

1型糖尿病 IDDMレポート 2013

みんなで成功を祝いたい
「治らない」から「治る」をみんなで目指す

患者、家族、医療者、研究者のみんな
膵臓移植医、膵島移植医、再生医療研究医のみんな
内科医、外科医、研究医のみんな
文部科学省、厚生労働省、経済産業省のみんな
官僚、企業家、政治家、日本国民のみんな

より多くの人々の参加が重要!

理事 松本 慎一



陶山ゆうこさん

大村詠一さん



認定特定非営利
活動法人

「治らない」から「治る」へ — 不可能を可能にする — 挑戦

日本IDDMネットワーク

目次

特集1 その	■ 日本IDDMネットワークシンポジウム 2013 in 大阪 ～根治に向けた最先端研究者とともに想いを語りあう日～	1
-----------	---	---

■ 1型糖尿病研究基金の現状と今後の見通し	14
-----------------------	----

■ 2012年度の研究費助成テーマの研究成果	15
------------------------	----

■ 2013年度の研究費助成テーマ	17
-------------------	----

特集2 その	■ 東日本大震災の体験から1型糖尿病患者が学ぶこと ～日本IDDMネットワークセミナー2013 in 愛知から～	20
-----------	---	----

■ 20歳以上の患者への支援制度実現に向けて	28
------------------------	----

■ 役員からのメッセージ	30
--------------	----

理事長 井上 龍夫 副理事長 岩永 幸三 専務理事 大村 詠一

■ 平成24年度(2012年度)事業報告	32
----------------------	----

■ 平成25年度(2013年度)事業計画	34
----------------------	----

日本IDDMネットワークシンポジウム 2013 in 大阪 ～根治に向けた最先端研究者とともに想いを語りあう日～

2013年3月24日(日)午後から大阪大学中之島センター(大阪市)でシンポジウムを開催しました。今回のテーマは「根治に向けた最先端研究者とともに想いを語りあう日」とし研究者・医療者と患者・家族がお互いの存在をより近くに感じてもらうことをねらいました。

ここでは3名の講師の方の講演記録と「サイエンスカフェ」についてご紹介します。なお、この記録は昨年続き「つばみの会愛知・岐阜」の役員である長谷川利孝さんにご協力いただきました。この場を借りてお礼申し上げます。



講演1.「私の1型糖尿病根治計画～膵島移植からバイオ人工膵島へ～」

講師 松本 慎一

国立国際医療研究センター膵島移植プロジェクト・研究アドバイザー

講演内容

みなさんこんにちは。今日私の方から、「私の1型糖尿病計画」ということで、膵島移植から、バイオ膵島移植、ふたつの話題を提供させていただきたいと思います。

今日は糖尿病の根治という話で、糖尿病って何なのという話からスタートします。これは、糖尿病の定義です。

「インスリン作用の絶対的または相対的不足により引き起こされる慢性の高血糖状態を主徴とする、様々な病態をもつ代謝疾患群」

インスリンが足りない、あるいは効かないことで、人間の中で血糖値を下げる唯一のホルモンがインスリンですので、インスリンが効かなかったり、出なかったりする病気、これが糖尿病です。この中で、インスリンを出せばいいということですが、インスリンを分泌する唯一の細胞が、膵島の中にあるβ細胞です。これはどういうことかと言いますと、人間の膵臓の中には、膵島という細胞塊がありまして、この膵島は、周りの血管から、酸素やブドウ糖を吸収しまして、インスリンを分泌します。こうすることによって、インスリンが血糖値を下げる。こういう仕組みになっています。

1型糖尿病という病気は、自己免疫疾患と呼ばれておりまして、免疫力というのは、もともとウィルスや細菌に打ち勝つためのものですが、これが体の何らかの誤りによって、間違っただけでβ細胞を壊してしまう病気です。このβ細胞を壊してしまっただけでインスリンが分泌しなくなる、こういった病気です。

失われたβ細胞を膵島として補うことによって、糖尿病を根本的に治そう、いわゆるβ細胞補充療法と言われるものです。β細胞つまり、膵島を補充することによって、糖尿病を治すという方法、実はすでに臨床応用されており、世の中にあります。一つ目は膵臓移植と呼ばれるものです。みなさん聞かれたことがあるかと思いますが、脳死の臓器提供者から膵臓そのものを、血管吻合を用いて移植するものです。この治療は、非常に有効ですが、大きな手術が必要です。このため、血糖値を安定させる理由だけでは、なかなか行われておりません。



松本 慎一 先生



むしろ糖尿病の合併症である、慢性腎不全、腎臓がまったく動かなくなったということで、人工透析が必要な方に、膵臓と腎臓を両方移植する、つまり膵腎同時移植が膵臓移植です。この治療は日本を含めて、多くの国ですでに標準治療となっています。ただ、非常に大きな手術ですので、1型糖尿病で、合併症のない方に行われる膵臓単独移植は非常に症例が少ないです。

一方で、膵島移植といいますのは、この提供された膵臓から、インスリンを分泌する膵島細胞のみを分離し、点滴の要領で肝臓に移植します。膵臓移植と違いまして、手術でなくて、点滴治療です。このため、侵襲が非常に少ないために、患者さんに優しい治療ということで、膵島移植は、糖尿病根治に向けた次世代の治療として非常に期待されています。日本を含めて、世界各国で実施した経験があります。さらに最近では、バイオ人工膵島移植といいまして、人以外の膵島を用いた、特にブタ由来の膵島を使った、膵島移植も少しずつ始まっています。

ただ、膵島移植は、まだ研究段階で、限られた国でしか標準治療になっていません。カナダ、ヨーロッパの一部の国では、標準治療になっていますが、アメリカや日本を含め多くの国では、実験的な治療として考えられております。しかし、この実験的な治療でも安全性が高いということで、世界中の注目を浴びています。

最初の質問として、膵島移植って、本当に1型糖尿病が治るの？インスリンがいらなくなるの？と思われると思います。私が2007年に、アメリカのベイラー大学病院にいたときに、膵島移植をした最初の患者さんですが、私が帰国した2012年の段階（移植5年）で、インスリン注射から離脱の状態を保っています。移植を受ける前は、血糖値が不安定で運転ができなかったのですが、膵島移植をしたあとに赤いスポーツカーを買って、運転できるようになったよと、写真を送っていただきました。膵島移植により、リアリティに糖尿病を根治できる世界があります。

ただ移植医療は、膵島の機能が落ちてくる。これは移植医療の宿命でもあります。ではどうするのか、この患者さんは、私がベイラー大学病院にいる間に膵島移植を受けたけれど、徐々に膵島の機能が落ちてきた患者さんです。膵島移植を受けた5年後に追加の膵島移植を行いました。この患者さんは再びインスリン注射から離脱しています。膵島移植のよいところは、このように簡便に移植できるために、機能が落ちてきたら補える。つまり、インスリン離脱するために最初に移植する。機能が落ちてきたら追加する。こういってしまうと膵島移植をやれば、この病気は治る。いいことばかりではと思われるかもしれませんが、実はいいことばかりではないのです。

一つは、膵臓から膵島を分離する技術は非常に難しく、世界的にも2回に1回は失敗し、移植ができないということが起こっています。さらに膵島をせっかく分離しても、移植で十分に数がとれないために、2回、3回と移植する。膵臓移植は大きな手術だけど、一回で効果がある。膵島移植は多くの膵臓を使ってしまうということで、効率が悪いということで、膵臓移植は標準治療で、1型糖尿病の膵腎同時移植に使うけれども、それで使えない膵臓を膵島移植に使いましょう。こういうスタンスになっています。

さらに移植医療共通の問題ですけど、人から、細胞・臓器を頂くと拒絶反応を防ぐために、免疫抑制剤という薬を飲まなければなりません。さらにインスリン離脱ができたといっても、だんだん効かなくなる。追加移植はできるにしろ、一回目を受けていつ機能が落ちるんだろうという心配があります。ただ、膵島移植のよい面は、インスリン離脱が長期に続かなくても、血糖の安定化作用は比較的長期に続くことがわかっています。このような前提で、現在行われている膵島移植は、血糖値が非常に不安定な方で、血糖値を安定させる目的で行われております。

