
糖尿病の膵島移植治療に画期的移植法を開発

—従来法による課題を全て克服する新規皮下移植法—

福岡大学基盤研究機関膵島研究所

安波洋一

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ディレクター

谷口 克



記者発表 平成30年3月12日

- ・ 糖尿病と膵島移植について
- ・ 今回の新知見と意義



糖尿病と移植・再生医療の位置づけ

1. 食事、運動療法 2型糖尿病
 2. 薬物療法
 3. インスリン注射 2型糖尿病
1型糖尿病
 4. インスリン産生細胞
(膵臓、**膵島**) 移植 1型糖尿病
-
5. 再生医療：
インスリン産生細胞創生
ES細胞、iPS細胞
膵臓内膵島再生



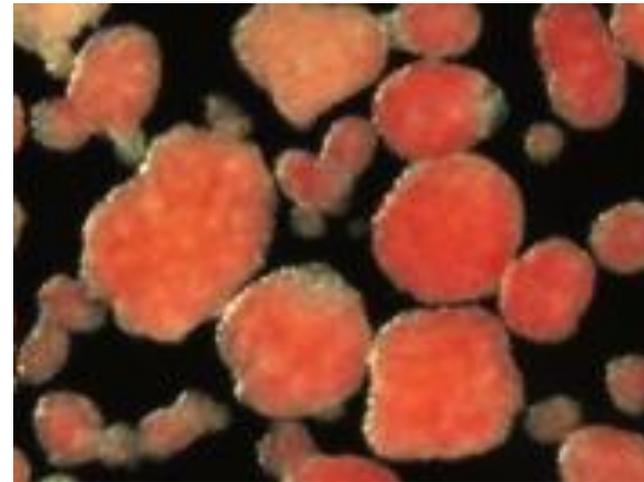
インスリン産生細胞移植？

- 適応

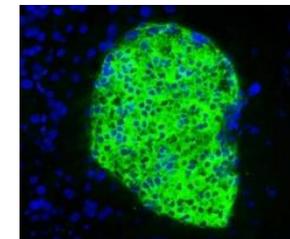
インスリン治療で血糖制御
困難、低血糖発作（+）



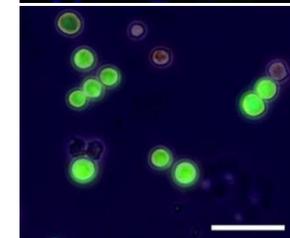
- 移植膵島による血糖調節
β細胞に血糖センサー
血糖に応じて、インスリン分泌
- 移植後血糖が正常になる
低血糖消失
糖尿病合併症進展阻止, 改善



米国より搬送
ヒト単離膵島
(DTZ染色)



インスリン
GFP
マウス膵島

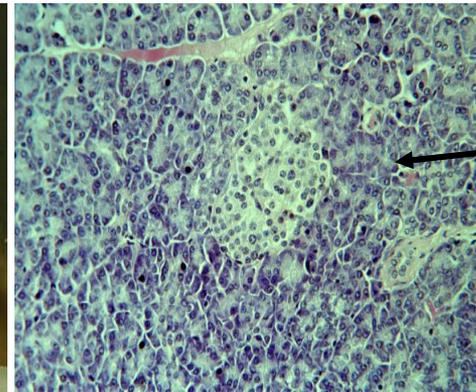


単細胞



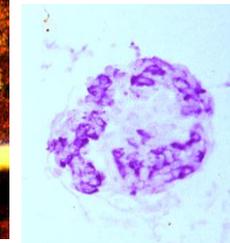
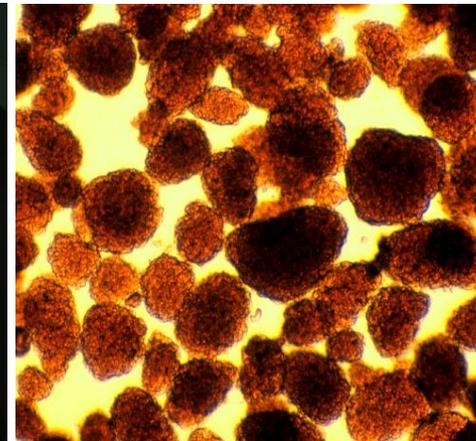
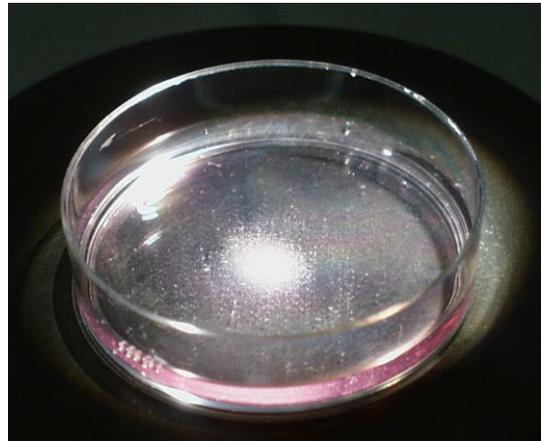
糖尿病と移植医療

