

1型糖尿病におけるHybrid Insulin Peptideの免疫学的な意義 (2021年度)

1型糖尿病の免疫ワクチン療法の開発 (2024年度)

研究代表者 及川 洋一(埼玉医科大学 内分泌内科・糖尿病内科 教授)

研究のゴール 1型糖尿病の免疫ワクチン療法※の開発

研究の特徴

Enzyme-Linked ImmunoSpot (ELISpot) 法という特殊な測定技術を用いて、1型糖尿病の発症に関わる真の原因物質(自己抗原:免疫の標的となっている膵β(ベータ)細胞内の自己タンパク)を特定し、免疫ワクチン療法としての臨床応用(基礎的な研究で得られた成果を、治療に用いる医薬品として実用化)を目指します。

※免疫ワクチン療法:免疫の標的となっている分子をあえて身体に大量に投与し、その分子に対して体の免疫系(異物を排除する機能)が反応しない状態を誘導する治療方法

研究概要

1型糖尿病の多くは、膵臓のβ細胞に発現しているインスリン分子を標的とする「自己免疫」という炎症が関係しています。これまではβ細胞内で自然に合成されるインスリン分子そのものが直接の自己抗原と考えられていましたが、最近では欧米を中心に、β細胞内で分解処理されたインスリン分子の断片が別の断片と融合して新たに生じる分子(ハイブリッドインスリンペプチド:HIP)が新たな自己抗原として注目されるようになりました。そこで私は、このHIP 分子が1型糖尿病の病態形成においてどのような役割を担っているのかを明らかにし、この分子を用いた免疫ワクチン療法の開発を目指します。

これまでの研究結果・成果

これまで46名の1型糖尿病患者さんにご協力いただき、免疫反応を可視化(ELISpot法:右上図)にすることによって1型糖尿病におけるHIPの役割を調査してきました。その結果、発症後1年以内の患者さんでは、HIPに対して免疫抑制性(免疫作用を抑える)の反応が観察されましたが、1年を過ぎるとその反応は消失していました。そこで、1型糖尿病の発症直後は、HIPを標的とした免疫抑制性の反応が1型糖尿病の病態進展のブレーキ役として作用しているのではないかと考えました。もし本研究を通じてHIPを用いた免疫ワクチン療法が確立し、HIPに対する免疫抑制性の反応を長期間維持することができれば、1型糖尿病の発症予防や進展阻止(インスリン注射の減量や中止)につながるものと期待されます。



陽性反応例 陰性コントロール

ELISpot法の結果の一例

注)ELISpot法では、自己抗原に対して反応を示す白血球を茶色で可視化できます(陽性反応例)。この技術を用いて、HIPに反応する炎症細胞がどのくらい存在するのか調査中です。

現在の状況

引き続き、当院通院中の糖尿病患者さんにお声がけし、この研究にご協力いただける方を募集しています。患者さんの様々な臨床の特徴(病状や検査データ、治療状況など)に関する情報についてもデータベース化を進めています。

この研究の参加者の目標数は1型糖尿病患者さん100名、2型糖尿病患者さん(対照群)50名に設定しており、1型糖尿病患者さんについては目標の半数まで調査が進んでいます。2型糖尿病患者さんもこれまで30名の皆様にご協力いただいております。

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)

現在、1型糖尿病に対する免疫調整薬(テプリズマブ)が海外で実用化されています。しかし、その効果は一時的であり、さらに薬の特性上、繰り返し投与することができません。一方、免疫ワクチン療法は全身への作用が少なく、一般的に繰り返し投与によるワクチン効果の増強が期待されます。そこで、この研究を通じてHIPを標的とする免疫ワクチン療法が確立すれば、テプリズマブとの併用によってより確実な1型糖尿病の発症予防や進展阻止につながり、インスリン治療の不要な日常生活を取り戻すことが可能になります。

患者・家族、寄附者へのメッセージ

引き続き、1型糖尿病の免疫ワクチン療法の開発につながる有意義な研究になるよう努めてまいります。変わらぬご支援のほど、何卒よろしくお願いいたします。

ロードマップ 現在の進捗率 30%

これまで	1型糖尿病患者の血液中にHIP分子に対する免疫反応が存在していることを確認した。
現在	1型糖尿病におけるHIP分子の免疫学的な意義を明らかにする。
2028年	HIP分子の役割を明らかにした後、1型糖尿病の病態進展阻止に関わる最も重要なHIP内のアミノ酸配列(エピトープ)を明らかにする。
2035年	エピトープを用いたワクチン療法の臨床試験(人を使った試験)を計画し、実施する。
2040年	

1型糖尿病の免疫ワクチン療法の完成