



## 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 助教)

### 研究のゴール 1 型糖尿病の根治

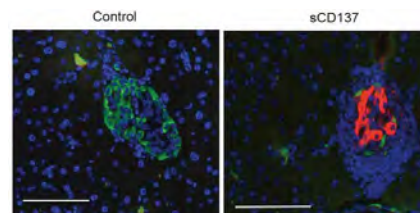
#### 研究の特徴

1 型糖尿病モデルマウス (NOD マウス) を用いて、GLP-1RA (GLP-1 受容体作動薬) \*が自己免疫を抑え、インスリン分泌を増やし、かつグルカゴ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、今までは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。

\* GLP-1 (ジーエルピーワン)：血糖値を下げる働きのあるホルモン。GLP-1 受容体作動薬は、この GLP-1 を補う薬のこと。

#### 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。



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)

#### 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 GLP-1RA が 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) を起こし、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)。

#### 現在の状況

NOD マウスの免疫細胞における GLP-1 受容体の発現状況を検討しています。また GLP-1 受容体作動薬を NOD マウスに持続皮下投与し、1 型糖尿病発症後の血糖値の抑制効果の検証実験を開始しています。

#### 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)

これまで糖代謝改善薬として使用されてきた GLP-1RA が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、寄付者へのメッセージ

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たいと存じます。

#### ロードマップ

現在の進捗率  
約10%

- 現在
- 膵島浸潤免疫細胞における GLP-1R 発現の検証実験
  - GLP-1R 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
  - T 細胞アネルギーを誘導する GLP-1 シグナリングの同定実験
  - GLP-1RA でアネルギー誘導した T 細胞の糖尿病抑制効果の検証実験

#### 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