1. 膵臓器移植



膵島

2. 膵島細胞移植



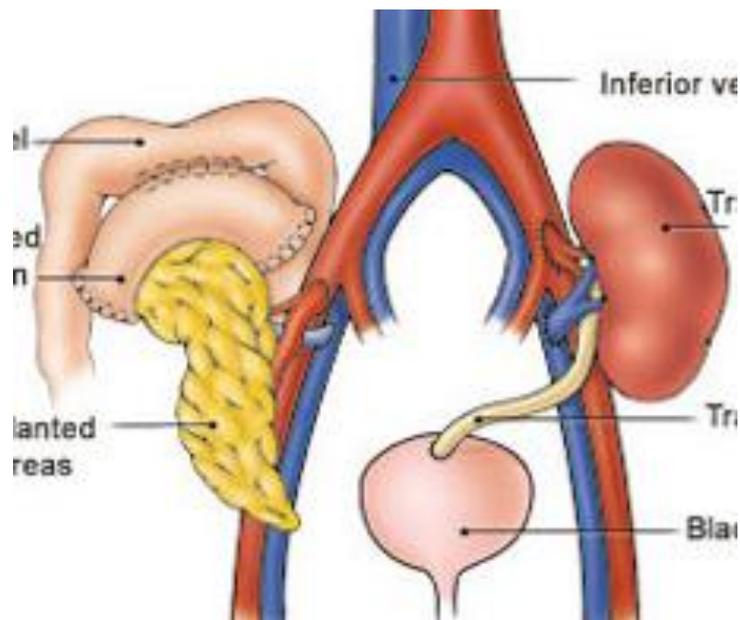
単離膵島

インスリン染色

100 x10⁴ 膵島/膵臓
1-2% (容積) /膵臓



21世紀：臓器移植より細胞移植へ



膵（腎同時）臓器移植

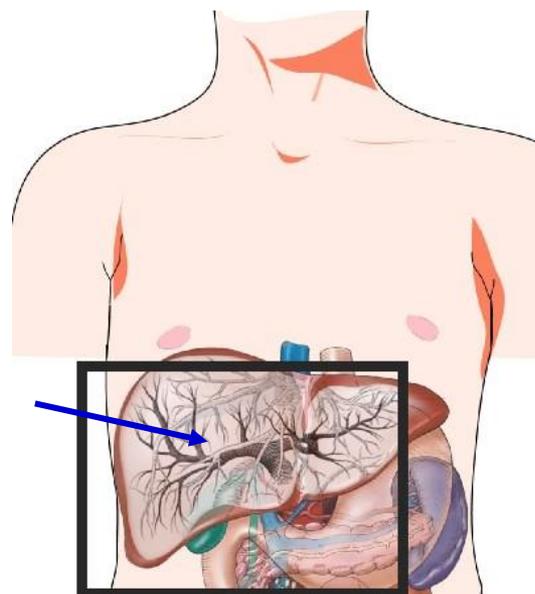
全身麻酔、開腹手術

世界 1980年代に確立

>20,000例（脳死ドナー）

国内 2000年開始（臓器移植法成立後）

>360例（脳死ドナー）



膵島細胞移植

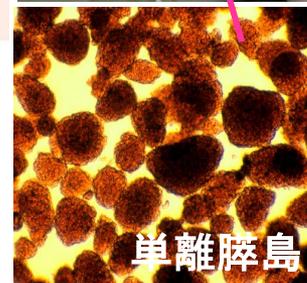
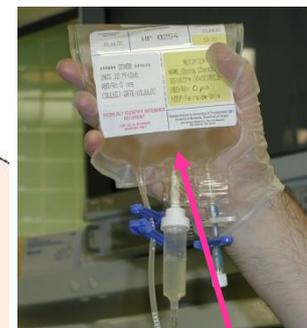
局所麻酔、点滴移植

世界 2000年に開始

>1000例（脳死ドナー）

国内 2004年開始

25例(脳死、心停止ドナー)



