



## JDRF(米国の1型糖尿病研究財団)視察報告 -2011年度 全日本社会貢献団体機構助成事業-

今年(2012年)6月中旬、私たちの「1型糖尿病研究基金」設立のきっかけであり、お手本としてきた米国の1型糖尿病研究支援団体であるJDRF本部(ニューヨーク市)とロサンゼルス支部を当法人の役員3名(井上理事長、大村専務理事、松本理事)で訪問してきました。

目的はJDRFの活動の実際を直接見聞させてもらうことで、私たちの今後の活動の参考となる情報を入手し、具体的な活動手法を学ぶことです。私たちと同じ1型糖尿病の患者・家族の組織ですので、その基本となる思いは同じかと思いますが、現在の活動レベルは大きく異なります。以下では現地でお会いしたJDRFのスタッフや役員の方々から直接、見聞させていただいた情報を基に、JDRFの現在の活動状況についてご報告します。

### 1. 訪問内容

・期 日:2012年6月13日～15日

・訪問先:JDRF本部(ニューヨーク市) 13日、14日

JDRFロサンゼルス支部(ロサンゼルス市) 15日

・訪問者:井上龍夫(理事長)、大村詠一(専務理事)、松本慎一(理事)

・主な面会者:Mania Boyder 組織開発および資金調達担当副社長

Scott McCormick マーケティング担当副社長

Susan L. Barr 出版・編集担当部長

Darlene C. Deecher 研究担当副社長

Jill Clark 國際提携の担当(6か国提携)

Besty Paffmann ロングアイランド支部患者支援担当

Robert J. Reid ロサンゼルス支部長



ニューヨーク本部のスタッフの皆さんと



ニューヨーク本部のロビー  
役員の写真が掲げられています。



ロサンゼルス支部のスタッフの皆さんと

### 2. JDRFの設立経緯と使命

JDRFは1970年に1型糖尿病の息子を持った2人の親によって設立されました。それは主治医の言った次の言葉が全ての始まりでした。「お子さんの病気は現在の医学では治りません。治すための唯一の方法は研究を進めることです。そしてそのためには研究資金つまりお金を集めることです」

このようにJDRFは初めから1型糖尿病の根治に向けた研究助成をその使命として生まれた団体です。設立から40年余りたち、現在では年間百億円以上の研究助成を行う、世界でも最大の研究支援を行う患者団体に成長しました。現在の使命は当初の「根治」という究極の目的だけではなく、この数年でその幅を広げ、「根治」に加えて「治療」、「予防」を掲げています。また、成人の患者(全体の約80%)についても配慮し、昨年11月から組織の名称もJDRFのJDのJuvenile Diabetes(小児糖尿病)という意味を出さずに「JDRF」の4文字を正式な名称として使うことにしたとのことです。

現在のJDRFの使命を分かりやすく表現すると次のようにになります。

- ・「根治」に向けて研究を進めること
- ・「治療方法とデバイス」の最新の物を患者に届け、毎日の治療負担を減らすこと
- ・1型糖尿病を「予防」し、これから発症する患者を減らすこと



### 3. 組織運営(本部と支部の役割)

JDRFは本部(ニューヨーク市)と全米内の80支部から構成されており、本部と支部の活動は明確に役割分担されています。

本部には100名以上のフルタイム職員が勤務し、その組織は大きく「研究」、「広報・コミュニケーション」、「資金調達」、「組織運営(支部、国際)」などに分かれており、大きな会社のような組織です。本部の主な役割はまずは「研究」支援の活動です。これは本部のみで行っています。現在は1型糖尿病に関連する各分野の専門性の高い22人の博士号を持った研究者が、JDRFとして力を入れていく研究分野やその方向性を決めるために、世界中の研究者とネットワークを持っています。そこで立案した基本方針のもとに募集する研究分野を決定し、広く世界中に研究課題を公募しています。また、米国内での広報活動や行政への政策提言などは本部で一括して行います。さらに各支部の活動で必要な資金集めの方法やツール、患者支援のツール類を提供して支部活動を支えています。

一方、各支部の活動は大きく次の3つとしています。

- ・新しい患者・家族へのアウトリーチ(新規患者へ確実に支援が届くこと)
- ・患者・家族への情報提供、教育、コミュニケーション
- ・実際の資金調達(寄付集め)活動

支部の職員構成は支部の規模でかなり異なるようですが大体以下のようです。

- ・支部長(エグゼクティブ・ディレクター)1名
- ・専任スタッフ 数名から20名
- ・その他のボランティアスタッフ 数名

支部活動としての「患者支援活動」、「資金調達活動」についてはそれぞれの項目でご紹介します。

### 4. 広報およびコミュニケーション活動

JDRFでは研究助成や活動資金を獲得(調達)できる対象を「市場(マーケット)」と見ています。つまり、マーケットは患者・家族含めた一般社会、企業です。そこからいかに効率よく、しかも共感を得ながら資金を調達できるかはその広報活動にかかっています。

最近、マーケット(社会)が変化してきていると彼らは言っています。それは「根治」だけでは不十分でその前に「今の状態をよく保つ」ことも重要ということです。しかも「根治」の意味も変え、「体から」病気を取り除くだけでなく「生活から」病気を取り除くことまでを強調しています。このように社会からの共感を得るための訴え方、表現を重要視しているのです。

実際のPRは全国規模の「公共サービスキャンペーン」を利用して行っています。それはテレビ局、新聞社などが広告代理店とともに無料でコマーシャルを作成、放映してくれる制度です。特にテレビは効果的で、半年に1度くらいで内容を更新して、できるだけ希望を持たせるイメージを映像的に示すのだそうです。その中では有名人に協力してもらい、組織の活動を伝えるメッセージを載せ、また病気の情報、病気のステージやその年齢層などの1型糖尿病の認知、普及啓発としても利用しています。放送する側も社会貢献活動の一環としても社会から理解されているので積極的に受け入れてくれるようで、特にJDRFのPRは質が高いため他のNPOよりもよく使ってくれるということです。

定期的出版物については外部向けと内部向けがあり、「年次報告書」、「会報(ニュースレター)」(2回/年で主に寄付者向け)、「ツールキット」(いろいろな階層向けの1型糖尿病のテキスト)など各種あり、これらは印刷物とインターネット上と同じものが用意され、全て無料でダウンロード可能ということです。



様々な出版物が用意されています。  
これは成人患者向けのマニュアル



## 5. 研究支援活動

JDRF設立からこれまでの約40年間で行った研究助成の総額は日本円で約1600億円です。昨年度の研究助成額は約100億円でその対象国は18カ国に上りました。2の使命でも述べましたように、現在の研究は大きく3分野絞っており、その資金配分の実績と詳細分野は以下の通りです。

### ① 根治(全体の約40%)

- ・ $\beta$ 細胞の再生
- ・膵島細胞のカプセル化(バイオ人工膵島)
- ・自己免疫メカニズム解析とその寛容化
- ・バイオマーカー

### ② 治療(全体の約30%)

- ・人工膵島(機械による完全に自動化した血糖コントロール)
- ・よりよいインスリン製剤
- ・血糖値測定に関わるあらゆる可能性

### ③ 予防(全体の約30%)

- ・合併症の予防
- ・ワクチン治療

公募する分野が示され、助成課題の応募が受けつけられます。そして締め切り後、応募されたテーマは以下のような審査の段階を経て助成課題が決定します。

① 内部の研究者により分野ごとに分別された後、それぞれの研究課題の審査にふさわしい外部の審査委員に依頼して応募された課題について評価をします。

基本的には1テーマに対して3人の審査委員が担当します。

② その後、患者・家族などの当事者で非専門家による審査(これをレイ・レビュー委員会と呼びます)を行います。そこでは特に外部の委員への質問などを行い、患者・家族の立場から優先順位を付けます。

