

再生医療が切り開く未来

表1 現在提供されている再生医療

循環器・心臓血管外科・形成外科・糖尿病内科

末梢(まっしょう)動脈疾患(虚血肢)の細胞治療
(骨髄由来幹細胞、間葉系幹細胞を含む)

整形外科

骨軟骨欠損の細胞治療(骨髄由来幹細胞を含む)

眼科

角膜・網膜病変のシート治療
(口腔(こうくう)粘膜・iPS細胞を含む)

歯科口腔外科

歯周病、骨欠損部の骨髄由来幹細胞・
間葉系幹細胞治療、組織幹細胞(シート)治療

循環器・心臓血管外科

虚血性心疾患、先天性心奇形、
心室低形成の骨髄由来幹細胞・
間葉系幹細胞治療、組織幹細胞(シート)治療

消化器科

肝硬変症の細胞治療(骨髄由来幹細胞・
間葉系幹細胞を含む)、
食道粘膜欠損部への口腔粘膜シート治療

脳神経外科・小児科

脳梗塞、脊髄損傷の細胞治療(単核球療法を含む)、
小児麻痺(まひ)の臍帯血幹細胞治療

形成外科

乳房再建の細胞治療(骨髄由来幹細胞・
脂肪由来幹細胞治療)、口蓋裂の組織工学的治療

皮膚科

瘻孔および表皮水泡の細胞治療
(骨髄由来幹細胞・間葉系幹細胞)

泌尿器科

膀胱(尿失禁)の細胞治療(間葉系幹細胞)

耳鼻科

鼓室再建でシート治療を用いた鼓室形成術

…
など

現在提供されている再生医療

細胞移植治療は、骨髄移植を除

る未分化な細胞を用いる方法」と、「分化の終わった終末細胞や組織を身体に補填(ほてん)する方法」があります。

通常、移植ネットワークを介する同種移植は移植医療として行われ、例外はあるものの、規約される法律上も再生医療から外れる治療がほとんどです。

き、自由診療や混合診療として行われ、今のところ保険診療ではありません。さらに、現在実施されている治療として申請の多いものは、糖尿病などの基礎疾患をもち虚血となった重度虚血肢の細胞治療、骨軟骨欠損の細胞治療、角膜・網膜病変のシート治療などで、多岐にわたっています。

膵臓(すいぞう)には、消化吸収を助ける消化酵素を分泌する「外分泌細胞」と、血糖を調節する「内分泌細胞」の2種類の細胞群があります。外分泌細胞は膵臓の95%以上を占め、その隙間に内分泌細胞が島のように点在することから「膵島(すいとう)」と呼ばれます。さらに膵島には「 α 細胞」「 β 細胞」などがあり、 α 細胞か

1型糖尿病の根治治療



「再生医療」という言葉を皆さんも耳にしたことがあるのではないのでしょうか。京都大学 山中伸弥教授のノーベル賞受賞をきっかけに、再生医療が世間の話題となることが多くなりました。再生医療は現在急速に発展している分野ですが、それによって1型糖尿病が完治する日がいつかやってくるのではないかと期待されています。そこで「さかえ」では、再生医療の最先端で研究を続けていらっしゃる福岡大学の小玉正太教授に解説をお願いしました。少し難しいかもしれませんが、辞書を引いたり主治医の先生に聞いたりして、じっくりと読んでみてください。きっとためになる内容です。

再生医療とは

再生とは生物が一部を失ったときに、その失った部分を補うことで、損傷を受けた組織や器官、四肢などを復元する現象をいいます。これを聞かれた多くの方は、現行の治療から程遠い再生現象を連想されるかもしれません。しかしこれが再生医療となると、器官発生