単離膵島

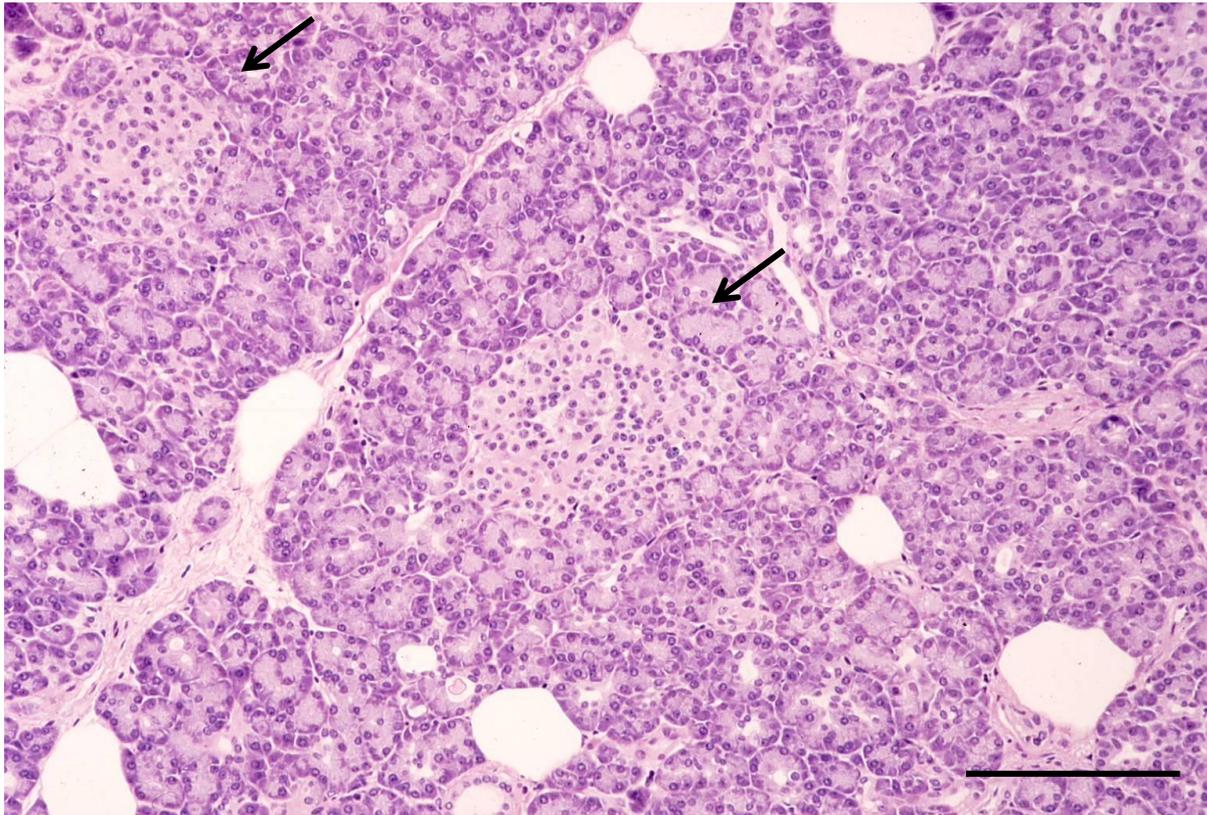
1-2% 容積
膵臓



膵島

膵臓に存在、生体内で唯一の血糖降下作用
を有するインスリンを産生する細胞集塊

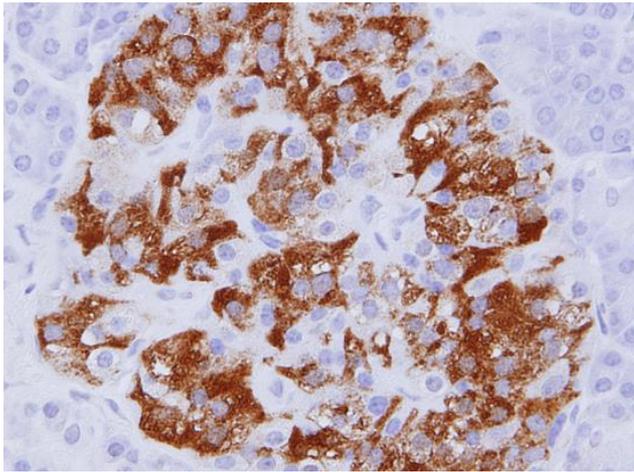
ヒト膵臓組織像



0.2mm

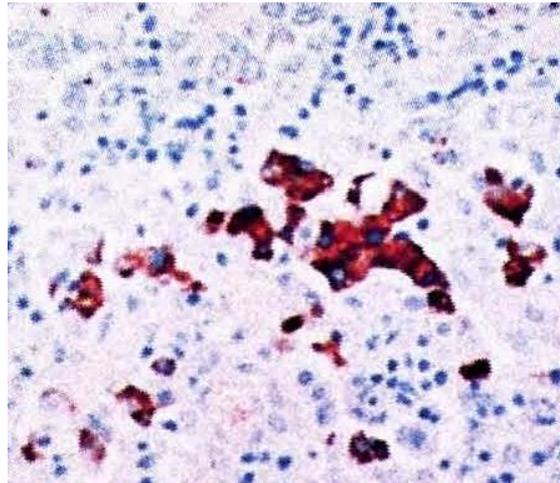


1型糖尿病ではインスリン産生 膵β細胞が破壊される



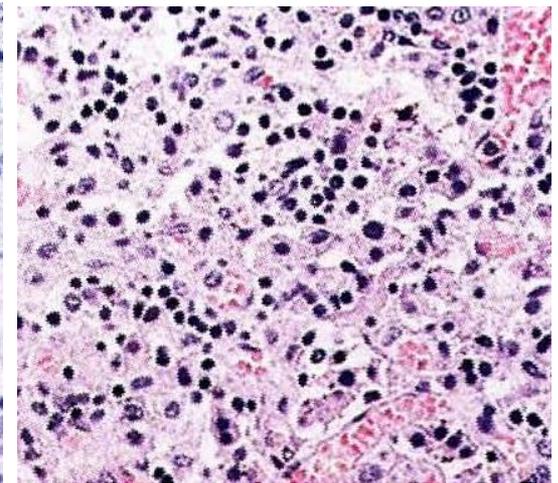
インスリン

正常膵島



インスリン

1型糖尿病膵島



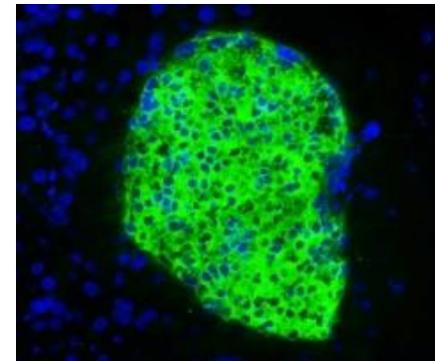
H E



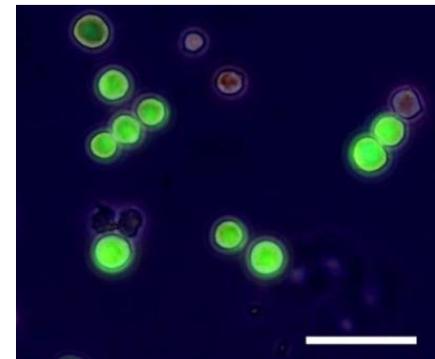
インスリン産生細胞移植の意義

- ・ 膵島細胞に血糖センサー：
血糖に応じて、インスリンを分泌、
血糖を調節
- ・ 移植膵島細胞が血糖を制御