③ それらを総合的に踏まえて、内部の研究者により役員会に対して最終推薦を行う。

④ 役員会でも助成課題の検討委員会があり、そこで最終決定されます。

このプロセスでは非専門家である患者・家族の意見は極めて重要な判断のポイントになることも少なくないようです。

## 6. 患者・家族への支援活動(これはほとんど支部の活動です)

### (1) 発症直後の患者・家族への支援

1型糖尿病と診断を受けた患者の情報が入ると、「希望のバッグ(Bag of hope)」と呼ばれる発症初期に必要な情報とツール類がかばんに詰められて贈られます。また「歓迎の小包(Welcome packet)」というその支部情報やイベントの案内などが届けられます。このようにして患者(特に子供は)発症直後からその地域の支部からの手厚い支援の対象となるのです。

“Bag of hope”は現在は子供用のみですが、来年には大人用も作成予定とのことです。ここに入れられる物は本部が基本的なアイテムを決めていますが、それに各支部独自のアイテムや情報を追加するようです。そしてそのあと、先輩家族が紹介されますがそれを「メンターシステム」と呼んでいます。またいつでも相談できる仲間の紹介もあり、それは「バディシステム」と言うそうです。先輩や仲間からは



希望のバッグ(Bag of Hope)と  
JDRFのマスコットのクマの  
ぬいぐるみ



「いつでも電話してくれていいよ」と声をかけられることで安心し、様々な情報で冷静になれるのです。JDRFの支部のある役員は「とにかく新しい患者・家族は知りたいことが山ほどあります。それら一つ一つにていねいに対応してあげます。」と言っていました。

こうして患者・家族は一番つらい時期にJDRFにサポートされ、その恩返しとして1年くらいの後には自然と組織の資金集め活動に参加・協力するようになるということです。

## (2) その他の患者・家族の支援活動

### ① ミート・アンド・グリート(Meet and Greet)

これは新規患者・家族が対象で、1年に1回、他の多くの患者・家族と会う機会を支部として提供しています。ロングアイランド支部ではこれに加えて、毎月新規患者のための様々なイベントを行っているようです。

### ② 各種セミナー

支部によって異なりますが、様々なセミナーを用意しています。対象も患者・家族だけでなく、医療関係者、学校関係者などがあり、自分の関心のあるセミナーに参加できるようです。(ロングアイランド支部では年間300人～400人が参加)

## 7. 資金調達活動

研究助成資金およびそれ以外の活動資金含めて年間に100億円以上の収入を一体どのようにして獲得しているのでしょうか。今回の私たちの訪問の大きな目的はそこを知ることでした。

### (1) ウォークイベント

JDRFの資金調達の中で最も大きい成果を上げているのが「Walk for cure diabetes」(糖尿病の根治のためのウォーキング)と呼ばれるウォークイベントです。これは年間に全米合計で約220回行われています。例えばニューヨーク支部では年間3回、ロサンゼルス支部では4回、シカゴ支部では年間6回のウォークを行っています。

ウォークによる年間の資金調達額は約70億円です。ですから全収入の7割近くはこのウォークで獲得していることになります。では具体的にどのように行っているのでしょうか。それは日本でもできるのでしょうか。

ウォークは参加する人とその参加者を応援する人に分けられます。参加者はチームを作り、チームとして応援する人を出来るだけ多く集め、様々な方法で支援、つまり寄付を呼び掛けるのだそうです。その呼び掛けはウォークの3ヶ月くらい前から始まります。JDRF本部の作ったオンライン(インターネット上)でクレジットカードによる寄付ができる仕組みを使います。各チームは目標金額を決めて、その達成に向けて多くの知り合い、職場の仲間、親類などに呼び掛けて寄付を集めます。こうしてウォークの実施日の前にすでにほとんどの寄付は集まっている状態になります。

この寄付の呼びかけで大切なことは当事者(患者・家族)がこのJDRFについて、特にその研究について評価していることが重要で、その気持ちが支援者に伝わります。つまり患者・家族のJDRFへの評価や期待感が高いほど周囲の評価や期待も上がり、それが資金調達の効果につながるということです。

ウォーク当日のイベント内容についてロサンゼルス支部が行ったドジャースタジアム(球場)でのウォーク様子を示します。



ウォークのチームの紹介冊子など



主催者(スタッフ)は朝4時頃から会場の準備を始めます。

8時～10時頃には参加者が集まり、ウォーク開始は10時です。

それから12時頃まで球場の周りを楽しく歩いて、最後に球場に入り、大スクリーンも使ったフィナーレで盛り上がって、午後1時にウォークイベントは終わります。

球場の外の駐車場にはたくさんのテントを立て、ステージ上では有名ミュージシャンの音楽、トークなどが行われ、毎年恒例のお祭りと言えるイベントということです。ここでは特に1型の子供たちは、多くの同じ病気の仲間たち会うことができ、自ら楽しむために参加します。

## (2) ガラ(GALA):チャリティディナーイベント

これはホテルなどで行う大規模なチャリティディナーです。各支部ごとに年間に1回、全米で100回程度行われているそうです。参加者は500人～2000人で全米でのGALAは年間約40億円を集めます。

GALAには以下のような内容が盛り込まれているようです。

有名人(ミュージシャン、スポーツ選手)の品物などのサイレントオークション。

会場での生のオークション。これは豪華な旅行券、レストランチケット、有名シェフが自宅などで料理してくれるクーポン券など様々なチケット類をスポンサーに無料で提供してもらい、それを会場の参加者が競り落とします。

それ以外にも音楽演奏、プレゼンテーション(研究基金の説明やその成果報告)、そして大口の寄付者の表彰などもあります。

また、“Fund for cure”というその場での研究に向けた寄付の直接依頼もあり、患者や家族が体験談を紹介し、その後参加者から寄付を募るもので、100ドルから始めて10万ドルくらいまで上がっていくようです。

以上、今回のJDRFの訪問から得られた情報の一部をご紹介しました。40年以上にわたって研究助成という目的を明確に示して進めてきた彼らの活動は極めて、体系化、組織化されており、大規模に行っています。しかも本部と支部の役割が明確になっており、これから私たち日本IDDMネットワークの将来の方向付けに大いに参考になる情報がたくさん得られました。

特に研究助成のための資金調達や患者・家族支援の具体的な方法、仕組みはすぐにでも取り組める物もありそうです。また、JDRFとの関係が今回の訪問を機に、作られたこと自体も私たちの将来の発展に大きな意味を持つものであると思います。



JDRF本部国際担当のJillさんと



# 1型糖尿病研究基金による研究助成の実績と成果

## 1. 1型糖尿病研究基金の設立経緯

1型研究基金の設立のきっかけは2004年に日本で初めて臍島移植を実施した京都大学医学部の臍器移植医療部の松本慎一先生(現在、当法人理事)たちと私たちとで立ち上げた小さな研究会でした。この研究会活動を通じて、先端医療の研究者と患者・家族が一緒になって様々な問題解決に取り組み、実用的医療に向けて研究を進めることの重要性を意識できました。

その活動の中で米国のJDRFの存在も知りました。本書でも紹介していますようにJDRFは私たちと同じ1型糖尿病の親が作った患者団体ですが、私たちとは全く比較にならない程の大規模な研究支援活動を継続しており、その最終目標が「1型糖尿病を治す」ということだと知りました。それがきっかけで、日本でも患者家族の支援団体として1型糖尿病を治すための研究支援制度を立ち上げる必要性を感じ、2005年に基金を設立しました。

## 2. 寄付収入と研究助成(支出)の実績

研究助成は以下に示しますように2008年度に2件、2010年度に3件、そして2012年度に2件と合計7件を実施してきました。助成額はいずれも1件100万円です。従って、これまで7年間で総額700万円の助成額になります。

近年では患者・家族の皆さんはもちろん、当事者以外の方々からも徐々にですがご寄付をいただけるようになりました。中にはお一人で1回に100万円のご寄付をいただける方もありました。ご存知の阪神タイガースの岩田稔投手は1勝につき10万円という寄付を2009年度から行っていただいております。この紙面をお借りしてご寄付いただいた皆様に、あらためてお礼を申し上げます。