しかし、膵島移植の欠点を直す。つまり、膵島分離を失敗しない、1回の移植でうまくいく、しかも免疫抑制剤の副作用があまりない。こうなれば、多くの1型糖尿病の患者さんが、膵島移植の恩恵を受けることができますと考え、2007年から2012年まで、この研究のために、アメリカのダラースにあるベイラー大学病院の膵島移植プログラムに、研究を行ってまいりました。この研究の主な成果が3つあります。一つ目は膵臓から摘出する方法、膵島分離する方法を最適化する。膵島分離を改良する。二つ目は移植の時に、移植が引き金でさまざまな炎症反応が起こることがわかりまして、その炎症反応を抑える治療方法を開発した。三つ目は、膵島移植で使われる免疫抑制剤、免疫を抑える薬ラパマイシンですが、いろいろな副作用があることがわかり

まして、ラパマイシンを使わない、免疫抑制療法を開発した。この三つがあります。

この結果どうなったかと言いますと、膵島分離の成功率が、10回の膵島分離を実施して10回とも成功しております。事例が少ないですけど成功率が100%になった。新しい免疫抑制療法を使いますと、一度の移植で、インスリン注射がいらなくなった。しかもラパマイシンを使っていないために、副作用も軽減されている。最初の三つの課題が、解消されております。

さらに長期の結果を出すためにどうすればよいかの検討も行っておりまして、長期に成功した方と、途中で再開した人の分析を行いまして、ひとつは自己免疫反応の強い方が、やはり拒絶反応がおこりやすく、自己免疫反応の弱い方が、比較的長期に成績が残る。つまり自己免疫が膵島移植の成功の鍵とわかってきまして、このような患者さんを選択する。あるいは、自己免疫を何とかすれば、長期に膵島移植が機能するのではないか、と目処がついたわけですね。つまりこの4つの課題が解決されて、いよいよ多くの方に、膵島移植が適していると時代がやってきたと感じる次第です。

日本での膵島移植がどうなっているかということですけど、2004年に、私が京都大学で、1例目の膵島移植を行いまして、血糖値の不安定から、一度の移植で安定し、二度目の移植でさらに安定し、インスリン離脱した、非常に好成績でした。さらに2007年に再渡米するまでに8名の方、心停止ドナー膵島移植を受けていただきまして、すべてHbA1cが良好に低下するとともに、複数回移植を受けた5名のうち、3名の患者さんがインスリン離脱を達成することができました。また、当時日本では脳死ドナーや心停止ドナーが極めて少ないということで、生体ドナーの膵島移植、お母さんからの膵臓を使って膵島を分離して移植するのを世界に先駆けて行った事例もあります。これは、2005年京都大学で行った生体ドナー膵島移植で、血糖値が移植後極めて安定化しまして、移植後21日でインスリン注射から離脱しています。当時膵島移植では、2回、3回の移植が、インスリン離脱に必要と言われていたのに、今回は膵臓半分でも、インスリン離脱ができることがわかったということで、膵島移植への期待が非常に持たれた瞬間でもあります。

しかしながら、このあと2007年に、ひとつ問題がありまして、膵島分離するための、消化酵素に安全性の問題がありますよ、ということで厚生労働省からその安全性の問題が解決するまで、膵島移植しないでください、というお達しがでました。日本の膵島移植を止めてしまったんですけど、昨年の6月にこの酵素の問題、安全性がいいよということになりまして、再開となっております。ただ、現在のところ、再開後まだ実施はされておられません。さらに、欧米での成果を見て、日本でも、心停止ドナー、生体ドナーだけでなく、脳死ドナーより膵島移植をしようということで、ちょうど来月から脳死ドナーからの膵島移植が可能となっております。

このような情報を元に、全国9施設で、膵島移植の登録がされておりまして、約20名の患者さんが、現在膵島移植を待っております。実際膵島移植を受けるにはどうすればいいの?と思われる方いらっしゃると思います。詳しくは、日本膵・膵島移植研究会のホームページに書かれているんですけど、大きな適応は、

1. 内因性インスリン分泌が著しく低下し、インスリン治療が必要であること。
2. 糖尿病の専門医の治療努力によっても、なかなか血糖が安定しない方。
3. 年齢が75歳以下であること。
4. 膵臓移植、膵島移植について、本人と家族、主治医が納得した上で同意すること。
5. 発症5年以上たっていること。

さらにいろいろな細かな規定があるんですけど、大まかにこの5点があてはまれば、膵島移植が自分に可能性があるのではないかと検討されてもいいかと思います。では、費用はどれくらいかかるのということですが、現在高度医療評価制度を利用した、膵島移植というものの試算がインターネットで公開されております。実は非常に高価な治療になっております。最初の2年で、合計1600万円以上かかることになっておりまして、このうち保険でカバーできるのは、わずか200万円ぐらいです。残りの部分は何らかの形で個人負担、うまくいけば、高度医療制度を使えるかもしれません。3回の移植が非常に高額の原因になっているわけでありまして。さらに3年以降も、拒絶反応を抑える免疫抑制剤の費用がかかりまして、これが、だいたい年間140万円から200万円ぐらいかかるとされておりまして、この高額の費用も移植医療の実は欠点であります。

膵島移植を私自身みなさんにお話しているんですけど、こういう話をすると、ひとつ必ず気がつくことがあります。

こういった患者さんのいわゆる生活の質、QOL を治す治療というのは、患者自身が実感するものであり、医者とか医療者が「いいもんですよ」とか、「きっといいに違いない」と推し量るものではありません。実際は患者さんが、何を望んで何を悩んでいるかを知ることが実は一番大事でして、患者さんしかその答えを持っていません。ということで、以前、日本 IDDM ネットワークの協力によりアンケート調査をさせて頂いたことがあります。この時の答えで、特に移植治療についての回答をご紹介します。

一つ目は非常に驚いたことです。90%ぐらいの参加いただいた患者さんやご家族の方が期待している。実際登録される患者さんは約 20 名、日本に数万人から 10 万人ぐらいいるとされている 1 型糖尿病で、わずかほんの一握りの人しか登録していないのに多くの人が期待しているのに、まず驚きました。

二つ目は、全員 100%の患者さんが、「移植ってお金が高いんでしょ」、費用が負担だという答えでした。

三つ目は、98%、ほぼ全員が「副作用・合併症が心配です」、
ですから期待している人以上に、心配されている方が多いことがわかりました。

四つ目として、「有効であれば、ブタの膵島使ってもいいよ」という患者さんが 60%もいることがわかりまして、負担を減らすことが必要だ。副作用の原因である免疫抑制剤をなくそう。こんなに多くの患者さんが期待しているのだから、人の膵臓に頼らないブタを使ってもいいから膵島移植をやるべきではないかと考えるにいたりました。

これで、一つ目、患者の負担を減らそうということで、実は私、国際医療研究センターで膵島移植のプロジェクトのアドバイザーをしていますけど、そこで霜田先生がプロジェクト長をしております、膵島移植を保険医療にしようという話です。これは、アイデアとして、ひとつの膵臓で、膵島分離できれば、インスリン離脱できるじゃないか。今、現在保険治療である、膵臓単独移植にほぼ近いではないか。そうすれば、より侵襲の軽い膵島移植が、保険適用になるに違いないというアイデアです。霜田先生は、今年中に国立国際医療研究センターを膵島移植の認定施設にしようと、今一生懸命に頑張ってくださいます。