低血糖消失
糖尿病合併症進展阻止, 改善

→ **血糖が正常になる**



インスリン
GFP
マウス膵島





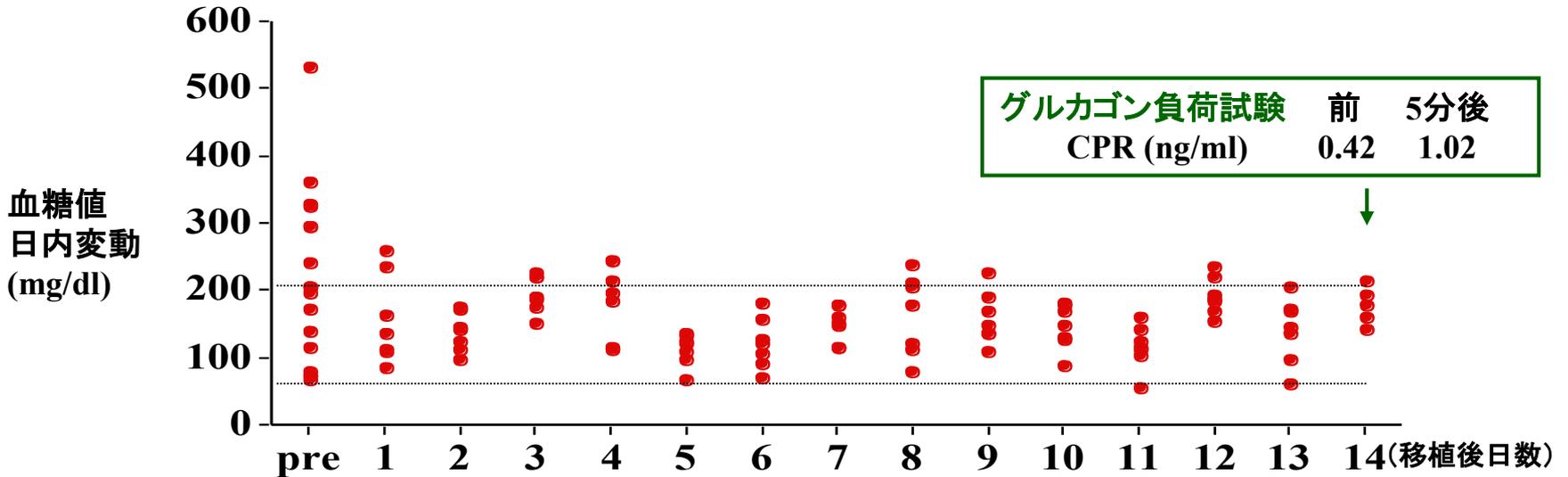
ヒト臍島単離、移植





福岡大学症例 膵島移植後経過

プログラフ(mg/day)	3			2.5		3			→	
セルセプト(mg/day)	1000								→	
シムレクト(20 mg)	↓			↓						
C r (mg/dl)	1.1		1.3		1.3		1.3	1.5	1.3	1.2
ALT (IU/l)	21	19	18	16	16		20		16	
T-Bil (mg/dl)	1.0	2.0	1.4		0.8		1.0		0.6	



C-peptide (ng/ml)	<0.05	2.21		0.69	0.67	0.27	0.47	0.78	
インスリン投与量(U/day)	21		16	18	20	14	13	13	



膵島移植、世界の現況