年度	1型糖尿病研究基金特別会計				
	支 出				
	1型糖尿病研究基金寄付金	一般会計からの繰入金	利息収入	研究助成金	広報費等
平成17年度(2005年度)	1,040,952	800,000	1	0	806,965
平成18年度(2006年度)	450,901	0	595	0	177,638
平成19年度(2007年度)	293,328	700,000	2,056	0	10,130
平成20年度(2008年度)	1,821,015	0	2,874	2,000,000	160,626
平成21年度(2009年度)	3,172,675	0	430	0	937,424
平成22年度(2010年度)	1,026,953	0	654	3,000,000	508,071
平成23年度(2011年度)	2,550,321	0	247	0	301,829

※2012年7月に2件200万件の研究費助成を決定しました。  
(単位:円)

## 3. 研究成果の評価・フォローと今後の課題

前述のとおりこれまで7件の助成実績ができました。このことは決して小さな実績ではないと思っています。確かに金額自体は少額ですが、日本では患者・家族が自らの病気の根治療法を確立するために研究支援をするという活動はほとんど例がなく、先駆的で重要な事業だと思っております。

そしてこの実績の持っている価値は研究費の金銭価値以上に、患者・家族からの研究者への期待感と思いを込めた無形の様々な効果があると思います。多くの研究者の方々は実際の臨床現場におられない方ですので、患者との接点が少ないという状況があります。だからこそ、このような研究助成はその成果を待っている患者・家族の存在を研究者の方々に身近に感じてもらい、研究加速への動機付けを増幅するという大きな意義があるのでないでしょうか。



これから研究基金活動の運営課題は、期間が短期(1年)で少額な研究費助成であり、その研究成果をいかに評価・表現し、それを患者・家族や寄付をいただいた方々に、そして社会に向けて分かりやすく伝えていくかということ、そしてそれを次のより大きな寄付への動機づけにいかにつなげられるかということがあります。また今後、研究助成への応募数が増えてくることを期待しておりますが、その際の課題審査のプロセスのあり方も課題です。より公正でしかも患者・家族の価値観、期待感に沿った審査プロセスをどう確立していくかが大切です。さらに課題の募集段階で明確に私たちの重視する研究分野を示し、私たちの期待感を積極的に提示することなども必要になってくるでしょう。

そして何よりも大きな課題はその財源である資金調達方法です。私たちはこれらの検討のために、先にご報告しておりますように米国のJDRFを訪問して資金調達の方法などを学んできました。今後、これから得られた情報、ノウハウを日本の事情に合わせてどのように具体化し、実施していくかが私たちに問われているところです。

#### 4.これまでの研究助成課題と研究者からのメッセージ～研究成果と今後の見通し～

以下に、各年度に助成させていただいた研究課題の概要を示し、併せて昨年度までの代表研究者の方々からは2012年現在での成果と今後の見通しなどを、私たちへの率直な想いとともにメッセージにしていただきましたのでご紹介します。

### ▶2008年度の研究助成テーマ

#### 研究課題

#### 1型糖尿病の遺伝子治療を可能にする脾臓特異的遺伝子デリバリーシステムの開発

##### 代表研究者

松崎高志 大阪大学産業科学研究所 特任助教

##### 目的

遺伝子治療によって、移植を必要としない新しい1型糖尿病の根治療法を開発します。

##### 研究内容

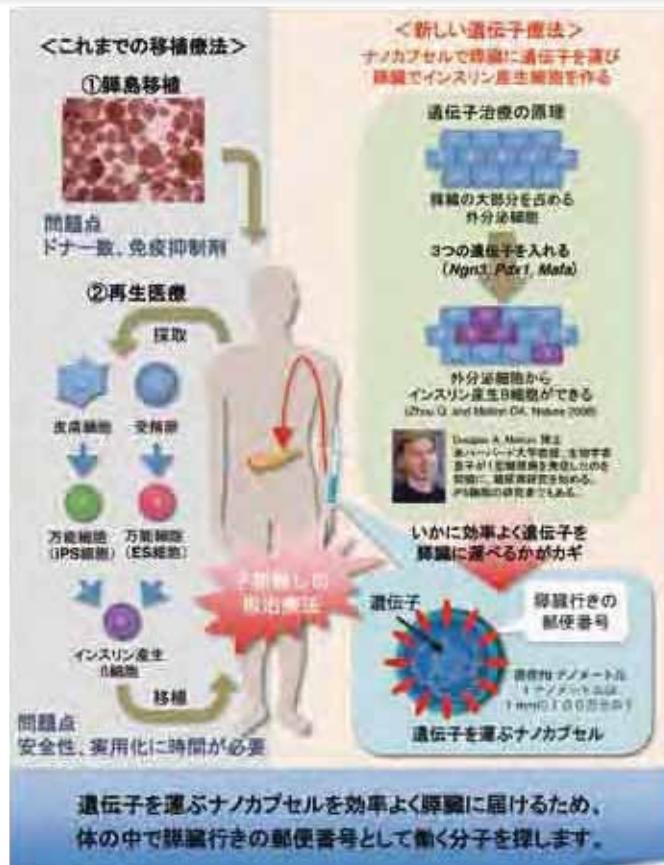
ごく最近、英科学誌*Nature*に発表された米ハーバード大の研究論文から、脾臓の大半を占めるインスリンを作らない外分泌細胞に3種類の遺伝子を入れると、インスリンを作るβ細胞に変化することが分かりました。この発見に基づき、私たちは、これらの遺伝子を1型糖尿病患者の脾臓の外分泌細胞に入れることでβ細胞を作り出すことが出来れば、1型糖尿病の新しい根治療法に繋がると考えました。この**遺伝子治療**を成功させるためには、体内に投与した遺伝子を効率よく脾臓に運ぶ必要があります。そこで、私たちは研究している**遺伝子デリバリーシステム**の技術を利用します。遺伝子デリバリーシステムとは、遺伝子をナノサイズのカプセルに包み、表面に郵便番号として働く分子を付けることで、体の中の目的の場所に遺伝子を届ける技術です。私たちは、これまでに様々な郵便番号を使い、ナノカプセルを目的の場所に届ける事に成功しています。しかしながら、**脾臓行きの郵便番号**は世界的にもまだ見つかっていません。そこで、今回の研究で脾臓行きの郵便番号を見つけ出し、脾臓へ効率よく遺伝子を運ぶナノカプセルを作ることで、遺伝子治療による1型糖尿病の根治を目指します。



## 将来ビジョンと期待される成果

実現すれば、**世界で初めて注射のみで手術の苦痛を一切伴うこと無く、1型糖尿病の根治療法が可能**になります。また、ナノカプセルは遺伝子以外にも様々な治療薬を運ぶことができる所以、糖尿病以外の臓器の病気(臓器癌、臓炎など)の治療にも応用が可能です。特に、臓器癌は抗癌剤が効きにくいため、今回の研究によって開発するナノカプセルを用い、臓器へ抗癌剤を直接運ぶことによって、画期的な臓器癌治療となる可能性があります。

**ナノテクノロジーを利用した遺伝子治療で移植を必要としない1型糖尿病の根治療法を目指します**



## 松崎先生からのメッセージ

日本IDDMネットワークの会員の皆さん、大変お世話になっております。第一回研究助成を頂いた大阪大学の松崎です。現在私は、同じ大阪大学の医学部へ研究の場を移し、本格的な創薬研究(お薬を作るための研究)を行っています。助成を頂いた時は、試験管の中で臓器の遺伝子治療に必要な「臓器への標的分子」(臓器への郵便番号)を開発していましたが、現在では、実際にヒトの体内に投与できるレベルで、遺伝子やお薬を運ぶためのナノカプセル(リポソーム)の開発を行っています。治療の対象は、臓器から心臓へと移りましたが、治療法の無い病気を、ドックデリバリーや遺伝子デリバリーによって治療するという大きな目的は同じです。また、現在開発しているリポソームには、頂いた研究助成によって開発した臓器特異的なRNAアミドマー(臓器への郵便番号)を付けることが可能です。将来的には、ヒトに投与できる1型糖尿病の遺伝子治療薬の開発にも繋がると考えています。大阪大学病院は、厚生労働省より早期・探索的臨床拠点として認定され、大学発の革新的なお薬を安全性を確保しながらいち早くヒトで試験できる病院となっています。私たちは、現在開発を進めているリポソームを、実際にヒトで評価するための試験をスタートさせました。大学から新しいお薬が生まれる日は近いと感じています。御期待ください。