二つ目のアイデアはですね、もっと思い切ったものでして、バイオ人工膵島移植。これは、ブタの膵島を免疫隔離膜という特殊な膜で囲みます。この免疫隔離膜は、穴があいているので酸素やブドウ糖を通します。そしてインスリンも通します。しかしながらこの膜は、ブタの細胞を拒絶させるリンパ球、白血球、こういったものを遮断します。こういうことによりまして、人のドナーによらない、免疫抑制剤が不要な膵島移植が可能になります。実際夢のような話なので、私もなかなか大変だと思っていました。ところがひとつ衝撃的なことがありました。2010 年に韓国の釜山というところで、糖尿病の国際学会があったんですけど、エリオット教授が“ブタの膵島を免疫抑制剤なしで移植しました”と発表されました。そしてロシアで 8 例の移植をしてそのうち、2 例がインスリン注射の離脱が成功しまして、さらにニュージーランドで、追試を行っています。

これを聞いて、本当にブタなんですか？とまず疑問に思いまして、すぐさま彼に、どうしてあなたはブタの細胞を人間に移植することができたのか聞きにいきました。この答えが非常にユニークなものでして、ニュージーランドのさらに南、オークランド島という島があります。ここは非常に南極大陸に近いために、このブタ以外ほとんど生物がいません。つまり細菌やウイルスはほとんどいない、世界でもっとも病原体の少ないブタでして、このブタを使って、さらに病原体フリーのブタを作った。安全性が高いブタを使ったということ。これはすごいアイデアということで、お世話になっている大塚製薬に話に行きました。

大塚製薬の方とニュージーランドに行きました。本当にすごいねということで、大塚製薬が半分お金を出資してディアトランスオオツカという会社を作りました。バイオ人工膵島の商品化を目指しております。

これらをざっとまとめですけど、バイオ人工膵島移植はドナーに関しては有利けれども、同種膵島移植は有効性が高い。同種は標準化に近いけれども、バイオ人工膵島はまだまだ研究段階だということになっています。

私の根治計画でして、とりあえず、日本で同種膵島移植を霜田先生に頑張ってもらって、確立すると、さらにバイオ人工膵島移植をするということです。

最後に私のメッセージを伝えたい。私のメッセージは、「治らないから治るへ」をみんなで目指そう。みんなって誰なの？もちろん患者さんご家族、医療者、大塚製薬があります。ただ私が伝えたい事、次が大事です。

こういう話をすると、よく膵島移植がいいの？膵臓移植がいいの？再生研究がいいの？学会なんかでバーサスをよくやります。バーサスをやるたび、私がかかりするんです。これ何故かという、主語が膵臓移植をやりたいと

いう人は、外科医なんですね。膵島移植をやりたいという人は主語が、自分がやってる膵島移植で、iPS細胞が世界一だよっていう人は、iPSが主語なんですね。ただ患者さんを主語に変えたときに、Aという患者さんは、膵腎同時移植が一番いいよ。Bという患者さんは、膵島移植がいいよ。Cという患者さんは免疫療法がすぐれている。Dという患者さんは、iPSを待った方がいい。だから主語を患者さんにもって行くと、この病気を治るために全員の協力が必要です。そう考えたときに、みんなで手を取りあって喜べる。そう感じております。

さらに、文部科学省、この膵島移植を推進するゴールはノーベル賞の獲得です。厚生労働省は医療費の削減です。経済産業省は、医療産業の発展ですと言います。これより、「まずみんな目標は患者さんを治すことです」と言ってもら。これが、私の官僚に対する要望です。このように、科学者、官僚、企業家みんなで、治すことを本気で考えましょう。ここにいらっしゃるかた全員が、何らかの形で興味をもたれていると思います。ですから、一人ひとりが何が自分でできるのか考えてください。ぜひ今日を機会に何かやってください。それが私からのお願いです。

最後に恒例の私のフレーズ

If you can imagine it, you can achieve it.

人間頭で考えることは、必ずできる。私の頭の中に、1型糖尿病根治計画は、すでにあります。ですから必ず達成できる。

しかも

If you can dream it, you can become it.

夢を持ちましょう。人間夢を持てばそれがやる気になって、持続して必ずなりたい自分になれます。

膵島移植のまとめ

	同種膵島移植	バイオ人工膵島移植
ドナー(臓器提供者)	脳死あるいは心停止者	衛生面の高いブタ
ドナー数	限定的	理論的には無制限
免疫抑制剤	必要	カブセル内により不要
臨床応用	1000例ほど実施されている	30例ほど実施されている
インスリン離脱	可能	おそらく可能
血糖安定化	可能	おそらく可能
低血糖予防	可能	おそらく可能
二次合併症の予防	有効	おそらく有効
移植費用	高額	おそらく高額
維持免疫抑制剤の費用	140-200万円/年	不要
次のステップ	標準化	有効性改善の研究

みんなで成功を祝いたい

「治らない」から「治る」をみんなで目指す

患者さん、家族、医療者、大塚製薬のみんな

膵臓移植医、膵島移植医、再生医療研究医のみんな

文部科学省、厚生労働省、経済産業省のみんな

科学者、官僚、企業家、政治家、日本国民みんな

より多くの人々の参加が重要!

1 型 糖 尿 病
2025年
「治らない」から「治る」へ

for HbA1c by 2025

ゆうこちゃんは今5歳。毎日5回、インスリン注射を打ち続けています。回数はずっと9000回を超えています。彼女が生涯に打つ注射の数はなんと15万回にも及びます。
この子の手には希望を握らせて。私たちの活動をぜひ応援してください。



講演2. 「私の1型糖尿病根治計画～DNAワクチン治療～」

講師 中神 啓徳

大阪大学大学院連合小児発達研究科教授

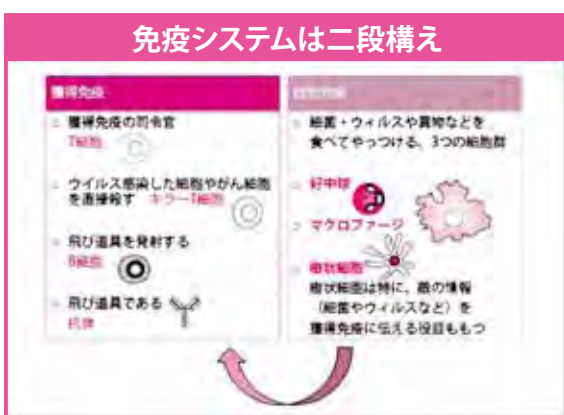
講演内容

私は糖尿病の方の血管をどのようにして治すかということを行う治療法の一つとして、遺伝子治療ということに興味をもちまして、それをずっと行ってまいりました。その過程で、実は遺伝子治療というものが、血管を治すだけでなく糖尿病も治せるのではないかと考えました。本日それを簡単にご説明したいと思います。

最初に免疫とはどういうものかと言いますと、細菌やウイルスなどの病原体、もしくは最近ではガン化した異常細胞みたいなものを排除するために、我々が持つ非常にすぐれた生体防御システムです。ですので、簡単に言いますと、敵が来たときに、やっつける。そういう能力を我々が持っているということになります。



中神 啓徳 先生



この免疫システムというのは、実は2段階構えになっている、自然免疫と呼ばれるものと、獲得免疫と呼ばれるものの二つがあります。ちょっとわかりやすくテニスに例えると前衛と後衛みたいな感じで、まず敵が来た時に、まっさきに反応するのが前衛の方の自然免疫と呼ばれるものです。ただこれはすばやい反応が要求されますので、相手を見てやっつけるというよりは、敵がきたらとにかく反応して攻撃する、前衛がこれになります。一方、獲得免疫と呼ばれるテニスで後衛に相当するものは、少し前衛より時間がありますので、相手をちゃんと見て、これはどのように対処したらよいか考えてから、反応する。それが獲得

免疫というものになります。昔は、これは別々と考えてられていたわけですが、最近では、これは非常に密接な関係をもって、チームワークをもってコンビネーションで動いているということが、わかってまいりました。