- # 1. 2000年より、1000例以上実施
- # 2. 北欧では膵臓移植に置換
- # 3. 一回の移植で血糖制御が良好
低血糖発作は消失

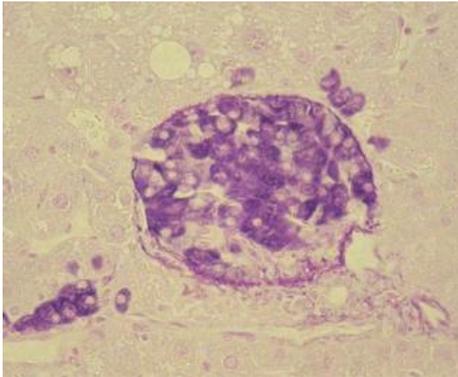


血糖を生理的に制御できる
唯一の糖尿病治療法



膵島移植の課題

肝内移植膵島



- # 1. 一人の治療に2-3回の移植
(ドナー 2-3人)が必要
肝臓内特有の早期拒絶反応
- # 2. 拒絶の予知、移植膵島の評価
(生検、CTなど)ができない
- # 3. 移植膵島を回収できない

→ **肝臓内移植に起因する課題**

→ **新しい膵島移植部位、移植法の開発**



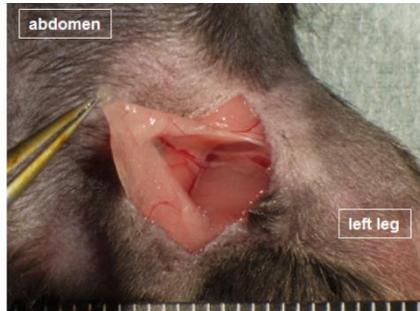
新しい皮下脂肪組織内膵島移植法

従来の実験的皮下膵島移植：

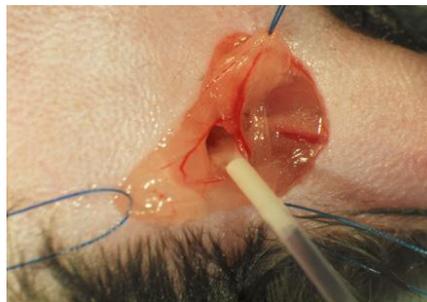
血管が乏しく移植膵島生着率が極めて低い

(1匹のマウス糖尿病完治に5-6匹以上必要)