## 研究課題

### 脾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

#### 代表研究者

杉本 光司 徳島大学大学院消化器・移植外科 研究員

#### 目的

カナダのアルバータ大学で1型糖尿病患者7名に対して脾島移植が施行され、移植後1年目の段階では全員がインスリン離脱できたことが2000年に発表(エドモントンプロトコール)されてから、脾島移植は1型糖尿病の根治につながる治療として世界的に注目を集めています。エドモントンプロトコール発表から8年が過ぎ、脾島移植は年々成績が改善されてはいますが、免疫抑制剤の副作用や費用負担、長期のインスリン離脱が難しいこと、などの課題も浮き彫りになっています。我々の研究は、これらの課題の中で特に免疫抑制剤の副作用および費用負担を解決するために、脾島移植における免疫抑制剤の減量および中止を目指しています。今回の研究ではその一歩として、ドナー(臓器提供者)の脾臓からとった細胞と、拒絶反応の回避(免疫寛容)を促進することが最近明らかになってきたヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(Histone deacetylase inhibitor, HDACi)という薬剤をレシピエント(患者)に移植前に投与することによって、免疫抑制剤の必要のない、ドナー特異的な免疫寛容を誘導することを目的としています。

#### 研究内容

##### (1)脾臓細胞による調節性T細胞の増加

これまでにマウスを用いた実験結果から、ドナーとなるマウスの脾臓からとった細胞をレシピエントとなるマウスに投与することで、拒絶反応を抑制する働きのある細胞の増加(調節性T細胞)が認められました。またこの後に皮膚移植を行うと、免疫抑制剤を使用しなくとも移植した皮膚の拒絶反応が遅れ、ドナーに特異的な免疫寛容を起こすことができる可能性が考えされました。

##### (2)ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(HDACi)の併用

脾臓からとった細胞を投与することで拒絶反応を抑制できましたが、この拒絶反応が起きない状態を長期間保つことは難しく、さらに工夫が必要であることも同時にわかりました。今回の研究では、この拒絶反応が起きない状態を長期間保つことを目標とし、そのためには、この調節性T細胞をより患者の中で増加させる方法を検討します。レシピエントにドナーの脾臓からとった細胞を投与する際に、最近、この調節性T細胞を増やすことが報告された、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(HDACi)という薬剤と一緒に投与することにより、この細胞がどれだけ増加するかを調べます(実験1)。また、このHDACiの効果が最大限になるような条件の検討を行います。

##### (3)マウス脾島移植モデルでの拒絶反応抑制効果の検討

実験1の結果から得られた、最も良い投与方法を行ったマウスに対して脾島移植を行います。そして、何も行わないマウスでも同様に脾島移植を行って比較し、ドナーの脾臓からとった細胞と、薬剤(HDACi)を投与することによって拒絶反応を抑える効果がより高められることを確かめます(実験2)。

##### (4)拒絶反応抑制の特異性の検討

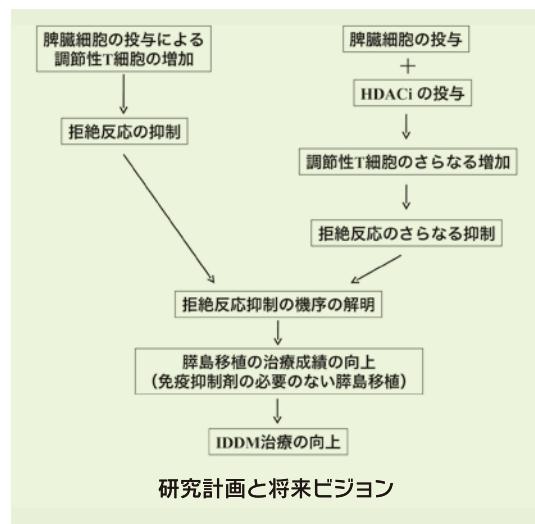
この拒絶反応を抑える効果がドナーからの脾島に限ったものであること、他の抗原(細菌・ウイルスなど)に対しては免疫能力が維持できているかどうかを検討します。





## 将来ビジョンと期待される成果

今回の研究では、脾臓からとった細胞を投与するのに比べてHDACiと一緒に投与することにより拒絶反応をより抑えることができる見込まれます。また、脾臓からとった細胞をさらに細分化して検討し、米国テキサス州のペイラー・オールセインツ・ペイラー研究所と提携して研究の継続および発展を目指していく予定です。ペイラー研究所は世界的に膵島移植の優れた臨床成績を示しており、徳島大学からもすでに研究員が派遣されています。研究提携により世界に先駆け今回の結果の臨床への応用が可能となれば、より早く確実に臨床応用が行えることが見込まれます。また、臓器移植と比べて、膵島移植のような細胞移植では拒絶反応が致命的にならないこと、免疫寛容が誘導されやすいことからこの分野の研究では期待されており、膵島移植を1型糖尿病の根治的治療に飛躍させるブレイクスルーとなる可能性を秘めています。



## 免疫抑制剤を必要としない膵島移植を目指します

### 杉本先生からのメッセージ

日本IDDMネットワーク様より私たちの研究に対するご支援をいただき、誠にありがとうございました。私は2006年より徳島大学消化器・移植外科にて研究活動を開始し、その後膵島移植について学ぶため、米国テキサス州にありますペイラー・オールセインツ・膵島移植研究所に留学させていただきました。免疫学的手法から膵島移植の成績向上を目指して研究を進めております。

膵島移植は糖尿病治療の新しい方法として、ここ10年ほどの間に急速に研究が進んでいる治療法の一つです。現在、アメリカでは1型糖尿病に対する臨床膵島移植が臨床試験段階から保険適応となる標準治療になりつつあり、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ています。しかし、膵島移植における問題点として、移植後の膵島機能を長期に維持するためには免疫抑制剤が必要であることや、免疫抑制剤自体の副作用といったことが挙げられます。現在、私が進めている研究は、これらの問題に対して、ドナー(臓器提供者)由来の抗原注入とヒストン脱アセチル化酵素阻害剤という薬剤投与を組み合わせることによって、ドナー特異的な免疫寛容状態の誘導を図ることで解決を目指そうというものです。この免疫寛容状態を維持することにより、移植膵島の長期生着の延長効果や移植後の免疫抑制剤の減量・中止できることが期待されます。これまでに私たちは、マウスにおいてドナー抗原の注入とヒストン脱アセチル化酵素阻害剤投与の併用によって、レシピエント(臓器提供される方)における免疫寛容を担当する調節性T細胞という細胞が増加することを発見しました。また、マウスのリンパ球から産生される、生体内の免疫を抑制する物質の一つである抑制性サイトカインという物質の発現を調べたところ、同じように上昇していることがわかりました。これらの結果から、移植後の炎症や拒絶反応に関与する物質をより抑えられることが示唆されました。また、マウスの膵島移植モデルを作成し、実際に移植後の膵島機能が長期に維持されるかどうかを検討しており、今後も更なる研究を進めていく予定です。日本IDDMネットワーク様より研究に対するご支援をいただき、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ます。誠に感謝しております。今後とも皆様のますますのご発展をお祈り申し上げます。ありがとうございました。



