



2017年11月8日

東北大学大学院医学系研究科

血管のベッドで細胞移植の効率をアップ

－ 糖尿病治療のための簡便・安全・効果的な膵島移植法の開発に成功 －

【発表のポイント】

- 糖尿病治療として肝臓の血管(門脈)内への膵島^{β1}移植が行われているが、移植効率の低さや合併症などの問題がある
- この問題を解決するため、血管新生を誘導する新規素材を用いた皮下への膵島移植法を新規に開発した
- 皮下膵島移植法は簡便・安全・効果的な糖尿病治療法となると期待される

【概要】

東北大学大学院医学系研究科移植再生医学分野の後藤 昌史(ごとう まさふみ)教授、同大学院医学系研究科消化器外科の海野 倫明(うんの みちあき)教授、亀井 尚(かめい たかし)教授、植松 智海(うえまつ さとみ)医師らのグループは、糖尿病治療のための簡便・安全・効果的な膵島移植法を新規に開発しました。この方法は、血管の形成を新たに誘導する作用を持つ新規素材を用いることで、体にやさしい皮下への膵島移植を可能としたものです(図1)。本研究成果は、今後、膵島移植による糖尿病治療に大いに役立つと考えられます。さらに今後、肝不全に対する肝細胞移植など、他の様々な細胞移植治療への応用も期待されます。この研究成果は、2017年10月10日(火)付けで米国の国際学術誌 *Transplantation* に掲載されました。

【研究内容】

糖尿病は血液中のブドウ糖濃度が高くなり、神経や腎臓の障害といった合併症を引き起こす疾患です。日本での患者数は約 1,000 万人と推定されており、年間約 1.5 兆円にもものぼる医療費は医療保険制度の大きな負担となっています。この現状を打開するための先端治療として、血糖調節ホルモンであるインスリンを分泌する膵島を患者に移植する治療法があります。

膵島移植は、脳死ドナー^{注2}から提供された膵臓から膵島細胞のみを抽出し、糖尿病患者へ移植する治療法です。現時点で確立された手法は、消化管から肝臓への血管（門脈）内へ膵島を移植する方法であり、現状、門脈内移植が世界標準となっています。通常、門脈内移植では移植された膵島の多くが原始免疫反応^{注3}によって短時間で死滅してしまうので、十分な移植効果を得るためには複数回の移植が必要となります。しかし、移植された膵島によって血管が狭くなり門脈の血圧が上昇する場合もあり、しばしば移植の回数が制限されてしまいます。また、出血や塞栓といった合併症が避けられず、門脈内移植の様々な問題点が指摘されてきました（図 2）。

一方で、これら門脈内移植の問題点を避けるための方法として、膵島を皮下へ移植する治療法があります。複数回の移植が必要となる膵島移植にとって、皮下移植は操作が容易で低侵襲かつ安全な方法です。近い将来、ES 細胞や iPS 細胞由来の膵島の移植が可能となった際、万一腫瘍化などの不具合が発生した時でも、皮下膵島移植の場合は腫瘍化した移植膵島を摘出することが容易であるなど、門脈内移植に比べ安全性確保という観点からも多くの利点があります。

これまで、皮下への膵島移植は世界中の研究機関により試みられてきましたが、移植膵島へ酸素や栄養を運ぶ血管が他の移植部位に比べてできにくいいため、移植膵島の生着が極めて悪く、臨床応用には至りませんでした（図 2）。皮下における新生血管不足を克服する手法として、移植予定箇所の皮下へ予め人為的に血管新生を誘導しておく方法が有効であると報告されています。この手法では、血管新生を誘導する効果を持つ塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）^{注4}を移植予定箇所の皮下へ投与することで新生血管床を構築し、そこへ膵島を移植します。しかし、bFGF 等の細胞増殖因子は、高濃度で投与すると出血、炎症、さらには癌化のリスクがあり、実際の医療応用が困難でした。

今回我々は、効率良く新生血管を誘導する新規素材（I 型コラーゲン様リコンビナントペプチド（RCP）^{注5}）を用いた新規の皮下膵島移植法を開発しました。この手法では、まず移植予定箇所の皮下へ RCP を投与し、予め十分な新生血管床を構築しておきます。その後、膵島を移植することにより、門脈内移植と同等の移植結果を得ることに成功しました（図 3）。今回新たに開発した移植手法は、従来の bFGF を用いた移植手法よりも移植効率が高く、また出血や炎症