新しい鼠蹊部皮下脂肪組織内膵島移植



血管、血流が豊富

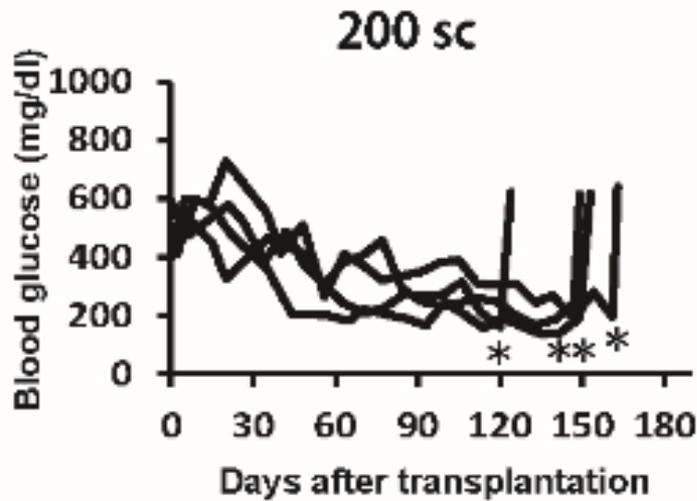


皮下脂肪組織内への膵島
(チューブ内白色組織) 移植

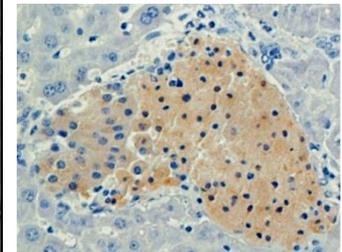
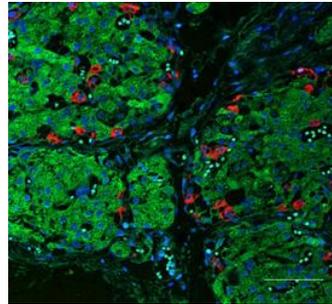
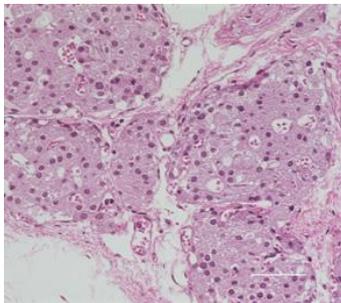
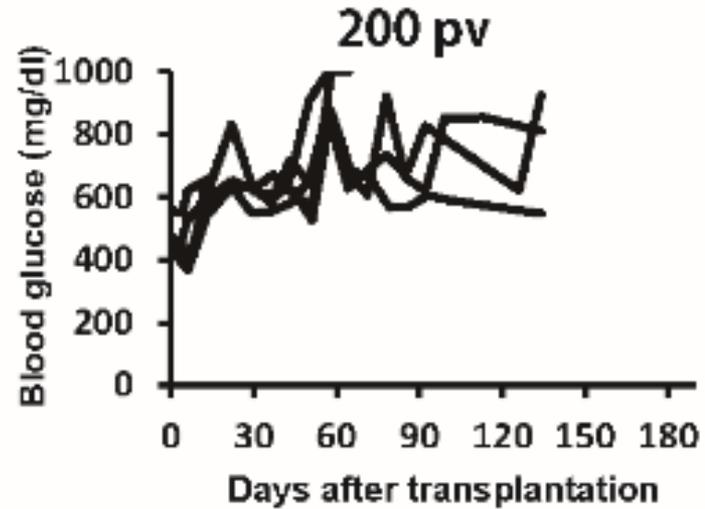