## ▶ 2010年度の研究助成テーマ

### 研究課題

#### ブタ臍島によるポリビニルアルコール(PVA)マクロカプセル化臍島(MEIs)の研究

##### 代表研究者

角 昭一郎 京都大学再生医科学研究所 器官形成応用分野 准教授

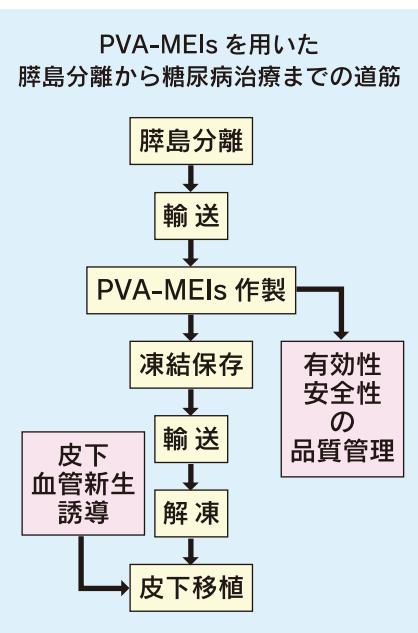
##### 目的

内科的なインスリン補充療法で安定した血糖コントロールが得られない1型糖尿病症例では臍臍移植や臍島移植が適応となります。これらの移植医療を希望してもドナー不足により長期間の待機を余儀なくされるほか、免疫抑制による有害事象のリスクも避けられません。このような問題に対する有力な解決策は、**異種臍島を用いたバイオ人工臍、中でも最も研究開発が進んでいるカプセル化臍島の実用化**です。本研究では、ラットからマウスへの移植実験などで有効性が実証されているポリビニルアルコール(poly vinyl alcohol, PVA)を用いたマクロカプセル化臍島(macro-encapsulated islets, MEIs)の技術を応用して、すでに諸外国で臨床試験中のブタ臍島を用いたPVA-MEIsを作製し、糖尿病ラットへの移植実験でその効果と安全性を確認するとともに、次のステップである大動物(イス、サルなど)における前臨床試験にも対応できる作製法や一連の作業手順の最適化を行います。本研究の最終的な目標は、免疫抑制剤が不要でドナー不足の懸念がない新しい糖尿病治療の実現です。

##### 研究内容

合成繊維ビニロンの原料として我が国で開発されたPVAは、接着剤や化粧品・医薬品の添加物などとして広く用いられている水溶性の合成樹脂で、この水溶液を一度凍結した後、解凍することで水を多量に含んだゲルを作製できます。PVA-MEIsは、臍器保存液であるET-Kyoto液を主体とする臍島凍結保存液にPVAを溶解し、さらに臍島を混入・懸濁してこれをシート型の鋳型に入れ、凍結・解凍することで作製します。ブタ臍島は、東北大学の後藤研究室で臨床臍島移植の準備実験として行われるブタ臍島分離で得られたものを京都大学にクール宅配便で輸送し、京都大学再生医科学研究所でPVA-MEIsに加工、試験管内のインスリン分泌試験や細菌培養検査などを行って機能と安全性を確認するとともに、糖尿病ラットに移植して効果・安全性を確認します。以上の実験過程の中で、以下のような点を検討します。

- (1) **臍島輸送法**: 保存液や容器を改良します。
- (2) **PVA溶液の組成**: 従来用いていたウシ血清を臨床に使われているヒト・アルブミンに置き換え、凍結保護剤を改良するなど、臨床応用への問題が無い成分に切り替えます。
- (3) **安全性・有効性の品質確認法**: PVA-MEIsは凍結保存が可能なので、この間に同成分で同時に作製した小MEIsを用いて機能や安全性を確認する方法を確立します。
- (4) **PVA-MEIsの移植法**: 当面は有効性が確認されている腹腔内移植を行いますが、並行して、すでに臨床応用されている塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)の徐放化技術を応用して、移植が簡便な皮下組織への移植法を検討します。





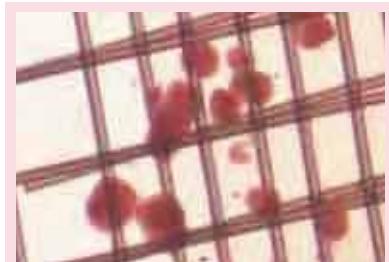
## (5) ブタ内在性レトロウイルス(porcine endogenous retrovirus, PERV)<sup>注</sup>感染性の検討:

PVA-MEIsの培養液や移植部位にPERVの漏れや感染が無いか検討します。

(注:ブタのDNAに含まれ、他の細胞に感染する恐れがあるウイルスで、ブタ細胞を用いた治療法では重要な問題ですが、今まで人間に感染したという報告はありません。)

### 将来ビジョンと期待される成果

本研究によってブタPVA-MEIsの有効かつ安全な作製法が確立されれば、凍結状態で各地に輸送することでイヌあるいはサル等に対する前臨床試験や獣医臨床(ペット動物の糖尿病治療)を全国的に展開することが可能となります。このような大動物における実績を重ね、さらに、ブタ脾島の安全性向上や、作製法、輸送法等を改善すれば、将来的な臨床応用への展望が開けてくると考えます。本研究は科学的な意味での新発見を目指したものではありませんが、本研究によって**凍結保存や運搬が可能なバイオ人工脾島の脾島分離から糖尿病治療に至る一連の方法の基礎が確立**できれば、将来のドナー不足や免疫抑制の問題がない糖尿病治療に向けて、大きな突破口となることが期待されます。



ラット脾島で作製したPVA-MEIsの拡大写真。  
赤く染まっているのが脾島。補強のため2枚のPET線維のメッシュでゲルをはさんであります。

免疫抑制剤やドナー不足の懸念がない異種移植治療法の実用化を目指します。

### 角先生からのメッセージ

免疫抑制を行うことなく脾島移植と同様の効果を実現しようとするバイオ人工脾島の研究としては、海外でミクロカプセル化したブタ脾島の腹腔内移植が臨床研究段階に入り、一定の有効性と安全性が確認されつつあります。私どもは、1980年代の終わり頃からバイオ人工脾島の研究を開始しましたが、ミクロカプセル化脾島では、何か問題が生じた場合の取り出しに十分対応できないと考え、当初から、取り出し・交換が可能なマクロデバイスの研究を行ってきました。そして、10年ほど前から、水溶性のプラスチックであるPVA溶液が凍結によってゲル化することに着目し、凍結・解凍によってラット脾島をシート状のPVAゲルに包埋したPBVAマクロカプセル化脾島の開発に成功しました。

今回頂いた助成によって、東北大学、後藤昌史教授の研究室で分離したブタ脾島をクール宅急便で京都に輸送し、私どもの研究室でPVAマクロカプセル化してその機能や安全性を検討することができました。その結果、まず、脾島の輸送方法としては、代表的な臓器保存液であるUniversity Wisconsin液を満たした試験管に浮遊させる方法が妥当であることが確認できました。また、生細胞と死細胞を同時に染色するLive/Dead染色で脾島を構成する細胞の生存率を検討したところ、京都で再回収した脾島細胞の生存率は概ね85%程度と比較的良好で、輸送は十分可能と考えられました。実験では、到着したブタ脾島を一夜培養した後にPVAマクロカプセル化脾島を作成し、試験管内でインスリン分泌試験を行うとともに、糖尿病のラットやマウスの腹腔内に移植してその効果を検討しました。その結果、カプセル化したブタ脾島ではインスリン分泌量が半分程度に減少するものの、良好なブドウ糖反応性を発揮することを確認しました。一方、移植実験では、移植後2週間程度の血糖低下は確認しましたが、残念ながら長期的な効果を示すことはできませんでした。なお、輸送直後やPVAマクロカプセル化後などに適宜細菌培養検査を実施しましたが、結果は全て陰性で、こうような方法で細菌汚染が起こる可能性は低いと確認できました。

今回の研究で、ブタ脾島は従来実験して来たラット脾島に比べて格段に壊れやすく、作製方法をさらに工夫する必要があることが明らかになりました。現在は、凍結障害を軽減するための凍結・解凍方法の改良や、PVA



に包埋する臍島の至適密度の検討などを進めています。一方、ラット臍島を用いた研究では、PVAマクロカプセル化臍島の作成課程で行う凍結処理の時間を30日まで延長してもインスリン分泌能や移植効果が維持されることを確認し、この方法により凍結保存ができる事を示しました。このことは、PVAマクロカプセル化臍島が輸送や品質管理などに容易に対応できることを示しており、今後の応用における大きな長所と考えます。また、ラットからラットへの移植実験では、通常の移植では拒絶される別の系統からの移植であっても、PVAマクロカプセル化することで、拒絶されない同系統の臍島をカプセル化したものと同等の移植効果が得られました。また、この効果は、次第に減弱しながらも移植後24週間(半年弱)まで維持され、この時点でもカプセル内にインスリン陽性の臍島が確認できることを示しました。