先ほどの後衛にあたいする獲得免疫というものは、どうやって成立するか? 主なプレーヤーは、樹状細胞と言われるものと、Tリンパ球とBリンパ球と言われるリンパ球の3名のプレーヤーがいます。これはテニスより野球のほうが例えやすいので、先発投手、中継ぎ投手、リリーフ投手にしますと、まず先発投手は敵がやってきたときにまずどういう敵か先発投手の樹状細胞が体感します。それを中継ぎ投手のTリンパ球というものに伝えますが、その方法はお互いピットとさわって、シグナルで伝えるんですね。この方法で敵か味方かを区別してどういう敵かということの中継ぎ投手のTリンパ球に教えます。このTリンパ球は単なる中継ぎ投手だけではなくて、実はこれ自身も相手を攻撃することができます。最近野球では中継ぎ投手が強いチームが勝つと言われていますが、免疫でも同じで、中継ぎのTリンパ球が相手の情報をうまく伝えと同時に自分も攻撃するという非常に重要な細胞です。中継ぎ投手が最後にリリーフ投手にピットと渡す。最後にBリンパ球という細胞の出番です。この中継ぎ投手がBリンパ球に渡しますと、Bリンパ球が抗体というものをドカーンと出して、相手をやっつけなさいと指令をだします。ですので簡単にいいますと獲得免疫というものは、まず最初に先発投手の樹状細胞が、相手をみつめてこれをTリンパ球という中継ぎ投手に渡して、最後はBリンパ球のリリーフ投手に渡す。こういう仕組みになっております。

この獲得免疫というものは、基本的には相手、自分でないものに対して反応するものになりますので、どうやって自分のものなのか、自分でないものかを区別するかと言いますと、実は最初のピットという樹状細胞から、Tリンパ球に渡すときにちょっと複雑な用語ですが、HLA class Iとかclass IIと言われるこの樹状細胞の細胞表面のところにあるアミノ酸の断片を出します。ですから、コンビニとかのバーコードみたいな感じで、ピットとTリンパ球に情報を渡すことによって、これは敵ですよと情報を渡すことになります。このステップで自己と非自己を認識する違いを生み出すことになります。

ではこのような自分を攻撃しないシステム、自己と非自己を見分けるシステムは、専門用語で免疫寛容と言いますが、これは、どういう仕組みで成り立っているかを簡単に説明いたします。まず我々の体ができてくる時に、

元々自分の体の中にあるものに対して反応するリンパ球はあまり作られないように除去されます。ただこれは完全ではありませんので、ちょっと漏れて残っているリンパ球があっても自分自身に反応して攻撃しないようにきわめて制御されています。ですので、免疫は外からきたものに対しては働きますが、自分が元々もっているものに対しては、働かないようになっています。

しかしこの制御が崩れたときに、自分に対して免疫が反応してしまうと自己免疫疾患という疾患になります。1型糖尿病というのは、この自己免疫疾患の一つでありまして、この自分に対して攻撃しないシステムがどこかで崩れて、自分の膵臓の細胞が攻撃されてしまう。こういう病気になります。

この1型糖尿病を特に免疫の観点からどのように発症してどのタイミングで治療が可能かということをやっと専門用語も入って難しいですけど、少しまとめてみます。まず、最近、人間の遺伝子がかかなり正確に短時間に読めるようになりましたので、1型糖尿病を発症しやすい遺伝子のタイプというのが以前比べて非常にわかるようになってきました。この時点で、糖尿病が起こりやすいという方に対して、非常に早期発症前の治療、治療というより予防というほうが適切かもしれませんが、予防治療として、例えばあるカゼインというものを分解したミルクを飲ませたりとかの試みもすでにされています。

病気が少し進行してまいりますと、自分の膵臓に対して免疫が攻撃をし始めます、そうしますと先ほど言いましたように、Tリンパ球が活性化されてBリンパ球が活性化されますので、その証拠として、インスリンに対する抗体とか、GAD65と言われるものに対する抗体が現れてきます。こういうフェーズになったときに、考えられる治療の一つとして、ワクチンの治療があります。例えばどういった治療が考えられるかと言いますと、免疫がかかなり自分に向かって暴れてしまっているわけですので、免疫反応自体、体全体の免疫反応をさげるという治療法があります。その場合は、例えば抗CD3抗体によってTリンパ球の働きをなくし、免疫反応自体を抑える、中継ぎ投手自体をかなり抑制してしまう治療法がひとつの選択肢です。ただし、これにはメリットとデメリットがございまして、免疫反応自体を抑えてしまいますと、感染症など、ほかのリスクが当然上がってきてしまいますので、理想は全体を抑えるのではなくて、ある特定のこの膵臓に向かって暴れている特定の分子に対するワクチンで、免疫反応を抑えるというのが、究極の目標になります。これを目標にしたいのが、今回のワクチンです。

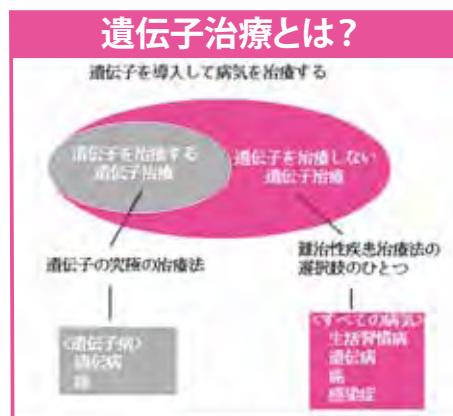
さらに病気が進んでいきますと、膵臓を再生するとかの治療がでてくることになりますが、こういう治療をするにしても、免疫反応をうまく抑えるということは必ず必要になります。ワクチンだけで治療するというよりは、いろんな治療法と協力しながらになります。

ワクチンは今お話ししたような免疫のシステムを利用して、ちょっと人工的にわざと抗原と言われる外敵に似たものを作り、それで体の抗体の仕組みを立ち上げることです。立ち上げて獲得免疫を誘導したり、先ほどの免疫寛容のように、いわゆる暴れている免疫を自分のタンパクだから暴れないでくださいと抑えるタイプ、こういうものを誘導することができるのが、ワクチンです。

我々は、ワクチンのなかで特に遺伝子治療の中に含まれますDNAワクチンというものに、着目しています。これはどういう特性があるかと言いますと、DNAというものをそのまま抗原として使いますので、これををもともと体が異物だと思うんですね。ですのでアジュバントと言われる、副反応が生じるものを必要としないというメリットがあります。もうひとつTリンパ球の活性化、非常に重要なプレーヤーである中継ぎ投手を協力に活性化させることができるといわれていますので、我々はこの技術が免疫寛容を誘導できる可能性があるのではないかと考えています。

遺伝子治療について少しご紹介したいと思います。遺伝子治療という治療法は、みなさん遺伝子を補充する治療だと思っておられると思いますが、実は世の中にある遺伝子治療と言いますのは、遺伝子を治療しない遺伝子治療というのもあります。どういうことかと言いますと、今回1型糖尿病の方も遺伝子の異常が多少あるかもしれませんが、遺伝子を遺伝子治療で治すわけではなくて、遺伝子を体に入れることによる免疫反応、つまりワクチンで治療することになります。遺伝子治療というのは、遺伝子を治療する治療と治療しない治療が、こういう大きな枠組みの中で考えられています。

世界的に遺伝子治療がどういう状況にあるかということ、



この機会に少し知って欲しいなと思ひまして、ご紹介いたします。

一番最初 1989 年にアメリカで行われたのが最初ですが、最初の 10 年は右肩あがりが増えていきます。ただし、この 10 年ほどは年間 100 例ぐらいです。新規に始めた人なので、増えていないという言い方もありますが、減ってはいない。安定して 100 人ぐらいずつ増えているというのが遺伝子治療です。

一番ショッキングなデータはこれなんですけど、遺伝子治療の国別の実施数ですが、大半はアメリカですね、日本はといいますと、10 位の中に入っておりません。少なくとも遺伝子治療につきましても、日本は後進国になってしまっています。これは他の分野での我が国の自然科学研究のレベルと比べて我々としては非常に残念です。ただ元々日本は後進国ではなかったのです。といいますのは、2009 年の同じ統計データがあるのですが、このときはかろうじて 10 番に入っていたのです。その後中国に抜かれアジアでも 1 番でなくなってしまったのです。遺伝子治療は少なくとも国内ではあまり積極的にすすんでおりませんが、まったく進んでいないわけではなく、横ばいなのです。ですので我々は、頑張って遺伝子治療をわが国でも進めていきたいと考えています。