1匹のドナー豚島移植で血糖正常化

皮下脂肪組織内



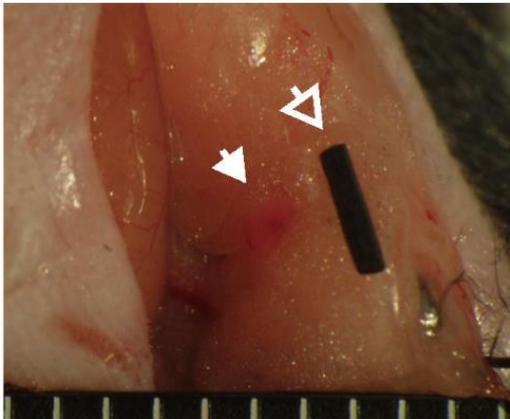
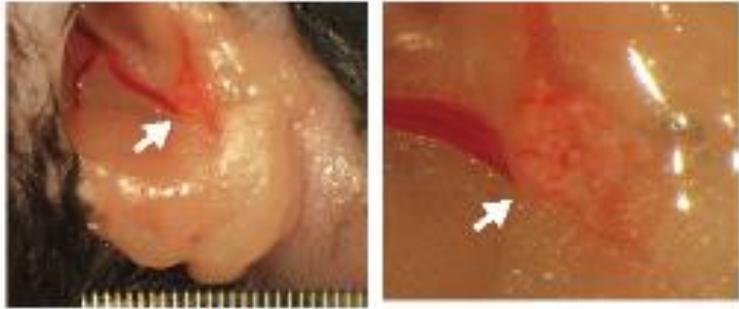
肝臓内



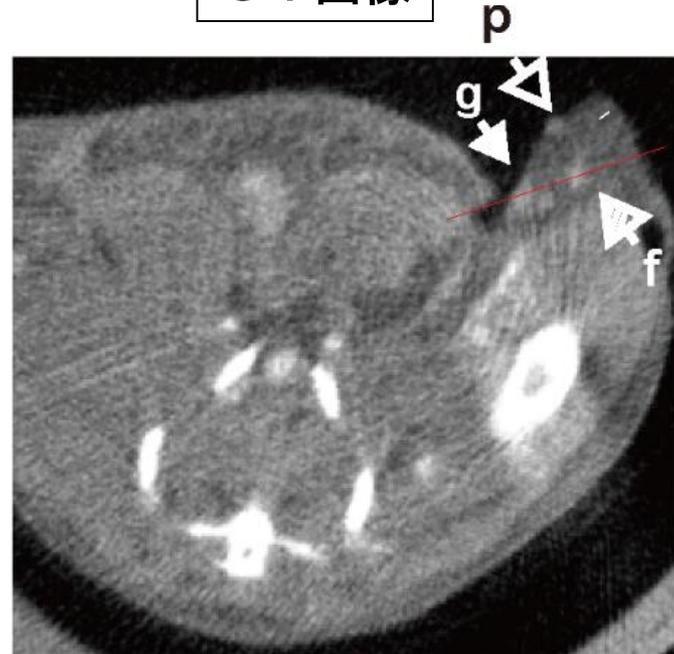


CTによる移植膵島評価

移植膵島（肉眼所見）

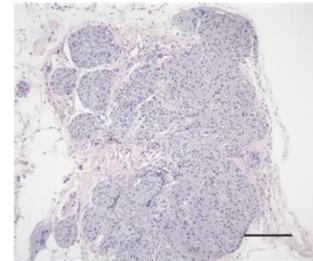
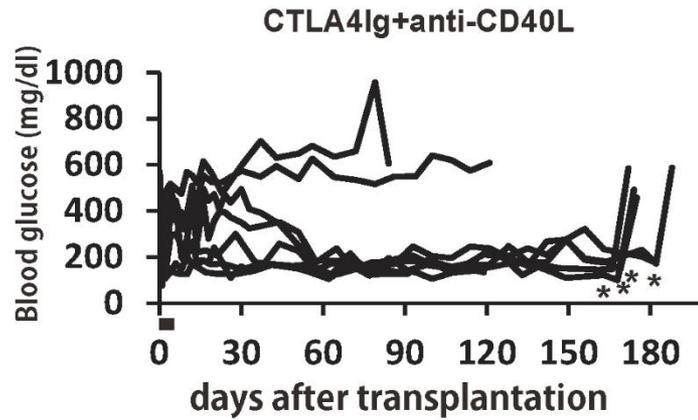


CT画像

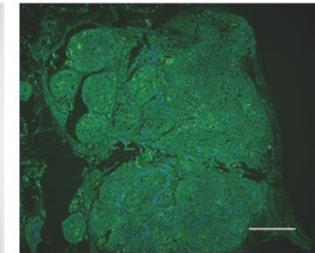




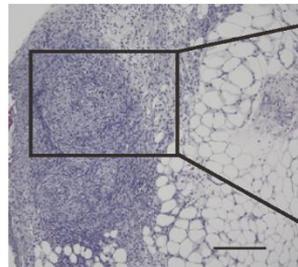
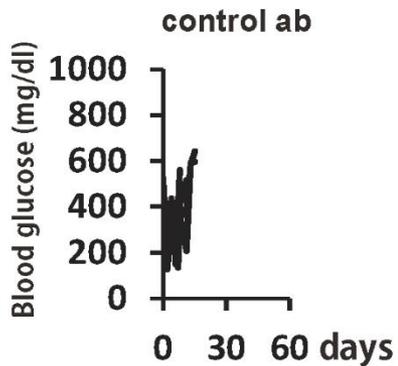
同種膵島移植拒絶反応制御