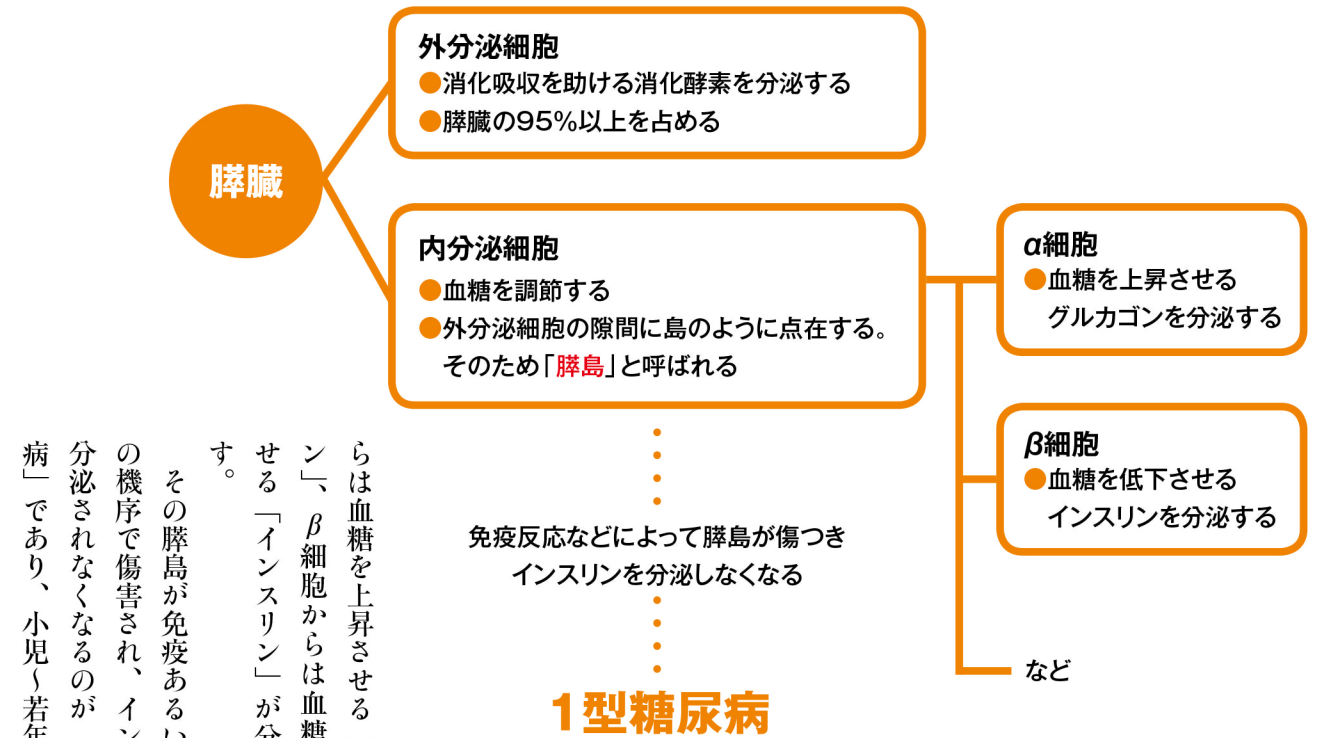
や組織再生などに見られる生物学的なプロセスを意図的に利用することで革新的な治療法を開発することを試みる医療のことで、多くの細胞・組織治療を包括することとなります。

再生医療として行われる細胞・組織治療は、大きく分けて、「標的となる終末細胞(赤血球など)へ分化する幹細胞(造血幹細胞など)や前駆細胞(赤芽球など)といわれ



教授 小玉正太
こだま しょうた

福岡大学 基盤研究機関 再生医学研究所、
福岡大学 医学部 再生・移植医学講座、
応用再生医療開発講座、
福岡大学病院 再生医療センター



らは血糖を上昇させる「グルカゴン」、β細胞からは血糖を低下させる「インスリン」が分泌されます。

その膵島が免疫あるいはその他の機序で傷害され、インスリンが分泌されなくなるのが「1型糖尿病」であり、小児・若年での発症

が多く、女性に多いのが特徴です（表2）。

1型糖尿病を発症してインスリン分泌ができなくなった人に対し、根治治療としてインスリンを産生するβ細胞を含めて移植するのが、細胞移植である「膵島移植」と、臓器移植である「膵臓移植」です。

膵臓移植は、外分泌細胞も含めて膵臓全体を移植する方法で、全身麻酔で開腹し、膵臓を十二指腸の一部と一緒に移植します。生着率が高く、移植後には約8割の人にインスリン注射が不要になっていますが、開腹手術による合併症や移植後の拒絶反応などのリスクがあります。

それに対し膵島移植は、膵島だけを取り出して純化したものを、肝臓内の門脈（血管）にカテーテルを通して点滴の要領で注入する移植法です（図1）。局所麻酔で行うため、体への負担が少なくすむ、拒絶しても取り出す必要がないなど、多くの利点を含んでいます。

ただし、移植した膵島が生着し、膵島の量が十分なら、血糖値に反応してインスリンを分泌するので

インスリン注射は不要になります。膵島の量が少ない・生着が十分でない場合などはインスリン注射が必要です。それでも1回の膵島移植でインスリン注射は減量でき、インスリン治療による血糖値の変動幅が小さくなって血糖コントロールしやすくなるので、重症1型糖尿病に多い低血糖による意識消失などが防げます。また移植後に拒絶反応が現れたとしても、膵島は自然に消滅するので、開腹による摘出手術などは必要ありません（表3）。