ひとつ非常に驚いたデータがここにありまして、遺伝子治療というのは、どのような標的に対して行っているかという、一番が抗原なのです、これが DNA ワクチンです。一番今世界でやっている遺伝子治療の中で、注目されているのが DNA ワクチンです。DNA ワクチンに関しては世界では、右肩あがりが増えていっているのが現状です。

糖尿病に対するワクチンの紹介をいたします。1 型糖尿病患者さんに GAD65 に対するワクチンを行いまして、これを患者さん、100 日以内に発症した 3 歳から 45 歳の患者さんに投与しました。結果としましては、1 年後の血糖値とインスリンはあまり改善しませんでした。動物実験ではうまくいったのですが、人ではうまくいかなかったことが 2011 年に発表されています。しかしこの論文の中で、注目すべきことは、この著者が我々はあきらめない、あきらめるべきではないと書いています。チャレンジスピリッツがまだあるということです。ひとつの抗原に対して、効果のある治療法というのは、なかなか難しいですが、今後、特異的な免疫寛容誘導療法というのは、必ず必要であるということは、この人たちも認識しているからです。

我々の取り組みを簡単にご説明します。糖尿病に対する治療用ワクチンを作りたいと思っています。1 型糖尿病で上昇する抗体をいくつか探しまして、ワクチンを設計して、モデルマウスに投与するということをしております。実際今やっている最中で、最終的な結果になっていませんが、ここまでの結果を簡単に示します。もともとネズミに糖を飲ませますと一旦血糖があがって、インスリンが出て下がってきますが、この 1 型糖尿病のモデルネズミはだんだん糖尿病になっていきますので、糖を飲ませると下がらなくなってきます。今のところワクチンをやっておくと、最初のときと同じようにあまりあがらなくなっていますので、設計したワクチンが有効かな？という結果まではできております。

ちょっと話題が飛びますが、ワクチンを打つのに実は、普通の注射器よりもインスリン用に開発されたシマジェットが非常にいいことがわかってきました。シマジェットは針がない、針なし注射器なんです。圧で入れると、電子顕微鏡で見るとちょっと細胞に穴があいて遺伝子がはいっていくというおもしろい現象を見つけまして、これが非常に DNA ワクチンに相性がいいということで、ますます糖尿病との関連を感じております。

最後になりますが、我々大阪大学では特にトランスレーションリサーチといいまして、研究者が研究だけで終わるのではなくて、最後は治療まで続けていく責任もって行うことに力をいれております。アカデミア創薬と呼んでおります。これは大学だけではできないことで、途中から企業のサポート、もしくは企業とのコラボレーションも必要です。現在、非常に積極的に社会に取り組もうとしております。この機会に我々、1 型糖尿病をなんとかトランスレーションリサーチでつなげていきたいと思ひます。



講演 3. 「私の 1 型糖尿病根治計画～ iPS 細胞による再生医療～」

講 師 長 船 健 二

京都大学 iPS 細胞研究所准教授

講演内容

私は、これまで ES 細胞と iPS 細胞を使って、主に腎臓を作る研究をやってきました。2008 年から京都大学 iPS 細胞研究所で、まず腎臓の研究を立ち上げましたが、山中先生から膵臓の研究もやってほしいとお願いされまして、現在両方やっています。

今日は、私たちの研究室の糖尿病の治療に向けた二つのアプローチ、一つ目は、膵島移植に使うために iPS 細胞から β 細胞を作ること。もう一つは、1 型糖尿病の患者さんから iPS 細胞を作って病気の原因を調べること。その二つのアプローチについて説明させていただきます。

膵島移植という治療法が、1 型糖尿病に対して有効性が示されておりますが、1 型糖尿病の患者さんがおそらく日本で数万人いらっしゃる中で、これまで一年あたりで計算すると十人くらいにしか膵島移植は行われておりません。その原因の一つとして、臓器不足、ドナー不足ということが挙げられます。この膵島を体の中の膵臓から取り出す以外に、その代わりとなるものから作ることが、一つの解決策として期待されています。それが私たちの研究所のアプローチで、iPS 細胞から作るということです。iPS 細胞も幹細胞の一種ですので、まず幹細胞に関して、少しだけ説明させていただきます。

幹細胞というのは、二つの性質を持った細胞でして、培養皿の上でそのままの状態が増える自己複製、そして、必要に応じて私たちの体を構成するいろいろな細胞種になる。それを分化と言います。この二つを行うことができるのが幹細胞です。そして、幹細胞は、大きく二つに分類されておまして、一つ目の分類は組織幹細胞です。血液の造血幹細胞が有名ですけど、私たちの体の中のほとんどすべての臓器に幹細胞が存在することが現在まで分かっています。組織幹細胞の特徴は、増えるといってもそんなによく増えないですし、数種類の細胞種にしかなることができない限られた分化能しかもっていないことが挙げられます。それに対して、もう

一つの幹細胞は、多能性幹細胞といいまして、ES 細胞と、山中先生が作られたそれとそっくりな iPS 細胞が代表的なものです。多能性幹細胞の特徴は、培養皿の上で無限に増えることができ、体の中のすべての細胞種になることができます。ですから、 β 細胞を作る方法さえ確立すれば、無限に増えますから、無限に β 細胞が供給可能となり、何回でも移植に使うことができるという利点があります。

まず ES 細胞のことを説明しますが、ES 細胞は受精卵から作ります。不妊の治療に体外受精がありますが、不妊のカップルの精子と卵子を 20 個ぐらい培養皿の上でかけあわせまして受精卵にします。多胎妊娠は危険ですから、一つだけ女性の子宮に戻し、残りはうまくいかなかった時のために凍らせて保存しておくのです。そして、お子様にめぐまれたカップルから「研究に使ってください」という申し出があったときに、保存しておいた受精卵を頂いて作ります。受精卵の中の内部細胞塊、ここから 3 次元の人間の体ができてきます。ここから取り出してきた細胞が ES 細胞でして、無限に増えることができます。また、内部細胞塊から 3 次元の人間の体ができてくるので、想像に難くないと思うのですが、体の中のすべての細胞種になることができます。

ES 細胞は、1998 年にヒトで樹立されまして、それから作った臓器や細胞を移植して再生医療ができることが現実的になりましたので、1998 年頃から再生研究はますます注目されるようになりました。

そして、ES 細胞とほぼ同じ性質を持つ iPS 細胞というものを、山中先生が 2007 年にヒトで樹立されました。最初は皮膚の中にある線維芽細胞という細胞から作っていましたが、今は末梢血液からでも作れますし、体の中のほとんどすべての細胞から作れることがわかっています。患者さん本人の細胞に 4 つの遺伝子を導入します。



長船 健二 先生



そうするとES細胞とほぼ同様の、無限に増えることができ、膵臓の β 細胞を含む体中の細胞種になることができるiPS細胞が樹立されます。iPS細胞は、ヒトES細胞に関係している二つの問題点を克服可能としたので、再生医療がより実現に近づきました。

その二つの問題点ですが、一つ目、ES細胞は他人の精子と卵子からできる受精卵から作りますのでいわば他人です。ですから、ES細胞から β 細胞を作って移植をすれば、拒絶反応が起こりますし、それを抑えるために免疫抑制剤を使えば、いろいろな副作用が生じます。

もう一つは人、ヒトES細胞は、ヒトの受精卵を壊して作らないといけないですから、これはまだ論争が解決していませんけど、倫理的な問題があります。「殺人みたいなものだ」と考える人もいます。ES細胞を使うと、そういう問題が生じますが、iPS細胞は患者さん本人の皮膚の細胞や血液から作れるので、この二つの問題は解決可能になり、近年、再生医療が世界中でより盛んに研究されています。

