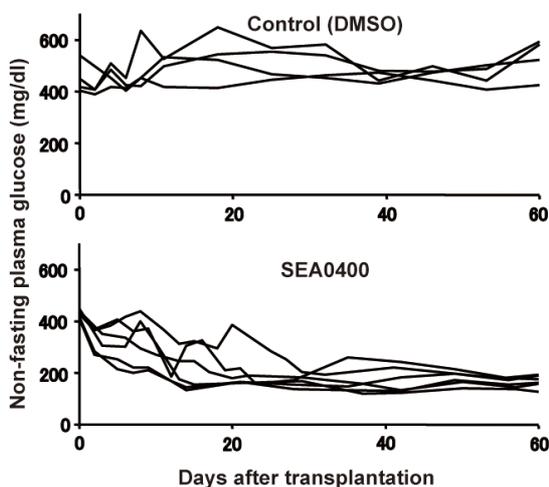
筋肉細胞の収縮や神経伝達ホルモンの分泌などの様々な生体機能は、カルシウムシグナルにより巧みに制御されています。細胞内外のカルシウム輸送を担うイオンチャネルや輸送体の一つに  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換輸送体 (NCX) があります。NCXは細胞膜のカルシウム輸送を担う輸送体であり、細胞内外のカルシウム輸送に関与しています。

図1. 単離ヒト膵島



類円形を示す赤色の塊が個々の膵島、大きさは約0.2mm(直径)で約2000-3000の細胞集塊である。インスリンに含有される亜鉛が赤色に染色されている。

図2. マウス膵島を糖尿病マウスに移植



下段はドナー膵島を NCX 阻害剤(SEA0400)存在下で培養した後移植した。糖尿病レシピエントは移植時高血糖であったが、移植後に移植膵島から分泌されるインスリンにより血糖値は正常化し、拒絶反応が制御できたことを示している。上段は対照群で拒絶反応の為に移植膵島は破壊され、インスリンは分泌されず、高血糖で推移している。縦軸; 血糖値、横軸; 移植後日数。