



学校法人福岡大学、理化学研究所

## 糖尿病の膵島移植治療に画期的移植法を開発

### —従来法の課題を全て克服する新規皮下移植法—

#### 本研究成果のポイント

- 従来はレシピエントの肝臓内に膵島を移植しているが、今回皮下脂肪組織内に移植する新規膵島移植法を開発。
- 新規皮下移植法は肝臓内移植法の課題を全て克服する簡便で安全な画期的移植法である。
- 新規皮下移植法は糖尿病の再生医療である iPS 細胞、ES 細胞から創生されたインスリン産生細胞移植にも最適な移植法である。

福岡大学(山口政俊学長)と理化学研究所(松本 紘理事長)は、膵島(※1)細胞移植の画期的な新規皮下移植法を開発しました。福岡大学基盤研究機関膵島研究所(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、肝臓内移植に特有な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。更には個々の膵島の大きさが小さく(直径平均0.2mm)、移植後は肝臓内に散在する為に超音波やCTでは見つからず拒絶反応の診断ができない、問題が起こった時に取り出せない等の問題があります。

これまでに研究グループは、膵島移植後の早期拒絶反応の機序、並びに制御法を明らかにしてきました。今回、研究グループは肝臓内膵島移植の上記課題を全て解決する新しい膵島皮下脂肪組織内移植法を開発しました。

従来、肝臓内に代わる膵島移植部位として皮下が注目され、研究されてきましたが、移植膵島の生着率が極めて低いことがわかっています。マウスの実験で通常の皮下に膵島を移植した場合、1匹の糖尿病を治すには5-6匹分の膵島が必要です。これは皮下は血管に乏しく、移植膵島の生存に必須な血流が不足し、大半の移植膵島が死滅してしまうということによります。今回、研究グループは皮下で血流が豊富な部位を探索しました。その結果、鼠蹊部皮下脂肪組織に着目するに至りました。鼠蹊部皮下脂肪組織は下肢の大腿動脈から分かれる下腹壁動脈という血管によって栄養され、血流が豊富です。実際に糖尿病マウスの皮下脂肪組織内に膵島を移植すると驚くべきことに1匹分の膵島移植で糖尿病が治癒しました。ちなみに肝臓内膵島移植では2匹分の膵島が必要です。又、移植膵島が径1-2mmの塊として生着し、それ故にCTで移植膵島の観察ならびに摘出が可能、また、拒絶反応の制御が容易であること、加えてこの方法で免疫不全マウスに移植したヒト膵島がマウスの糖尿病を直すことも判明しました。

このように、今回開発した膵島皮下脂肪組織内移植法は従来の肝臓内移植法の課題を全て克服する画期的な移植方法です。

重要な点はヒトも解剖学的に同じ皮下脂肪組織が存在することで、ヒトでも同様の効果が想定され、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、国際移植学会誌『Transplantation』(3月11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1000万人（平成26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2016年まで約1000例の膵島細胞移植が行われてきました。しかし、肝臓内移植膵島は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います。また個々の膵島は小さく（平均径0.2mm）、肝臓内に散在する移植膵島はCTやMRIでは見つからず拒絶反応の診断ができない、必要な時に摘出できないといった課題があります。これらは全て膵島の移植部位が肝臓であることに起因しており、肝臓以外の移植部位が見出されれば全て解決できる可能性があります。

## 2. 研究手法と成果

これまでに研究グループは、膵島の肝臓内移植直後におこる早期拒絶反応の機序と新規制御法を明らかにしてきました。今回発想を転換し、全ての膵島移植の課題が肝臓内移植に関連していることを鑑み、肝臓以外の移植部位、特に簡便で安全な皮下の新たな膵島移植方法の開発に着手しました。膵島皮下移植の研究は今までも行われてきましたが通常の皮下は血管に乏しく血流が少なく、移植後に膵島は酸素不足、栄養不足により大半が死滅してしまい、機能不全に陥ってしまいます。それで研究グループはマウスを用いて皮下で血流が豊富な部位を探索し、鼠蹊部皮下脂肪組織に着目しました。鼠蹊部皮下脂肪組織は白色脂肪と言われ、下肢の栄養血管である大腿動脈から分かれる下腹壁動脈が走行し、血流が豊富です。実際の糖尿病マウスの鼠蹊部皮下脂肪組織内への膵島移植実験で驚くべきことに一匹分の膵島移植で高血糖が正常化し、糖尿病が完治しました。鼠蹊部皮下脂肪組織内移植膵島は塊（平均径1-2mm）を形成し下腹壁動脈と交通する新生血管により栄養され生着し、塊となった移植膵島はCTで造影され、容易に摘出もできることもわかりました。また拒絶反応を抑えるために現在使用されている免疫抑制剤の移植後短期間の使用で容易に制御できました。重要な点としてマウス膵島と同様にヒト移植膵島が十分に機能し免疫不全糖尿病マウス血糖を正常化できたことが上げられます。

