

GLP-1シグナリングによるT細胞アネルギー誘導効果を介した1型糖尿病の根治療法の開発



研究代表者 伊藤 新 (慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 非常勤講師)

研究のゴール 1型糖尿病の根治

研究の特徴 1型糖尿病モデルマウス(NOD マウス)を用いて、GLP-1RA^{※1}(GLP-1^{※2}受容体^{※3}作動薬)が自己免疫(自分の正常な細胞・組織に対して攻撃すること)を抑え、インスリン分泌を増やし、かつグルカゴン(血糖値を上げるホルモン)分泌をも抑えることで血糖値を正常化することを確かめて、今まである薬の新しい活用により1型糖尿病を根治させる治療として確立する研究を行います。

※1 GLP-1RA: GLP-1受容体作動薬のことでGLP-1を補う薬のこと。

※2 GLP-1(ジーエルピーワン): 腸から分泌され、インスリン分泌を促して血糖値を下げる働きのあるホルモン。

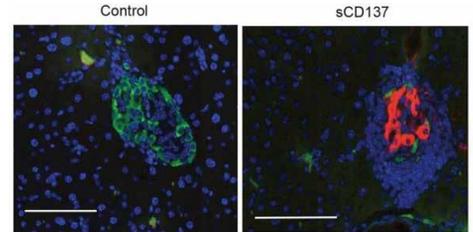
※3 受容体: 細胞膜上あるいは細胞内に存在し、細胞に作用するホルモンや抗原・光などの受け皿となり、細胞機能に変化を生じさせる物質

研究概要

1型糖尿病の根治には、①インスリンが出てくる膵β細胞の破壊を防ぐべく自己免疫反応を抑制して多くの膵β細胞が破壊されないようにする治療に加えて、②破壊された、あるいは破壊されかけているβ細胞の再生、保護、機能回復、そして③グルカゴンが出てくる膵α細胞からのグルカゴン分泌抑制によって糖代謝の回復を図り血糖値を正常に保つこと、の3条件を同時に満たす治療法が必要と考えられます。私が本研究で使用するGLP-1受容体作動薬(GLP-1RA)は、すでに2型糖尿病治療薬として、β細胞の機能改善や増殖効果の他、高血糖を招くグルカゴン分泌の抑制効果が知られているだけでなく、免疫細胞上に発現しているGLP-1RAを介して免疫を調節する可能性も報告されています。すなわち、GLP-1RAが1型糖尿病根治の3つの条件を同時に満たす理想的な薬剤と期待できます。本研究ではNODマウス(1型糖尿病を発症するマウス)を対象にして、GLP-1RAが自己免疫を抑え、インスリン分泌を増やし、グルカゴン分泌を抑えることで血糖値を正常化することを検証し、既存薬(GLP-1受容体作動薬)の新しい活用により1型糖尿病を根治させる研究を行います。

これまでの研究結果・成果

活性化したT細胞(免疫の司令官)にGLP-1RAが豊富に発現(遺伝子の情報が細胞における構造および機能に変換される過程)していること、そしてGLP-1RAが、活性化したT細胞のサイトカイン(細胞間の情報伝達物質)産生を強力に抑制し、免疫学的治療薬としても期待できる可能性を報告しました(Itoh A, J Diabetes Complications, 2018)。そしてNODマウスにT細胞アネルギー(T細胞によるβ細胞への攻撃を抑制すること)を誘導すると、NODマウスの自己免疫性糖尿病を停止させることを示しました(Itoh A, Front Immunol.2019)。



左) β細胞が完全に破壊されるとインスリン(赤)が見えなくなり、グルカゴン(緑)が強く分泌される。
右) β細胞が保護されるとグルカゴン分泌も抑制され血糖値が正常化する。

(Itoh A. Front Immunol. 2019)

現在の状況

NODマウスのメモリーT細胞(一度免疫反応を起こしたことがあり、その反応が記憶され2度目以降の反応をより速く、より強く起こすT細胞)にはGLP-1受容体の発現が豊富に認められることがわかりました。また、糖尿病を発症したNODマウスにGLP-1受容体作動薬を持続投与したところ、血糖値の改善や血清グルカゴン値の低下が認められました。その機序(仕組み)を検討したところ、GLP-1RA投与により、膵島浸潤(膵臓外から入り込んでくる)免疫細胞にT細胞アネルギーのみならず、Exhaustion(免疫疲弊、攻撃性を有するT細胞の勢いがなくなること)をもたらす可能性を見出しました。より詳細な仕組みについて現在解析し、論文報告する準備をしているところです。

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)

これまで糖代謝改善薬として使用されてきたGLP-1RAは免疫不全を起こすことなく安全に自己免疫反応を抑制し、多くの自己免疫疾患の制御に有用であることが期待されます。膵β細胞機能の維持やグルカゴン分泌抑制といった作用も相まって1型糖尿病根治が期待でき、特に発症早期に投与することで、生涯にわたるインスリン補充を行う生活から解放され、将来の合併症あるいは医療費等の経済的負担の不安が解消されると期待されます。

患者・家族、寄附者へのメッセージ

この度はご支援頂き誠にありがとうございます。1型糖尿病の根治は、1型糖尿病患者でもある私自身にとっても悲願であり、糖尿病内科医として日常臨床で安全に、かつ十分な経験をもって診療に使用している薬剤により、1型糖尿病根治を達成すべく研究を進めてきました。その第一弾の報告がもうすぐできそうなところまで進んでおります。

ロードマップ

現在の進捗率
50%

2020年	膵島浸潤免疫細胞(ランゲルハンス島に入り込み、ベータ細胞を破壊する免疫細胞)におけるGLP-1R発現の検証実験
2022年	GLP-1受容体作動薬による1型糖尿病抑制効果の検証(NODマウス)実験
現在	T細胞アネルギーや免疫疲弊を誘導するGLP-1シグナリング(細胞内変化)の特定実験
2025年-2026年	T細胞アネルギーや免疫疲弊を誘導したT細胞によりGLP-1RAで糖尿病を抑制する効果の検証実験
2035年	1型糖尿病の根治

● 伊藤 新 先生プロフィール 【①座右の銘 ②趣味 ③特技 ④尊敬する人 ⑤好きな食べ物】

①苦悩を突き抜けて歓喜にいたれ ②音楽鑑賞 ③ピアノ、ファゴット ④Ludwig van Beethoven ⑤ハンバーグ