膵島移植は通常2〜3回行いますが、中には1回でインスリン注射が不要になる例もあります。なお、膵臓移植も膵島移植も、免疫抑制剤を一生服用する必要があります。

膵島再生を 始めとする再生医療

1990年代後半ごろからインスリンを分泌するβ細胞や、インスリン分泌調節機構を兼ね備える膵島細胞を再生する研究が始まり



「膵島移植」とは、膵臓でインスリンを分泌している膵島細胞を肝臓の門脈に移植する治療のこと。これに対し、膵臓全体を移植するのが「膵臓移植」。

イラスト提供:陣内病院 熊本つばみの会事務局 永原清香様
このイラストは2015年1月10日に開催された「第1回九州膵島移植フォーラム」のポスターでも使用されました。

図1 膵島移植とは

ました。胚性幹細胞（ES細胞）を用いて膵島を分化誘導する方法や、その分化誘導因子を遺伝子的に解析することが行われています。次に2000年代初めごろから胚性幹細胞（ES細胞）以外から膵島細胞を誘導する研究が始まり、体性幹細胞に分類される成体（大人の体）にある幹細胞から、膵島細胞の誘導が試みられて行きます。2010年前後になりますと、成体の分化が終わった終末細胞が初期化されて幹細胞となる「リプログ

ラミング」と呼ばれる現象が応用化され、iPS細胞が誕生します。現在はさらに終末細胞が幹細胞になり分化誘導され標的細胞になるのではなく、終末細胞が直接標的細胞に分化誘導されるといった、「ダイレクトリプログラミング」といった手法まで開発されています。

研究領域では膵島細胞の再生がさまざまな手法で発表されています。しかしながら現在細胞移植法である膵島移植を超える、臨床に

近い成果を導き出したものは大動物実験でもなく、基礎研究領域の成果と現実の臨床の間には大きな隔たりが存在しているのが現状です（14ページ表4）。

「バイオ人工膵島」の発展

膵島移植は1型糖尿病の治療の一つで、血糖コントロールの改善、合併症の進展予防が見込まれます。しかし、1型糖尿病は自己免疫に

表3 膵臓移植と膵島移植の違い

膵臓移植

【内容】
外分泌細胞も含めて膵臓全体を移植する

【方法】
全身麻酔で開腹し、膵臓を十二指腸の一部と一緒に移植する

【主なメリット】
生着率が高く、移植後、約8割の人がインスリン注射不要になる

【主な注意点など】
開腹手術による合併症や移植後の拒絶反応などのリスクがある

膵島移植

【内容】
膵島だけを取り出して純化したものを移植する

【方法】
肝臓の門脈に、カテーテルを通して点滴の要領で注入する

【主なメリット】
局所麻酔で行うため手術時の体への負担が少ない。移植後に拒絶反応が現れても取り出す必要がない

【主な注意点など】
膵島の量が十分ならインスリン注射は不要になるが、膵島の量が少ない、生着が十分でない場合などは手術後もインスリン注射が必要。それでもインスリン注射は減量でき、低血糖による意識消失などは防げる