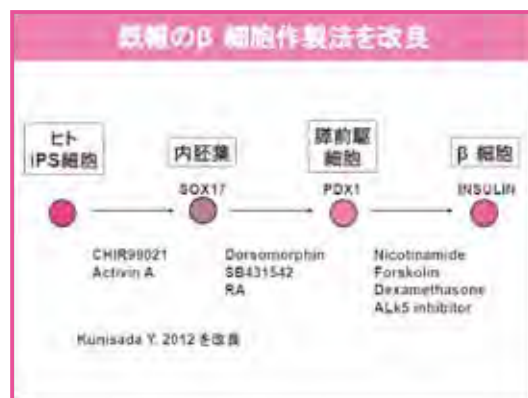
毎日テレビや新聞などで、ES細胞やiPS細胞から全身のいろいろな細胞種が作れることが報道されていて、どんな病気でもすぐに治せるように感じておられる人もいらっしゃると思いますが、現実的には、そんなには簡単ではありません。

ES細胞やiPS細胞から作ることができ、10年以内くらいに臨床に使えるようなのは、私の印象では、神経と心臓と血液の細胞くらいです。膵臓の β 細胞とか、肝臓の細胞を作れたとする論文はたくさんありますが、体の中にあるものと同じような働きをする細胞を作るのはなかなか難しく、毎日私たちも一生懸命研究を進めていますが、まだまだ課題は多いです。

体の中のものと同じ機能を持つ β 細胞を作ることは難しい。そういう難しい膵臓をES細胞やiPS細胞から作る場合、どういう戦略（戦略）をとるかと言いますと、受精卵から胎児ができてきて、お母さんのお腹の中で成長していくのですが、その過程を勉強して、それを培養皿の上で再現するというアプローチを使います。つまり、受精卵に何かの刺激・シグナルが働いて、胎児の膵臓になって、胎児の膵臓にさらにいろいろ刺激が働いて、大人の膵臓になるわけです。ES細胞やiPS細胞は受精卵の細胞みたいなものですから、同じ刺激を加えてあげたら、当然胎児の膵臓になって、同じ刺激を与えてあげたら、大人の膵臓になるという発想です。膵臓が体の中で発生してくる過程を示します。受精卵から内胚葉ができて、内胚葉から膵臓になる。膵臓の中でも、内分泌系と外分泌系と膵管という部分があるのですが、その中の内分泌系になって、さらに、内分泌系にも α 細胞や β 細胞や γ 細胞などがとある中で、 β 細胞が作られてきます。私たちは、ヒトやネズミの体の中で膵臓が発生する過程ではたらく刺激を勉強して、同じものを、ES細胞やiPS細胞に加えることで β 細胞を作るという研究を行っています。

世界中でたくさんの論文が出ている中で、ある日本のグループが発表している論文の方法を改良しましたところ、これが今のところ一番うまく行っています。まず内胚葉ができないといけないのですが、iPS細胞やES細胞から8割から9割程度の高効率で、内胚葉を作れるようになっています。さらにその内胚葉から、膵臓に変化させるような刺激を加えて、培養皿の中の5、6割以上の細胞が膵臓になっていますし、インスリンとc-ペプチドの両陽性細胞は1割くらいの効率でコンスタントに作れるところまでいっています。これは世界の研究レベルの中では比較的トップクラスにあるのですが、まだ β 細胞の作製効率は低いです。

この研究における大きな問題点の一つは、私の研究室だけではなく世界的な問題ですけど、ES細胞やiPS細胞から1割とか2割程度の効率で β 細胞様の細胞を作ることではできませんが、それらの細胞はグルコース濃度が10倍高くなっても、インスリンの分泌量をほとんど増やしません。これをグルコース応答性と言いますが、ヒトの体の中では、血糖値が上昇したら、それに反応して β 細胞がインスリン分泌を増やして血糖を安定に保つことで、糖尿病にならないようになっています。しかし今私たちの研究領域の大きな問題点は、グルコース濃度が上昇しても、それに反応してインスリン分泌を増やすような β 細胞をES細胞やiPS細胞から作ることができないことなのです。



一つ目の問題点である β 細胞の作製効率が悪いことに関しては、解決しつつありますが、もう一つの問題であるグルコース応答性を持ち、体の中のものと同じような働きをする β 細胞を作ることは、世界的にもまだ誰もできていません。私たちもこの問題をなんとか解決したいと考えています。

私たちの最新の結果ですが、iPS 細胞からインスリン産生細胞を安定して作れるようになり、さらにネズミのモデルに移植して、生着するところまでやっと研究が進みました。もうすぐネズミの血中で、ヒトのインスリンが検出できるようになるのではないかと期待しています。ネズミの糖尿病モデルに移植を行って血糖値を下げることもできて、ヒトの治療にすぐ移行できないので、その次はサル of 糖尿病モデルを使って研究しようと計画しています。サルの糖尿病モデルにヒトの iPS 細胞から作った β 細胞を移植して、血糖値を下げることでできたら、その次は臨床研究、臨床応用を目指したいと考えています。

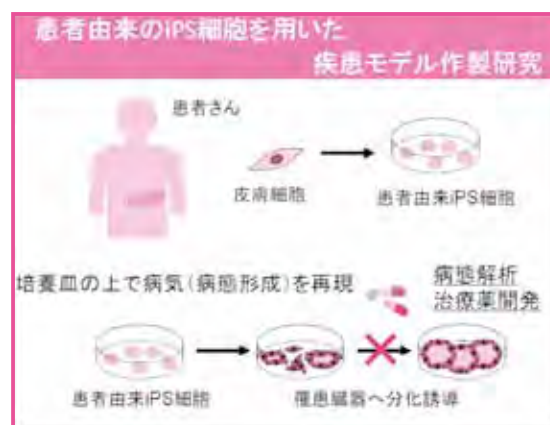
以上が β 細胞を作る研究の結果でして、もう一つの糖尿病の原因を調べるという研究に関しましても、説明させていただきます。

iPS 細胞は、最初にも述べましたとおり、患者さん本人から作れるので、拒絶反応がなく、ヒトの受精卵を使わない倫理的問題の少ない移植療法が可能になる。狭い意味の再生医療である細胞療法というものですけど、それが非常に注目されています。しかし、それに加えて、もう一つの全く新しい研究が、iPS 細胞が登場してできるようになりました。それを疾患モデル作製研究と言います。たとえば、患者さんが膵臓病によって時間の経過とともに膵臓が病気で壊される場合に、患者さんから何年かに 1 度膵臓の細胞を手術で取ってきて調べようとしても、患者さんも大変ですし、私たちの体の中にある細胞というのは、培養皿の上ではそんなに増えないのです。2 回か 3 回分裂したら、二度と増えません。せっかく大変な思いをして体の中から取ってきて、本当に少ししか研究ができません。その代わりとして、患者さんから iPS 細胞さえ作っておけば、無限に増えますし、膵臓の細胞に変化させたら、患者さんから膵臓の細胞を取ってこなくても、同じものが培養皿の上で無限に作ることができ、何回でもこの膵臓病を研究することができるのです。そして、病気になっていく過程などを調べて、新しい病気のメカニズムを解明するとか、病気を抑える治療薬を見つけるという研究が可能となったのです。

私たちのグループも、1 型糖尿病を解決できないかと考えまして、実際に 1 型糖尿病の患者さんから iPS 細胞を作っています。そして、1 型糖尿病患者さんの iPS 細胞を β 細胞に変化させて、 β 細胞がリンパ球から攻撃されるような何か原因がないか、ウィルス感染や炎症状態にした際に何か変化がないかを調べています。また、攻撃する側の細胞を作るのは難しいので、すぐにはできないのですが、T 細胞や B 細胞に変化させて異常がないかを調べることを今後行う予定です。

まとめです。私たちの研究室では、ヒトの iPS 細胞から完全な機能はまだ持っていませんが β 細胞を作製する方法は確立しています。それと、1 型糖尿病患者さんから iPS 細胞を樹立して、 β 細胞へ変化させることは、最近うまく行きました。