などの副作用も全く見受けられませんでした。さらに、この RCP は人工的に産生したリコンビナント製品^{注6}であるため製品の差が極めて小さく、安全性や安定性に優れた素材であり、医療応用に適していると考えられます。現在、門脈内移植と同等の移植効果を発揮する皮下移植手法は他に存在せず、本研究が初めての報告となります（図4）。

今回開発した新規の皮下膵島移植法は、現在の標準手法である門脈内移植を超える簡便・安全・効果的な糖尿病治療となると期待されます。また、今回の新手法は糖尿病治療に留まらず、肝細胞移植^{注7}など、皮下における新生血管不足が課題となっている種々の細胞移植療法への応用が期待されます。

本研究は富士フイルム株式会社による RCP 素材提供の協力のもと、文科省科学研究費挑戦的萌芽研究、科学技術振興機構地域産学官共同研究拠点整備事業（TAMRIC）、および東北大学大学院医学系研究科共通機器室によって支援されました。

【用語説明】

- 注1. 膵島：膵臓の中にあるホルモンを分泌する細胞の集団。血糖値を下げる働きを持つインスリンを産生する細胞が含まれる。健常人の場合、一つの膵臓内に約100万個の膵島が存在する。
- 注2. ドナー：臓器移植や組織・細胞移植において臓器、組織、細胞の提供を行う者のこと。
- 注3. 原始免疫反応：体内に侵入した病原体などをいち早く発見し、最初に攻撃を仕掛ける先天性な免疫反応のこと。
- 注4. 塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）：血管新生、創傷治癒、胚発生などに関与する成長因子の一種であり広範囲な細胞や組織の増殖や分化の過程において重要な役割を果たしている。
- 注5. I型コラーゲン様リコンビナントペプチド（RCP）：RGD基（Arg-Gly-Asp）配列を12個含む新規素材。富士フイルム株式会社より提供。
- 注6. リコンビナント製品：遺伝子操作によって動物細胞または大腸菌などのDNAの一部に目的とする遺伝子を導入し、治療に必要な目的物質を分泌させて製造した製品のこと。
- 注7. 肝細胞移植：肝臓から細胞分離酵素によって肝細胞のみを抽出し、それを代謝性肝疾患や劇症肝炎などの患者へ移植する細胞移植治療法のこと。

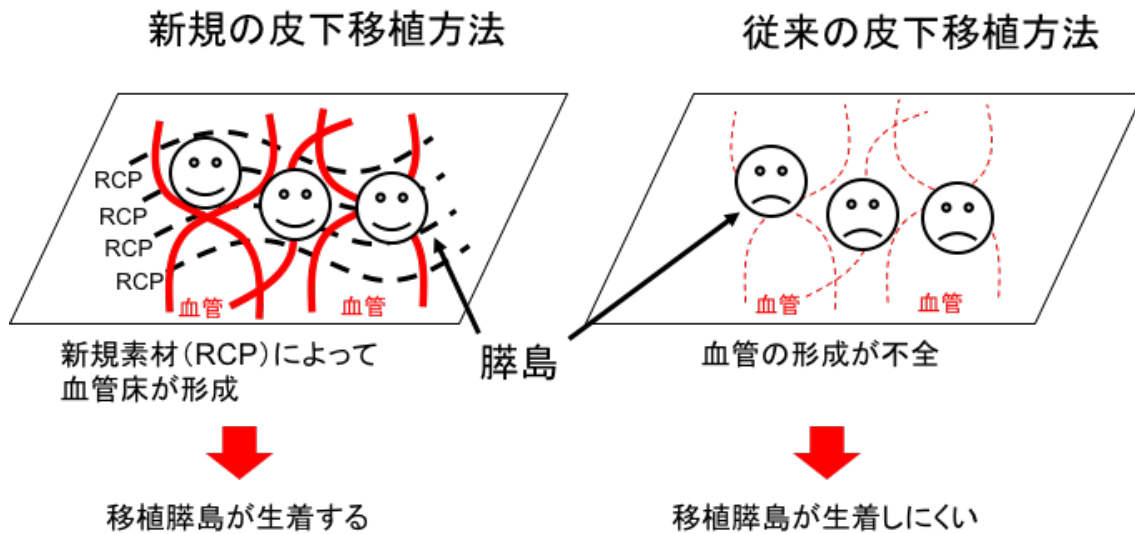
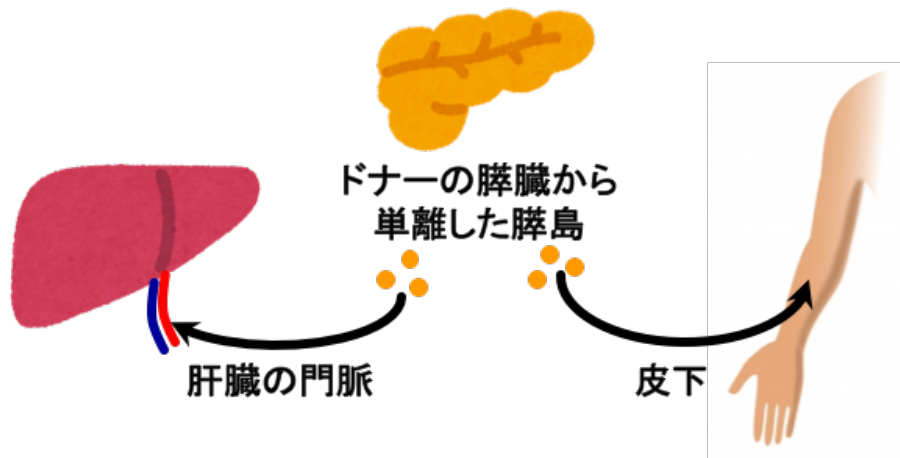