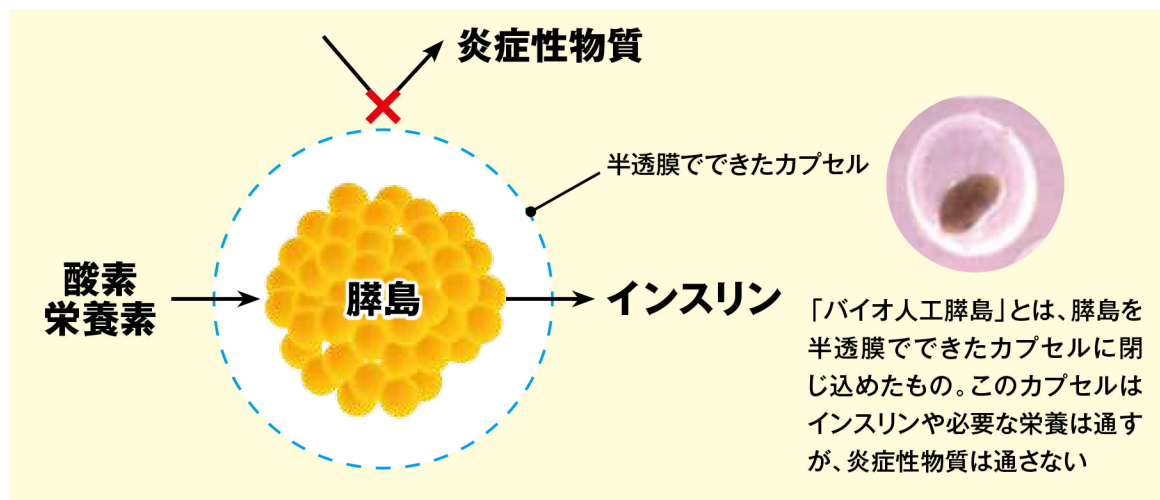
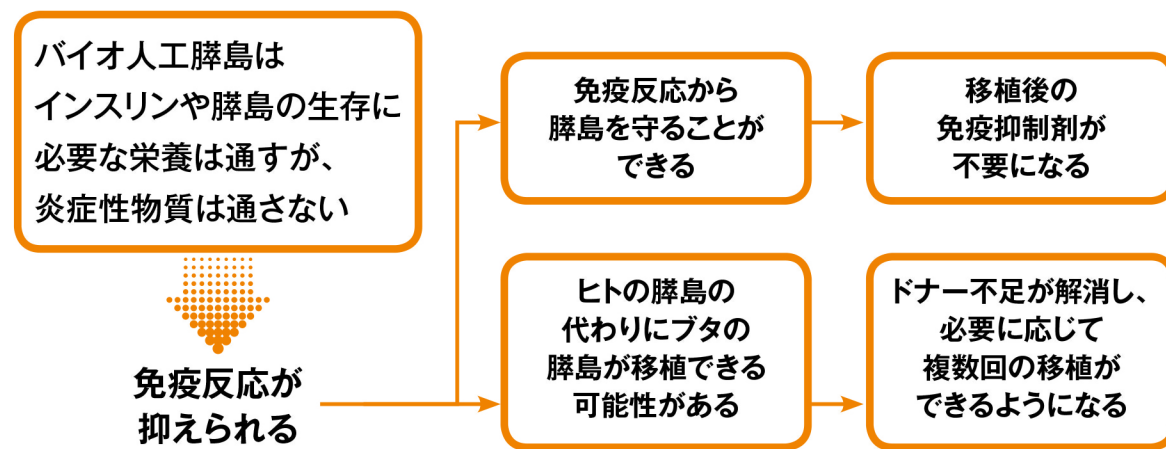


図2 バイオ人工膵島とは

表5 バイオ人工膵島に期待されること



再生医療とバイオ人工膵島の技術が融合すれば、より効果的な移植治療へとつながると考えられる

がない訳でもありません。元来、1型糖尿病は免疫の関与する病気であることを述べました。そのため1型糖尿病患者様本人のiPS細胞や由来細胞から再生された膵島細胞は、患者様本人の免疫反応に関わる病気の遺伝子情報をそのまま継承する可能性があります。そのため自己由来の細胞を用い、同種移植による拒絶反応を回避する元来の再生医療の手法だけでは根本的解決が難しいかもしれません。その解決策として、拒絶反応が起こらないように、基礎疾患をもたないさまざまな提供者からなるiPS細胞のバンクを作り、拒絶反応の起こりにくい組み合わせでiPS細胞を提供する方法も考えられています(16ページ表6)。

我々の施設では、現在行われている移植治療に加え、その問題点である早期拒絶反応回避に向けたアプローチや、膵島再生を促す新たな膵島移植部位で臨床試験を始めるべく準備を進めています。

表4 再生医療研究の歴史

1990年代後半ごろ

β細胞や膵島細胞を再生する研究が始まる

胚性幹細胞(ES細胞)を用いて膵島を分化誘導する方法の研究や、その分化誘導因子を遺伝的に解析することを行う

2000年代初めごろ

胚性幹細胞(ES細胞)以外から膵島細胞を誘導する研究が始まる

大人の体にある幹細胞から膵島細胞を誘導する試みが始まる

2010年前後

終末細胞が初期化されて幹細胞となる「リプログラミング」と呼ばれる現象の応用が進む

iPS細胞が誕生

現在

終末細胞が直接標的細胞に分化誘導されるといった「ダイレクトリプログラミング」といった手法を開発

しかし、膵島移植を超える成果を導き出したものは大動物実験でもなく、基礎研究の成果と現実の臨床の間には大きな隔りがある

より膵島が攻撃されインスリンを産生できなくなることが発症の原因であるため、せっかく移植した膵島が体の中で壊されてしまう可能性があります。それを防ぐには移植後にも免疫抑制剤を飲み続けなければなりません。免疫抑制剤には、感染症に対する抵抗力の低下、貧血などの副作用もあります。この問題を解決する方法として研究されているのが「バイオ人工膵島」です。バイオ人工膵島とは膵島を半透膜でできたカプセルに閉じ込めたものです。このカプセル