現在は、PVAマクロカプセル化臍島の皮下移植に向けて、移植部位に適する皮下血管新生法の研究をすすめており、将来的には、異種感染症の問題で当面は我が国での臨床応用が困難と思われるブタ臍島の代わりに、現行の臨床臍島移植で移植に供されなかったヒト臍島を用いたPVAマクロカプセル化臍島の皮下移植による糖尿病治療の臨床研究が実現することを目指して、他の施設とも共同して研究を推進しています。

### 研究課題

## ヒト臍細胞を用いた血管構造を有する臍島創出法に関する臨床応用技術の開発

### 代表研究者

谷口 英樹 横浜市立大学大学院 臓器再生医学 教授

### 目的

「臓器置換」という治療概念に基づく移植医療が確立されつつありますが、ドナー臓器や組織の供給には明らかな限界が存在しています。21世紀の臨床医学のひとつの方向性として、幹細胞システムの制御に基づく「置換用臓器の人為的な再構成」という新しい実用化技術の開発に大きな期待が集まっています。

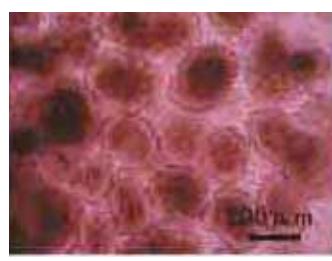
本研究ではヒト臍β細胞を材料として、微小重力発生装置を利用した三次元培養法を用いて、多量の臍島様組織(臍島スフェロイド)の再構築技術を確立することを試みます。さらに、臍島スフェロイドをヒト間葉系幹細胞・ヒト血管内皮前駆細胞と共に生体材料を用いて移植することにより、ヒト血管ネットワーク構造を併せ持つ臍島組織を生体内で再構成すること可能な新しい細胞移植法を開発することを試みます。

これらの技術開発により臍島移植や再生医療による**「細胞移植治療」の実用化の鍵となるヒト臍β細胞の量産技術の開発**を目指します。

### 研究内容

#### (1)ヒト臍β細胞株の樹立

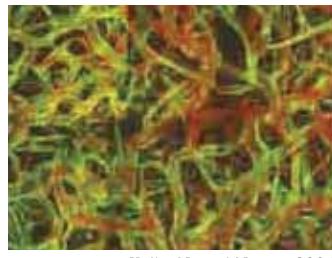
米国ペイラー大学医学部松本慎一教授との共同研究によりヒト臍島を輸入し、これらの臨床検体から複数のヒト臍β細胞株を樹立します。



三次元培養により再構成された臍島

#### (2)ヒト臍β細胞の三次元培養による臍島再構成

模擬微小重力発生装置を利用した革新的な三次元培養法を用いて、臍β細胞株を材料として臍島スフェロイドを再構成し、これらの大量創出法を確立することを目指します。



Koike N,et al:Nature,2004

生体内での血管ネットワークの再構成

#### (3)ヒト血管網を有する臍島組織の再構成

幹細胞を用いたヒト血管ネットワーク再構成法を用いて、内部に血管構造を有する臍島組織を再構成することを試みます。そして、これらの血管化された臍島組織の糖尿病モデル動物における治療効果を検証します。

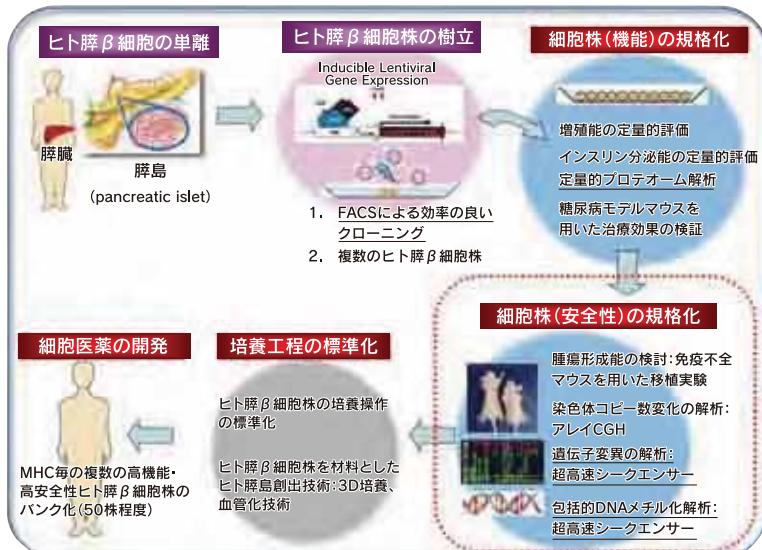


## 将来ビジョンと期待される成果

再生医療を本格的に臨床応用するためには、治療用の細胞を工業的に生産することを実現化する必要があります。最重要課題のひとつは、治療用の細胞を工業製品として規格化するための評価方法や評価基準を確立することにあります。

膵 $\beta$ 細胞は細胞機能(治療効果予測)を定量評価することが可能な細胞であることから、製品(細胞)の規格基準を明らかにすることが可能な細胞であるといえます。

ヒト膵 $\beta$ 細胞株の大量培養や評価技術を実現化することができれば、糖尿病治療に使用可能な「細胞医薬」の工業的な量産という新たな医療産業が創出され、**膵島移植におけるドナー膵島の供給量の限界という大きな問題点を解決できる可能性**があります。



細胞移植治療に用いるためのヒト膵 $\beta$ 細胞の量産技術の開発を目指します。

## 谷口先生からのメッセージ

従来、人工多能性幹(iPS)細胞を用いた研究は、「細胞の創出」を目指す研究開発でした。私たちは、臓器移植に代わる次世代の再生医療の提供を目指して、複数の細胞から構成される三次元的な「臓器の創出」を目指す研究開発を世界で初めて行いました。

生体内における肝臓発生の初期過程において、二次元のシート状構造をとる前腸の上皮から、複雑な三次元構造をとる肝臓の原基(肝芽)へと大きく移行する時期があります。そして、このような肝臓という臓器のたね(原基)である肝芽が出来るためには、内胚葉細胞が血管細胞や間葉系細胞と相互作用を持つことが必須であることが知られています。そこで、私たちは、このような器官発生の初期に生じる細胞間相互作用を人為的に再現することにより、iPS細胞からヒト臓器を創出するための新規技術の開発を試みました。驚くべきことに、適切な条件下で複数の細胞の相互作用を再現すると、ヒトiPS細胞由来の内胚葉細胞が自律的に立体的な肝芽を形成することを見出しました。さらに、誘導されたヒト肝芽は、免疫不全マウスへ移植すると、わずか数日で血流を有するヒト細胞で出来た血管網を創り出し、2ヶ月後には血管構造を有する成体肝組織と同じようなヒト肝組織へと成熟していくことを明らかにしました。iPS細胞から創り出したヒト肝臓は、ヒト特異的な蛋白質を産生したり、ヒト特異的な薬物代謝を行っていることが確認されており、ヒト肝臓に特異的な機能を有していることが明らかとなっています。

私たちの開発した新しい培養方法を用いることにより、iPS細胞からヒト臓器のたね(原基)を人為的に創出することが世界で初めて可能となりました。この新しい培養技術を用いることにより、肝臓だけではなく、同じような発生過程により原基が作られている膵臓なども創り出すことが可能であると考えられます。すなわち、新たに開発されたiPS細胞を用いたヒト臓器の作成方法を改良していくことにより、今後、ヒト膵島の創出技術を開発することができれば、革新的な再生医療を実現することも夢ではないと思われます。iPS細胞を用いてヒト膵島を創出し糖尿病の治療に応用するための技術を開発することが、私たちの重要な使命のひとつです。



## 研究課題

## 体内での膵β細胞再生による1型糖尿病に対する治療法の開発

## 代表研究者

片桐 秀樹 東北大学大学院医学系研究科 代謝疾患医学コアセンター センター長

## 目的

最近、私たちの研究チームは、膵β細胞を増加させる働きを持つ「肝—脳—膵の臓器間神経ネットワーク」を発見し、米科学誌Scienceに発表しました。肥満になるとインスリンの効きが悪くなつて血糖値が上がりやすくなりますが、大多数の人では、膵β細胞が増殖してインスリンを多く分泌し、すぐには糖尿病は発症しません。私たちが発見した肝—脳—膵の臓器間神経ネットワークは、この肥満の際の膵β細胞増殖のメカニズムを研究しているうちに発見されました。つまり、生体自らが膵β細胞を増やしインスリン分泌を促進することにより、糖尿病の発症を防ぐという「体に備わった抗糖尿病機構」と考えられます。これは、膵β細胞を増やすシステムですから、これを活用することで1型糖尿病の治療に応用できないかと考えました。