図 1. 新規素材 I 型コラーゲン様リコンビナントペプチド (RCP) を用いた皮下膵島移植法



	従来法(門脈内移植)	新規法(皮下血管床移植)
長所	<ul style="list-style-type: none"> • 手法が確立している(現在の標準移植法) 	<ul style="list-style-type: none"> • 低侵襲であり安全 • 何度でも追加移植可能 • 移植操作が簡便
短所	<ul style="list-style-type: none"> • 免疫反応で多くの細胞が死滅 • 塞栓・出血といった合併症の可能性 • 移植回数に制限あり(通常2-3回) • 移植操作が煩雑 	<ul style="list-style-type: none"> • 血流不足によって生着が悪い

図 2. 従来の方法(門脈内移植)と新規の膵島移植法(皮下血管床移植)の比較

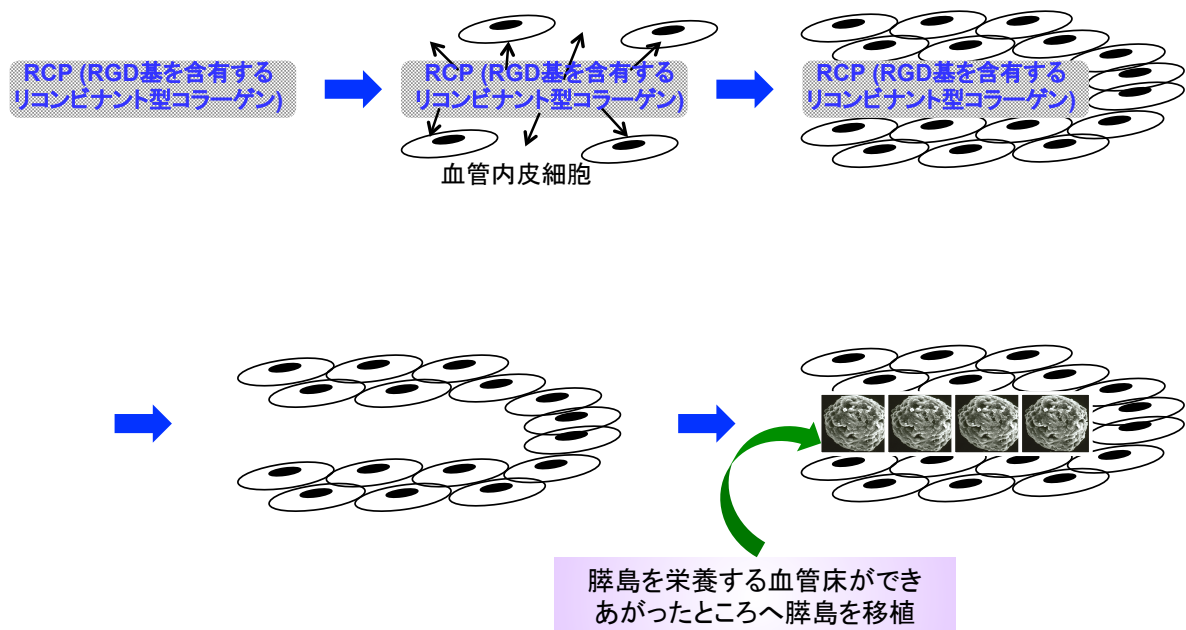


図 3. 新規素材（RCP）による皮下への移植前血管床構築の概念図

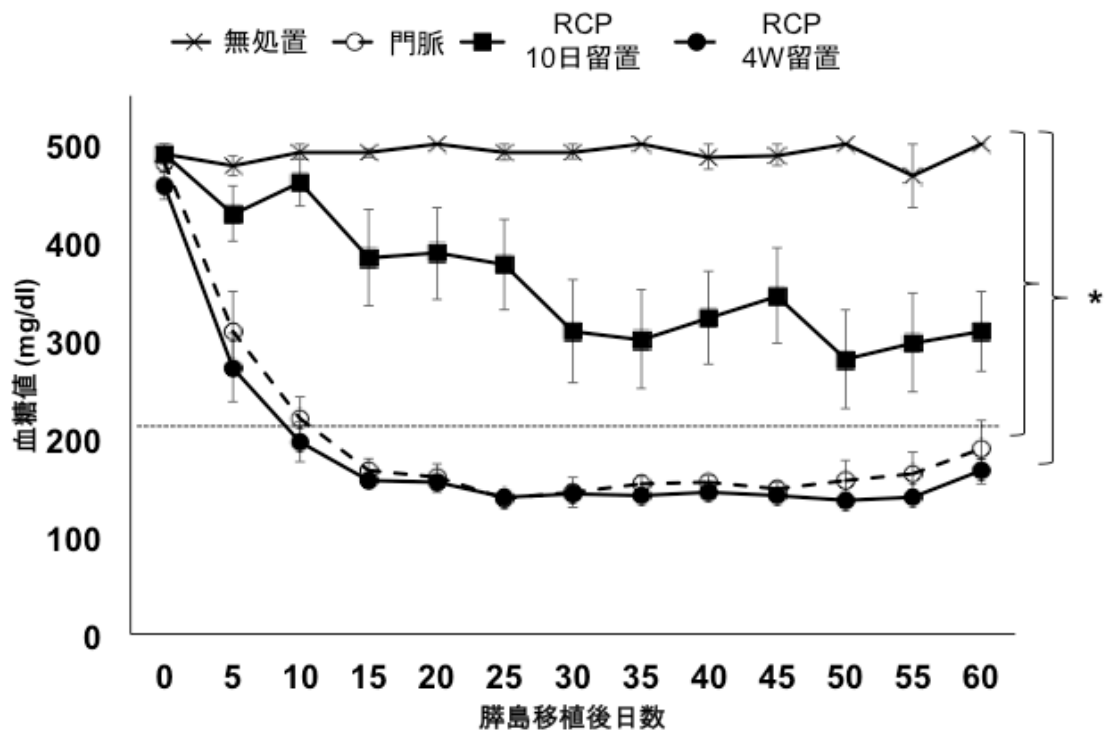


図 4. 新規素材（RCP）による皮下膵島移植の成績
(Uematsu T, Goto M, et al Transplantation 2017 より抜粋改変)

【論文題目】

The optimization of the prevascularization procedures for improving subcutaneous islet engraftment

(皮下膵島移植の成績を向上するための最適な移植前血管床構築法の開発)

掲載雑誌 : *Transplantation*

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科移植再生医学分野

教授 後藤 昌史 (ごとう まさふみ)

電話番号 : 022-717-7895

Eメール : masafumi.goto.c6@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号 : 022-717-7891

FAX 番号 : 022-717-8187

Eメール : pr-office@med.tohoku.ac.jp