このように今回開発した鼠蹊部皮下脂肪組織への膵島移植法は従来の肝臓内移植法を凌駕する画期的方法です。

## 3. 今後の展開

ヒトにも解剖学的にマウスと同じ皮下脂肪組織が存在するため、本研究成果はヒトでも同様の効果が期待されることから、膵島移植による糖尿病治療に画期的進歩をもたらすものと言えます。

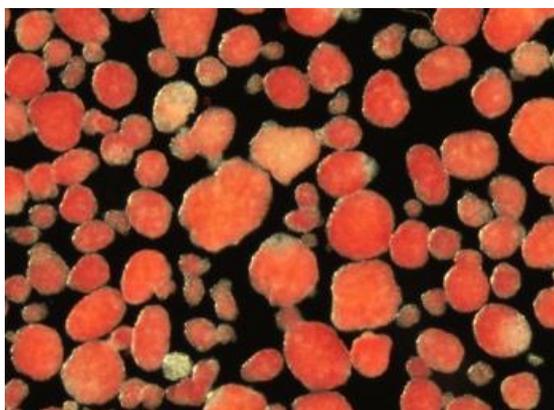
加えて、最近では糖尿病の再生医療としてiPS細胞、ES細胞からインスリン産生細胞を創生し、移植に用いる治療法が開発が進められています。しかし、これらの細胞は移植後の発がんが危惧されるため、問題が発生したときには直ちに判定し、除去できる移植方法であることが必須です。この点に於いても今回の皮下脂肪組織内細胞移植法は最適で、今後の糖尿病治療への貢献が大いに期待できます。

## <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。

図1. 単離膵島



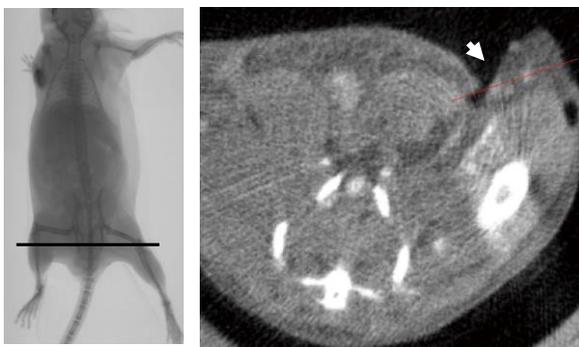
類円形を示す赤色の塊が個々の膵島、大きさは約0.2mm(直径)で約2000-3000の細胞集塊である。インスリンに含有される亜鉛が赤色に染色されている。

図2. マウス皮下脂肪組織内膵島移植法



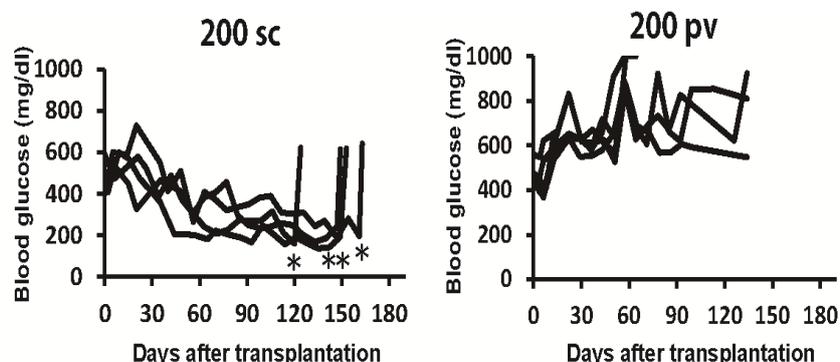
左：左鼠蹊部皮下脂肪組織内に作成したポケット。  
右：細径チューブに膵島を入れ(白色組織)、ポケット内に移植。

図3. マウスCT画像



左：CTのスライスライン。  
右：造影された移植膵島(矢印)

図4. 一匹のドナー膵島(200個)移植後レシピエントの血糖値



左：1匹のドナー膵臓より単離した200個の膵島を糖尿病マウスの鼠蹊部皮下脂肪組織内(sc)に移植。\*;移植膵島を摘出するとレシピエントは直ちに高血糖になった。

右：同数の膵島を肝臓内(pv)に移植しても、レシピエントの血糖は正常化しなかった。