そこで、膵β細胞の数が少なくなった1型糖尿病モデルマウスで、この神経ネットワークを刺激してみたところ、膵内でβ細胞の再生が起り、長期にわたり血糖値の改善が認められました。

本研究では、この「**体に備わった抗糖尿病機構**」を活用して、**1型糖尿病の実際の治療法につなげるべく、私たちの発見した神経ネットワークの分子機構を解明し、神経ネットワークを効率よく刺激する薬剤の開発**を目指します。

## 研究内容

これまでにマウスでの研究において臓器間神経ネットワークを介してシグナルが伝達されて、膵β細胞が増殖を始める 것을明らかにし、さらに糖尿病マウスでは膵β細胞が再生し、血糖値が改善することを観察しました。(図参照)

本研究では実際の治療法として臨床応用を想定し、肝臓から膵β細胞への神経ネットワーク経路を刺激する物質の探索を行い、薬剤の開発を目指します。さらに神経電気刺激を行い、膵β細胞に与える影響を検討し、膵β細胞を増加させる治療機器としての神経刺激装置開発の可能性を検討します。

## (1) 肝臓において内臓神経を活性化する因子の同定

この神経ネットワーク経路のスタートは、肝臓でのシグナルの変化です。その肝臓内の変化がどのように脳に向かう神経を刺激するのかは全く不明です。そこで、このメカニズムの解明を目指します。つまり、神経系を刺激する因子を同定することは、この体内に備わった膵β細胞増殖システムの解明につながるだけでなく、膵β細胞を増やす薬剤の開発にも直接つながるものと期待されます。

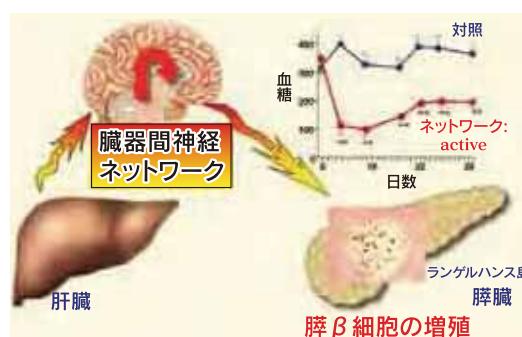
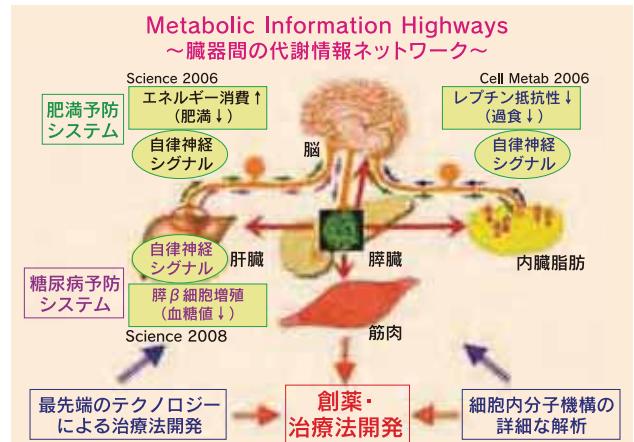


図 脇β細胞の増殖をもたらす神経ネットワーク 肝—求心性神経—中枢神経—遠心性神経—膵による臓器間神経ネットワークを活性化するとモデル動物の糖尿病が改善した(右上グラフ)



## (2)迷走神経から分泌される膵β細胞の増殖を促進する因子の同定

この神経ネットワーク経路の終着点は、神経系が膵β細胞に働きかけるところです。このメカニズムを解明することにより、膵β細胞の増殖を促進する薬剤の開発につなげることを目指します。

## (3)迷走神経の直接刺激による効果の検討

神経ネットワークを刺激することで膵β細胞が増殖するわけですから、神経を直接電気刺激することで、膵β細胞を増やすことができるかもしれません。この可能性を検討します。

### 将来ビジョンと期待される成果

再生治療というと、現在は、ES細胞やiPS細胞といった未分化・多分化能細胞を作成し、体外で培養・刺激を行い、膵β細胞に近い状態に分化させて、それを体内に移植するという手法がその主流とされ、多くの研究がなされています。それに対し、本研究で開発を目指す治療法は、**自分の「体の中」で、自分自身の持つ「再生力」を活用し、膵臓の中の「あるべき場所」で、自分の膵β細胞を再生させるもの**であり、「真の再生医療」につながるものと考えています。免疫拒絶や倫理的問題は生じないと考えられ、その応用が期待されます。

まだ、このような再生能がヒトの体の中にも備わっていること自体が発見されたばかりで、その実態が脳や自律神経といった神経システムに由来することもわかつてきましたところです。ですから、今後、より詳細な分子機構を解明することが必要です。本研究では、どのような分子がこのシステムの活性化に関わっているのかを解明することにより、最終的には、全く新しい観点からの再生治療として、このシステムを刺激する医薬品の開発へと応用できると期待しています。

神経ネットワークの刺激により自分の膵β細胞を体内で再生させる  
新しい1型糖尿病の根治治療法の確立を目指します。

### 片桐先生からのメッセージ

私たちは、体の中に備わった神経ネットワークが、膵臓のβ細胞を増やすことによりβ細胞の数を調節し糖尿病の発症を防いでいることを見出しました。そこで、この神経ネットワークシステムを活用し、1型糖尿病のような膵臓のβ細胞が減った状況の時に、β細胞を増やして糖尿病を治療できないかと考え、1型糖尿病研究基金からのご支援などにより研究を進めています。東日本大震災の影響で、一時研究を停止せざるを得ない時期もありましたが、現在は回復し、神経に働きかける物質を明らかにすることや神経自体を刺激することなど目指して、製薬企業や薬学部の研究者などの力を借りながら研究を進めており、順調に成果が出つつあります。道のりは長いかもしれません、いつの日か臨床の場での応用が可能となることを目標に邁進していきたいと思っています。





## ▶ 2012年度の研究助成テーマ

### 研究課題

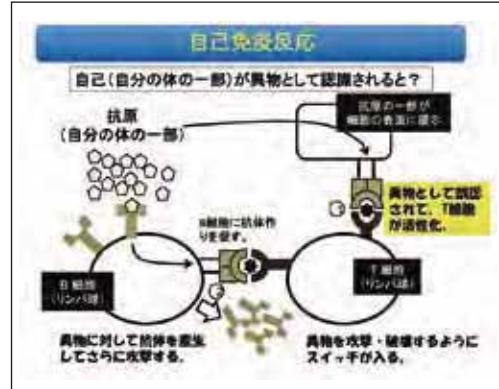
#### 1型糖尿病治療を目指したDNAワクチンの基礎技術の開発

##### 代表研究者

中神 啓徳 大阪大学大学院連合小児発達学研究科健康発達医学寄附講座 教授

##### 目的

1型糖尿病は遺伝や環境要因などによって免疫システムに誤ったスイッチが入ってしまうこと(誤認)により、インスリンを生成・分泌する膵臓のベータ細胞が免疫担当細胞によって攻撃・破壊されてしまう一種の自己免疫疾患です。通常我々の成人の体の免疫システムは外部から侵入するウイルスや細菌などに対して異物(抗原)と認識して体内から異物を排除するためにすでに感染した細胞を攻撃するなどの反応をしますが、自分の体を構成しているもの(蛋白)に対しては通常免疫システムは反応をしないように区別できています。しかし、ある環境下で膵臓のベータ細胞に多く発現しているGad65などの蛋白が抗原(異物)として誤って認識することによって、免疫システムが作動してしまい、自分の膵臓の細胞が自分の免疫システムによって攻撃されているのです。実際に1型糖尿病患者さんでは本来であれば存在しないはずのGad65やGFAPなどに対する抗体の上昇が確認されており、この免疫システムが作動してしまっていることが分かっています。



