

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

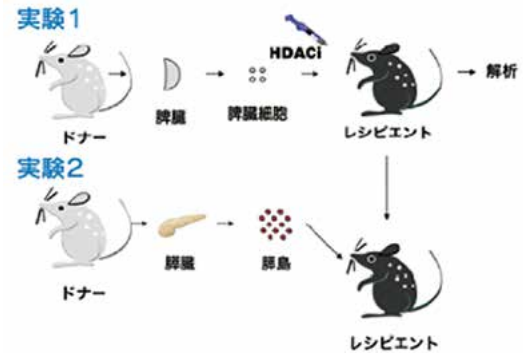
研究代表者 杉本 光司（徳島市民病院 外科）

研究のゴール 1型糖尿病の根治（「膵島移植」治療における免疫抑制剤使用の問題点を解決する。）

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した。

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に関わることが報告されていますが、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。具体的にはまず実験1として、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した。そして実験2として、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認しました。



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わかりました。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。また、実験結果をまとめて論文報告することができました。（Transplant International 27 (2014) 408-415）

しかしながら、すぐに臨床応用できる結果にまでは至らず、その後、私自身の職場異動もあり、研究中止となりました。

現在の状況

現在は基礎研究を離れて地域医療・救急医療に従事しております。

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)

基礎研究結果のみであり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ご支援いただき本研究を行うことができ、また、これをきっかけに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、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あげると共に、皆様の今後ますますのご発展をお祈り申し上げます。

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

HDACi投与による
調節性T細胞の更なる増加

マウスモデルでの移植膵島の
生着期間延長

現在 ● 論文報告
(Transplant International,
2014)

● 中止(異動のため)