今後は、グルコース応答性を持つより完全な β 細胞を作ることや、マウスやサルの糖尿病モデルにヒトの iPS 細胞から作製した β 細胞を移植して、血糖値のコントロールをよくすること、また、患者さん由来の iPS 細胞を用いた 1 型糖尿病の原因の解明研究を進めていきたいと思っています。



まとめ

1. ヒトiPS細胞から β 細胞を作製する方法を確立した
2. 1型糖尿病患者さんからiPS細胞を樹立し β 細胞の作製に成功した

今後の計画

1. グルコース応答性を有する β 細胞の作製
2. マウス・サルの糖尿病モデルへのヒトiPS細胞から作製した β 細胞の移植
3. 患者さん由来のiPS細胞を用いた1型糖尿病の病態解明・治療薬探索研究

■1型糖尿病根治に向けた「サイエンスカフェ」(研究者を囲んだテーマ別分科会)等

皆さんは「サイエンスカフェ」という言葉をご存知でしょうか?このサイエンスカフェ (Science Cafe) 自体は、イギリスが発祥の地といわれていますが、科学について市民と科学者が喫茶店などでコーヒー片手に気軽に話し合う場のことを言います。これまでの科学講演会などとは異なり、研究者が市民の輪の中に入って科学の話題を提供し、皆で考えながら科学への理解を深めようというもので、最近では日本でもときどきこの名称のイベントが見られるようになりました。

今回のシンポジウムではこのサイエンスカフェ方式によって1型糖尿病の患者・家族が先進的治療法や研究中の研究テーマについて、研究者・医療者から気楽な雰囲気の中で説明を受けて自由に質問できる場を提供するという思いで企画しました。この企画は私たちとしても初めての試みでしたのでどのような雰囲気の場になるか不安もありました。

ねらったことはこのような機会を通じて、患者・家族は将来の根治に向けた研究やデバイスの開発が着実に進められていることを知り、またそのような研究に努力している研究者や医療者の存在を身近に感じてもらうことです。一方、研究者・医療者の皆さんにも、自分たちの進めている治療法や研究の成果を期待して待っている患者・家族が近くにいることを、その声を直接聞くことで感じ、研究推進へのモチベーション向上につながることを期待しました。

今回、テーマとして取り上げたのは5テーマ、ご協力いただいた先生たち、そして進行役のファシリテータとしてご協力いただいた皆さんは以下の方々です。なお、テーマ⑤はエアロビック日本代表で当法人の大村詠一専務理事との座談会としました。

テーマ① バイオ人工膵島

・ご協力いただいた研究者・医療者

松本慎一：国立国際医療研究センター 膵島移植プロジェクト 研究アドバイザー

霜田雅之：国立国際医療研究センター 膵島移植プロジェクト プロジェクト研究員

・ファシリテータ： N.M さん (患者)

テーマ② DNA ワクチン治療

・ご協力いただいた研究者・医療者

中神啓徳：大阪大学大学院連合小児発達研究科健康発達医学寄附講座教授

島村宗尚：大阪大学大学院連合小児発達研究科健康発達医学寄附講座准教授

楠 博：大阪大学大学院医学系研究科 老年・高血圧内科医員

郡山 弘：大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学医員

・ファシリテータ：長谷川 利孝さん (患者の父親)

テーマ③ iPS 細胞による再生医療

・ご協力いただいた研究者・医療者

長船健二：京都大学 iPS 細胞研究所 准教授

豊田太郎：京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点助教

細川吉弥：大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 大学院生

・ファシリテータ： 松崎 翠 さん (患者)

テーマ④ 先進デバイスによるインスリン療法

・ご協力いただいた研究者・医療者

川村智行：大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学講師

広瀬正和：大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学教室 医師

柏原米男：大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学教室 医師

・ファシリテータ： 森田 美菜穂さん (患者)

テーマ⑤ 大村詠一エアロビック日本代表を囲んでの座談会

～1型糖尿病を持つ日本を代表するアスリートと日々の治療、生活そして生き方について語り合おう～

上記のテーマごとに別々の部屋に分かれ、さらに参加者は10～15人の小グループに分かれてテーブルに



サイエンスカフェの様子



サイエンスカフェの様子

つきました。先生方はそのグループの輪に入り、ファシリテータの進行によって和気あいの雰囲気が進められました。参加者の皆さんが真剣に若い研究者の説明を聞き、積極的に質問し、研究者の皆さんもできるだけ分かりやすく、ていねいに説明をされている姿が印象的でした。

終了後のアンケートから各テーマについてのコメントを以下に示します。

① バイオ人工膵島

- ・ 難しい話題をわかりやすく説明していただきました。患者も受け身ではなく、最新医療を日本で受けられる機会を自ら開拓していけるようになっていくべきだと思いました。
- ・ 大変良かったです。以前に京都大学病院へ膵島移植の説明を聞きに行ったことがありますが、今回主治医からの紹介で参加できて、改めて希望を持つことができました。方法は何でも、早くインスリン注射から卒業したいです。是非、情報の発信と早期の完全治癒ができるよう願っています。

② DNA ワクチン治療

- ・ 先生方の日頃研究内容を聞くことができ有意義な時間でした。これからも DNA ワクチン治療研究が進む様に願っています。ありがとうございます。
- ・ 遺伝子の研究が進むことで患者本人また患者の子・兄弟への予防が期待できることが、将来への希望につながります。遺伝子研究の進歩に期待が深まりました。iPS の陰にならず、この研究も前進されることを願っています。
- ・ DNA ワクチンそのものの事が知れて良かったです。この治療法の重要性がよく理解できました。血縁者に予防を施す方法が作られてきているということで嬉しく感じました。

③ iPS 細胞による再生医療

- ・ iPS 細胞の話は新聞などで見聞きはしていましたが、糖尿病・ β 細胞に特化した話が聞けたことはすごく良かったです。各グループも少人数で先生と近かった事もすごく良かったです。実際 iPS 細胞で自分の膵臓が作られたらそれで良いと思っていましたが、 β 細胞だけを作るほうが早いこと、ただしグルコース応答性が今の時点では弱く、問題点である事を知れて良かったです。あとは、研究者側からのプレッシャーを与えてほしくない気持ちと患者・家族の早く治るようになってほしいという気持ちのぶつかり合いが見ていて正直少し辛かったです。
- ・ iPS 細胞の今の研究状況がわかり、研究者の皆さんが大変な毎日を送っていることがわかりました。患者の家族として一日でも早く治るという希望を持ち続けて頑張っていきたいと思います。これからもこのようなサイエンスカフェを開催されることを希望します
- ・ 患者の家族として最も興味があるのは治療（根治）の事であるので、移植、iPS 等の治療について疑問に思っていることを率直に専門家に聞くことが出来、勉強になりました。今後も勉強会等を企画して頂ければ是非参加したいと思います。ありがとうございました。

④ 先進デバイスによるインスリン療法

- ・ 他の1型 DM の患者さんのリアルな声がとても参考になりました。先進デバイスについては知らないことばかりでとても勉強になりました。また医師と身近に話すことができ、最新の機器について情報が得られて良かった。
- ・ 最新のデバイス等のお話が聞けて良かったです。規制等のため使用できなかったデバイスも数年後には、容易に使えるそうで期待が持てます。
- ・ 1型糖尿病の将来展望について、とても希望を持てる内容でした。今後、1型糖尿病の子たちにこのような話を周囲の人達を含め伝えていきたいです。これからも頑張ってください。
- ・ 日常使っている装置がどんどん進化してきている様子がよくわかりました。根治するまでの日常治療が少しでも楽になればと思います。
- ・ 国内にないものも含め、新しいデバイスを見ることができて参考になり、また最新のデバイスに触れることができて良かった。ペン型デバイスもより使いやすいやすそうで今後、考えていきたい。

全体的にとっても良かったという好印象のコメントが多かったです。そしてもうひとつうれしいことは協力していただいた若い研究者の皆さんから、患者・家族の皆さんの熱い期待感を直接感じ、これからの研究への大きな動機づけになりましたというコメントです。今後もこの「サイエンスカフェ」の企画は継続していきたいと考えています。