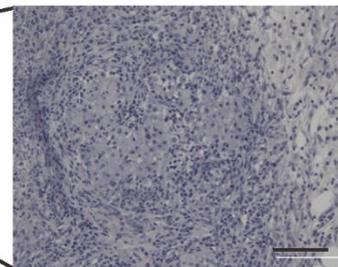
HE



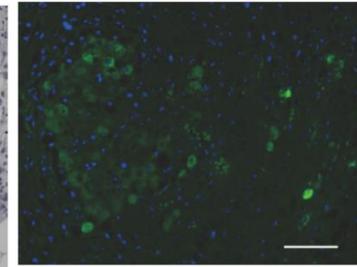
Insulin, DAPI



HE



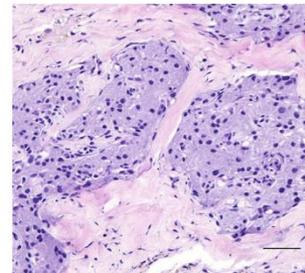
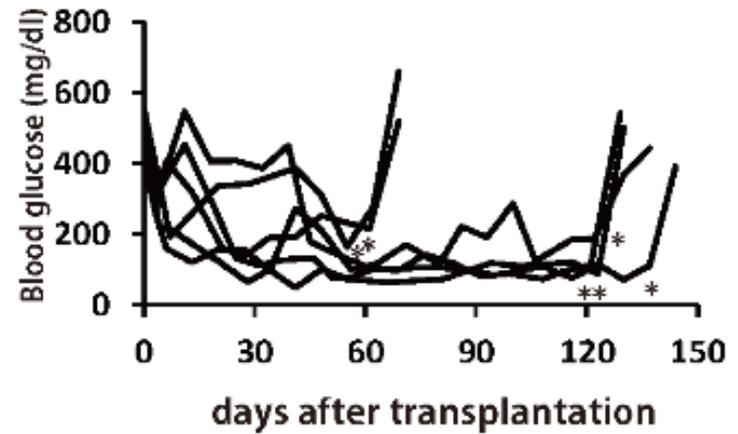
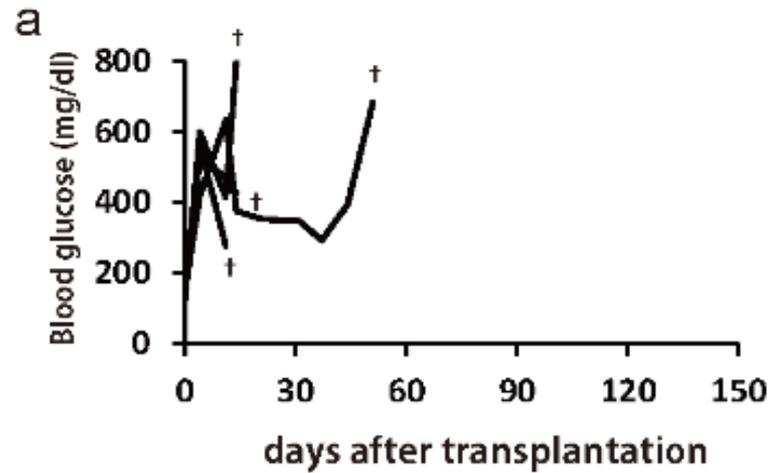
HE



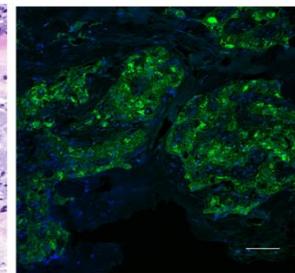
Insulin, DAPI



糖尿病免疫不全マウスへの ヒト膵島移植



H&E



insulin, DAPI



まとめ

- # 1. 従来法の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た。本法は膵島移植による糖尿病治療に画期的進歩をもたらすことが期待できる。

- # 2. 糖尿病の再生医療として開発が進んでいるiPS細胞、ES細胞から作成されたインスリン産生細胞移植の移植治療は発がんが危惧され、発生したときに直ちに判定、切除可能な移植方法が必須である。その点、今回の新規移植法は最適で、今後糖尿病再生医療への貢献が期待できる。