はインスリンや、膵島の生存に必要な栄養は通すことはできますが炎症性物質を通さず、膵島をレシピエントの免疫反応から守ることができ(図2)。つまり、移植後の免疫抑制剤が必要なくなるということです。

現行の膵島移植のもう一つの課題であるドナー不足の打開策としてもバイオ人工膵島は注目されており、ヒトの膵島の代わりに清潔で純粋隔離生育されたブタの膵島を移植しようという試みがあります。通常、動物種を超えた移植で

は激しい拒絶反応が起きますが、ブタ膵島をカプセルに入れることで免疫反応を抑えます。ブタ膵島の移植が実用化すれば安定した供給が可能になり、必要に応じて複数回の移植をすることもできます。実際に、ニュージーランドの研究グループは糖尿病患者様の腹腔(ふくくう)内にブタの膵島を作ったバイオ人工膵島を移植する臨床試験をしています。その結果、完全なインスリン離脱はできないものの、インスリン使用量の減少、低血糖発作の減少が認められまし

た。また、移植実施後のアンケートにおいて、多くの患者様がQOLの改善を実感されています。

近年、さまざまな細胞からインスリン分泌細胞への誘導に成功したという研究成果が報告されています。これらも新たな膵島細胞の供給源として期待されますが、前に述べたように膵島移植ではレシピエントの免疫反応の制御が必要なことから、バイオ人工膵島の技術と融合すれば、より効果的な移植治療へとつながると考えられます(表5)。

今後の膵島再生医療

根治をめざした治療の中で、現在移植医療を超える膵島再生の成果は得られていませんが、将来自己由来の細胞から誘導されたiPS細胞あるいは分化終末細胞を用いて直接膵島細胞が再生され、1型糖尿病の患者様へ移植される日が訪れることを信じています。しかしながらそれらが保険診療となる日は未だ近未来のものであり、加えて再生された膵島細胞に問題

最後に

現在1型糖尿病の内科治療はインスリンポンプを始め、目まぐるしい進歩を遂げています。残念ながら病気を発症した場合は、できる限り早期に、小児科医から糖尿病内科専門医へコンサルトや専門

治療を移行することが必要です。そして、糖尿病内科専門医の努力や患者様やご家族との包括的な治療連携で、多くの方は比較的良好なQOLを保てられているかもしれません。しかしながら、度重なる低血糖発作を繰り返し、不幸にして重症例へと移行しても、根治治療としての膵移植は、腎合併症が進行

して透析導入された後でさえ、膵臓腎臓同時移植として行われる、移植成績も良好で優先度の高い根治術であります。また、腎移植後の膵単独移植や腎合併症のない膵単独移植では、移植後の成績に膵島移植でも膵臓器移植でも近年差がなくなってきました。

現在、重症例で腎移植した後や、合併症の予防も考慮されて膵島移植を選択される方も、近未来には移植医療なしで自分の失った膵島が再生し、インスリンフリーとなつて1型糖尿病が完治する時代が訪れるかもしれません。またそうなることを願っています。さらにそういった再生医療が行えるように、我々も一層の研究努力を続けています。

表6 膵島再生医療の今後

現在、移植医療を超える
膵島再生の成果は得られていない

しかし

将来、自分の細胞から
直接膵島細胞が再生され、
移植される日が訪れる可能性はある

そのためには

1型糖尿病患者本人から再生された膵島細胞は患者本人の免疫反応に関わる病気をそのまま継承する可能性があるため、その問題を解決する必要があるが、それは難しい

そこで

自分の細胞から再生された膵島細胞を移植するのではなく、基礎疾患を持たないさまざまな提供者からなるiPS細胞のバンクを作り、拒絶反応の起こりにくい組み合わせでiPS細胞を提供する方法などが考えられている

●お問い合わせ先●

福岡大学病院 再生医療センター
福岡大学医学部 再生・移植医学

担当:小玉正太、伊東 威

tel 092-801-1011

Eメール

saiseiishoku@fukuoka-u.ac.jp

ホームページアドレス

<http://www.med.fukuoka-u.ac.jp/regenerative/index.html>

特集1

再生医療が切り開く未来