これに対する治療法として糖尿病ワクチンがいろいろな施設で開発されています。これは間違って作動てしまっている免疫反応をワクチンによって整えて、膵臓のベータ細胞への攻撃を断ち切ることを目的としています。私たちは独自のDNAワクチン技術を用いることにより、1型糖尿病に対する世界初の免疫遺伝子治療を実現したいと思っています。

##### 研究内容

###### (1)DNAワクチンの構築

DNAワクチンでは免疫補助薬(アジュバント製剤)を必要としないために、遺伝子を発現させるプラスミドベクター(運び屋)を作成するだけでワクチン治療が可能です。1型糖尿病患者で抗体が確認されているGad65やGFAPを発現させて免疫寛容を誘導させるベクターを作成します。

###### (2)遺伝子導入法の開発

遺伝子を効率よく体の中で発現させることができDNAワクチンをうまく進めるための課題の一つです。我々は従来の針で筋肉に注射する方法以外にも無針注射器を用いた遺伝子導入法を開発しており、将来的にワクチンに用いることができるよう開発を進めます。

###### (3)小動物での検討

1型糖尿病モデルマウスを用いてDNAワクチンの効果を調べます。血糖の値が低下するか、インスリンの分泌が上昇するかどうかを調べることにより、ワクチンの効果が判定できます。





## 将来ビジョンと期待される成果

1型糖尿病に対するワクチン研究はまだ道半ばです。Gad65に対するワクチン治療は動物実験では非常に良い結果でしたが、近年のヒト臨床試験では1型糖尿病発症後100日以内の3歳から45歳の患者に対して投与した結果、1年後の血糖値とインスリン値で改善がなかったため、さらなる改善が求められています。

DNAワクチンは従来のワクチンに比較して、比較的長期間の効果が期待できる長所があります。従って、発症後から長期間の治療が必要とされる1型糖尿病に対して年に1~2回のDNAワクチン投与で治療ができるれば患者に優しい優れた医療を提供できると考えています。

我々のグループは遺伝子治療のパイオニアとして、現在も閉塞性動脈硬化症に対する血管新生遺伝子治療法のヒトへの治療を探究しています。世界最先端の遺伝子治療の技術を1型糖尿病治療へと活かして開発を進めていきたいと考えています。

**1型糖尿病で混乱している免疫システムをワクチンで整えて、膵臓のベータ細胞を攻撃しない「免疫寛容」を獲得することを目指します。**

### 研究課題

## 「1型糖尿病」患者由来iPS細胞を用いた病態解析研究

### 代表研究者

長船 健二 京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門 准教授

### 目的

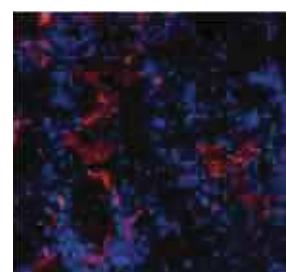
1型糖尿病の病因は依然として完全には解明されておりません。抗GAD抗体などの自己抗体が検出されるため免疫系の異常の関与が考えられていますが、 $\beta$ 細胞側にも傷害される素因があるか否かなどは不明です。

本研究においては、種々の1型糖尿病の患者体細胞からiPS細胞を樹立し、1型糖尿病の病態形成に関わる膵 $\beta$ 細胞、免疫細胞などに分化させ、病因に関与する遺伝子の探索を行います。

本研究の目的は、1型糖尿病に対する特異的治療法開発に向けて、iPS細胞技術を用いて新規の治療標的となる遺伝子を同定することです。



ヒトiPS細胞



iPS細胞から分化誘導された  
膵インスリン産生細胞  
(赤:インスリン 青:核)

### 研究内容

#### (1)「1型糖尿病」患者からのiPS細胞樹立

「劇症1型糖尿病」、「急性発症1型糖尿病」、「緩徐進行1型糖尿病」などの患者より同意の元に皮膚組織や末梢血を採取し、皮膚線維芽細胞やTリンパ球からリプログラミング因子の遺伝子導入にてiPS細胞を樹立します。

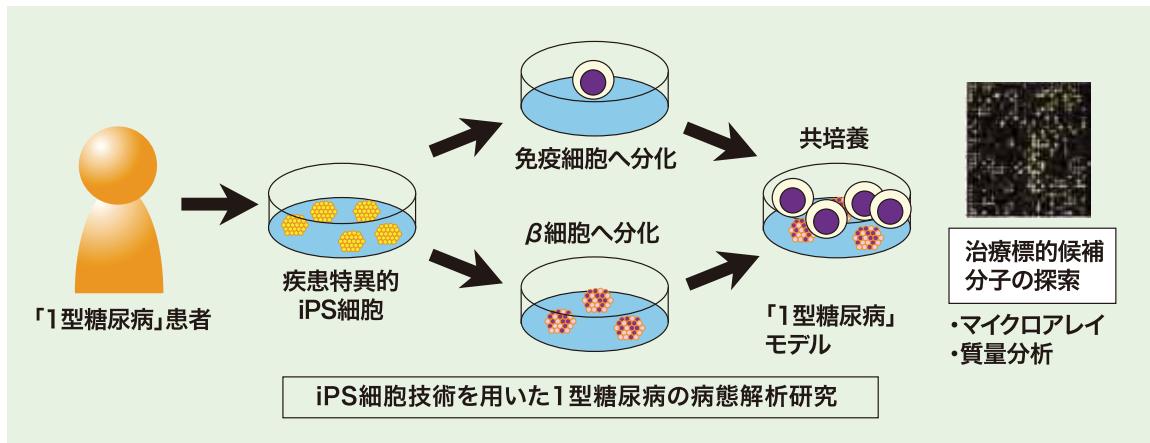
#### (2) iPS細胞から膵 $\beta$ 細胞と免疫細胞の作製

代表研究者らが開発したヒトiPS細胞から膵 $\beta$ 細胞への分化誘導法や過去の報告にあるヒトiPS細胞からTリンパ球などの免疫細胞への分化誘導法を用いて、「1型糖尿病」患者由来iPS細胞から膵 $\beta$ 細胞や免疫細胞を作製します。



### (3) iPS細胞から作製した疾患細胞を用いた治療標的分子の探索

患者iPS細胞および健常人iPS細胞由来の臍 $\beta$ 細胞、免疫細胞のマイクロアレイによる遺伝子発現の比較解析、質量分析法によるタンパク質発現の比較解析を行います。そして、患者iPS細胞由来の臍 $\beta$ 細胞および免疫細胞にて発現が変化している新規の治療標的分子の同定を行います。



#### 将来ビジョンと期待される成果

iPS細胞の誕生により、患者自身の幹細胞から作製した移植用細胞を用いる拒絶反応のない移植療法が可能となりました。本研究にて1型糖尿病患者よりiPS細胞が樹立可能であること、さらに、臍 $\beta$ 細胞に分化誘導可能であることが明らかとなれば、1型糖尿病に対する細胞療法の開発および臨床応用へ向けての重要な第一歩となります。

1型糖尿病の発症機序は完全には解明されておりません。これは、患者の体内から傷害を受ける臍島組織の入手が困難であることが一因であります。iPS細胞技術を用いて患者由来のiPS細胞から臍 $\beta$ 細胞や免疫細胞が作製可能となれば、iPS細胞は無限に増殖可能であるので、それらの疾患細胞が必要な数だけ入手可能となり、1型糖尿病の病態解明が進むことが期待されます。

1型糖尿病患者の体細胞からiPS細胞を樹立し、治療標的となる遺伝子を同定して、1型糖尿病根治治療法の開発を目指します。



井上理事長

山中先生

1型糖尿病「治らない」から「治る」  
- “不可能を可能にする” -  
を応援する100人委員会委員である  
中山伸弥京都大学iPS細胞研究所所長が  
ノーベル医学・生理学賞を  
受賞されました。

おめでとうございます！

山中先生のメッセージは当法人のWEB <http://japan-iddm.net/>をご覧ください。