

膵島移植におけるドナー特異的調節性T細胞を用いた免疫寛容誘導(2008年度)

研究代表者 杉本 光司 (吉野川医療センター 外科)

研究のゴール

1 型糖尿病根治(「膵島移植」治療における免疫抑制剤使用の問題点を解決)

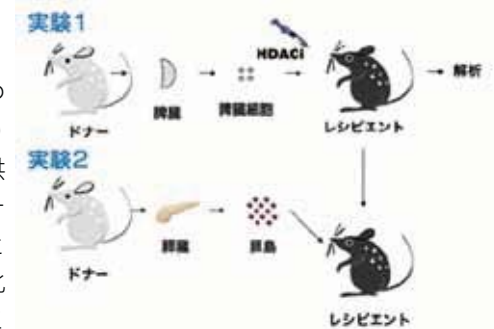
研究の特徴

免疫抑制剤の副作用、およびその費用負担を解決すべく、免疫抑制剤を使用せずに移植された膵島の拒絶反応を回避するため、提供された臓器に向かう免疫作用(攻撃)を抑えることを目指します。

研究概要

提供臓器に向かう免疫作用の抑制(ドナー特異的免疫寛容)を誘導する一つの方法として、臓器提供者の抗原注入(Donor Specific Transfusion: DST)という臓器提供者から採取したリンパ球や骨髄などを移植時に臓器を提供される方(レシピエント)に投与する方法に注目しました。また、このドナー特異的免疫誘導には調節性T細胞(Treg)という種類のリンパ球が関わることが報告されています。今回の研究の新規点として、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(Histone deacetylase inhibitor, HDACi)という薬剤を使用することで、生体内でTregの数が増えること、またそのTregの機能を上昇させることやDSTによるドナー特異的免疫寛容の効果が高まるかどうかを動物実験で検討しました。

具体的には実験1のようにドナーの脾臓から取った細胞と一緒にHDACiをレシピエントに投与してこの細胞の増加を調べます。そして最も良い投与条件のマウスに対してドナーからの膵島移植を行い、何も行わなかったマウスと比較し拒絶反応の抑制の効果を確かめます(実験2)。



■これまでの研究結果・成果

DST、HDACi投与によるマウス体内のTreg比率の変化を見るため、DST、HDACi投与後のマウスの体内のTreg比率の測定を行いました。その結果からDST、HDACiによってマウスの体内、特に中枢リンパ組織(胸腺)でTregへの変化が進んでいることが明らかになりました。また、IL-10という抑制性サイトカインの発現上昇も認め、DST、HDACiの投与によって、免疫を抑制できる可能性が示されました。続いて、糖尿病マウスを用いて膵島移植モデルを作成し、DST、HDACi投与の効果を観察したところ、DST、HDACiの投与によって移植した膵島の生着期間が延長したという結果を得られました。

ロードマップ

現在の進捗率 約10%

脾臓細胞の投与による調節性T細胞の増加

現在

HDACi投与による調節性細胞の更なる増加

2016年～

拒絶反応抑制効果の確認
拒絶反応抑制効果の機序解明

膵島移植の治療成績向上
(免疫抑制を必要としない膵島移植)

IDDM治療の向上

現在の状況

今回の研究はまだ基礎実験の段階であり、より効果の高い薬剤・方法の検討やヒトに使用した際の効果、安全性などの検討が必要となります。

この研究で患者の生活や他の研究にどのような波及効果があるか(期待されるか)

まだまだ検討すべき課題が多いですが、免疫抑制剤の問題点を解決することにより、移植医療がより安全に施行でき、医療費用の削減にもつながると考えられます。

患者・家族、寄付者へのメッセージ

日本IDDMネットワーク様からのご支援をいただき、研究を行うことができましたが、私個人だけでなく、これがきっかけとなって、継続して基礎研究を進めることや膵島移植の臨床応用に向けての施設整備ができるようになり、誠に感謝しております。

私自身は現在、研究から臨床へと仕事の軸足が移っておりますが、膵島移植は糖尿病治療の新しい方法の一つであり、今後も症例数の増加、また臨床・基礎研究のさらなる発展が大いに見込まれます。

研究支援の御礼を申し上げると共に、皆様の今後ますますのご発展をお祈り申し上げます。