1型糖尿病研究基金の現状と今後の見通し

1. 1型糖尿病研究基金の設立から現在までのあゆみ

2004年に米国のJDRF（1型糖尿病の研究財団）の存在と活動を知り、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8月に“1型糖尿病研究基金”を設立しました。

これまでの研究助成の実績は2008年度に2件、2010年度に3件、2012年度に2件、そして今年度3件を行い、通算10件となりました。助成額はいずれも1件100万円ですので、これまで8年間で総額1,000万円の助成額になります。助成対象とした研究課題について、昨年度の研究成果と今年度の新しい課題は次頁以降をご覧ください。

昨年8月に日本初の所轄庁（都道府県・政令市）認定の特定非営利活動法人（認定NPO法人）になり、寄付をしていただく方への税制上の優遇措置が得られました。このことは私たちの活動の公益性や信頼性を示すものでもあり、これがきっかけになって寄付額や寄付件数も増加してきております。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。

寄付金の収入と支出の実績（1型糖尿病研究基金特別会計）

（単位：円）

年 度	収 入			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
平成24年度(2012年度)	5,900,323	0	557	2,000,000	1,353,209

※2013年7月に3件300万円の研究費助成を決定し、助成総額は1,000万円となりました。

2. 研究者支援の今後のあり方

通算10件、1,000万円という研究費助成の実績はひとつのマイルストーンにはなりました。しかしこの実績の持っている価値は研究費の金銭的な価値以上に、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につながると思います。今回の特集でも取り上げておりますが、今年の3月に大阪で開催したシンポジウムでの「サイエンスカフェ」という研究者・医療者と患者・家族の直接的な交流機会の提供は、新たなこの研究基金活動の意義を示してくれました。つまり患者・家族による研究費支援という背景の中でのこのようなリアルな交流は両者にとってより効果的で刺激的な触れ合いになったものと思います。

基金の財源確保・拡大は最大の課題ですが、認定NPO法人格の取得もきっかけにして支援者を拡げ、寄付者の想いにそった冠基金の設置や、チャリティイベント企画などにもチャレンジすることが求められます。

そして集まった基金をどのように有効に根治研究に提供していくかという、効果的な研究助成のあり方も検討していくことも必要だと感じています。現在のような範囲や対象を限定しない研究課題の公募だけではなく、対象分野を限定した課題公募、複数年の長期の支援、研究進捗の中間フォロー（ステージゲート）を設定し、その結果によっては支援の延長などの評価も合わせて行うことも視野に入れるべきだと思っています。研究が加速され根治実現に直結するような強力な支援のあり方を検討してまいります。

もうひとつ大切なことは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です。今後とも常に改善を意識して2025年の根治に向けて尽力します。

2012年度の研究費助成テーマの研究成果

「1型糖尿病治療を目指したDNAワクチンの基盤技術の開発」

研究代表者：中 神 啓 徳 大阪大学大学院連合小児発達学研究科 教授

【研究のねらい】

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により、インスリンを生成・分泌する膵臓のベータ細胞が攻撃・破壊されてしまう一種の自己免疫疾患です。それに対し近年では遺伝情報から早期に治療介入するような治療も試みられています。血液中に自己抗体（抗 GAD65 抗体など）が出現した患者に対する免疫治療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。これは間違えて作動し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。

【現在までの研究状況と成果】

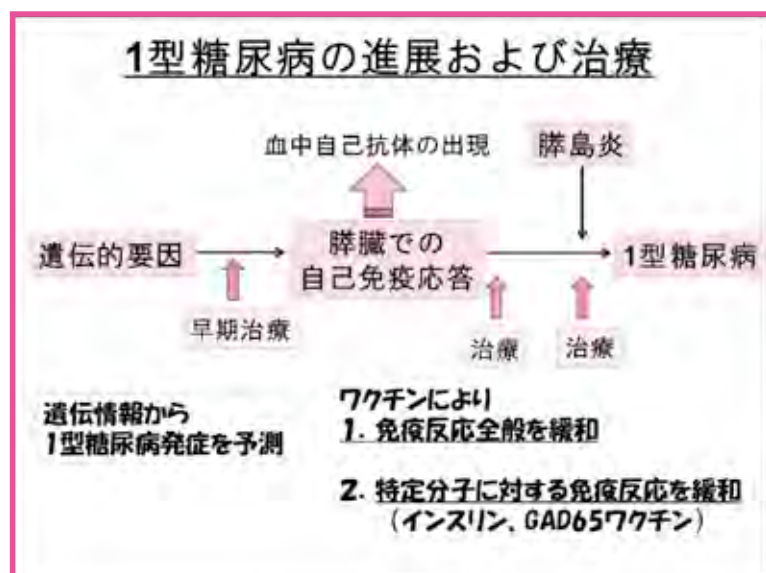
免疫反応に対する治療としては免疫反応全般を緩和する方法と特定分子に対する免疫反応を緩和する方法に分けられます。私たちは独自に開発した DNA ワクチン技術を用いることにより、1 型糖尿病に対する免疫遺伝子治療に挑戦しています。より安全性が高いと思われる特定分子に対する新規ワクチンを設計して、それを 1 型糖尿病モデルマウスに投与してその効果を調べています。これまで報告のある GAD65 に対するワクチン以外に、GFAP (Glial fibrillary acidic protein) や S100 β ワクチンを複数設計して、マウスに投与することで非常に効率よく抗体価を上昇させるワクチンを作成しました。これら GFAP や S100 β に対する自己抗体は 1 型糖尿病患者さんでも上昇していることが報告されています。この GFAP ワクチンを 1 型糖尿病モデルマウス(NOD マウス) に投与したところ、インスリンの分泌維持による血糖低下作用が認められました。現在、詳細な解析を進めています。

【今後の計画】

このような免疫治療の実現には患者さんの感受性を診断することが不可欠であると考えられ、患者さんに応じたワクチンの選択肢および組み合わせを増やすことにより、診断と治療が一体化した質の高い医療が必要と考えています。1 型糖尿病の免疫反応に関わる分子が近年徐々に分かってきていますが、どの標的分子をどのように治療するかはまだ明らかではありません。これらの分子への免疫反応をどのように統合的に制御していくかがこれからの課題と考えています。この課題に向かって複数の特定分子に対する安全なワクチンを開発して、予防だけではなく将来的に治療ワクチンとして臨床応用できるように尽力したいと思います。

【支援者、患者・家族へのメッセージ】

本研究を実施するにあたりご寄付をいただきました皆様に心より感謝申し上げます。ワクチンという異なった形でのアプローチから、“解決”という目標に向かって微力ではありますが尽力したいと思います。



『1型糖尿病』患者由来iPS細胞を用いた病態解析研究

研究代表者：長 船 健二 京都大学 iPS 細胞研究所 准教授

【研究のねらい】

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が関係する病気と考えられていますが、 β 細胞側にも傷害される要因があるか否かなどは不明です。

本研究においては、典型的なタイプの 1 型糖尿病患者の体細胞から iPS 細胞を樹立し、1 型糖尿病の病態形成に関わる膵細胞、免疫細胞などに分化させ、病態形成に関与し新規の治療標的となる遺伝子を具体的に見出すことを目的としています。

【現在までの研究状況と成果】

京都大学および大阪大学医学部附属病院に通院する劇症 1 型糖尿病、急性発症 1 型糖尿病、緩徐進行 1 型糖尿病の患者さんの同意を得て、皮膚組織または採血による末梢血液の採取を行いました。そして皮膚からの皮膚線維芽細胞には、これまでに確立されてきた 4 つの遺伝子 (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) または 3 つの遺伝子 (c-Myc を除く) を導入し、血液からの末梢血 T 細胞に対しては 6 つの遺伝子 (Oct4, Sox2, Klf4, L-Myc, LIN28, shP53) を導入して患者由来の iPS 細胞の樹立を行いました。

次にその iPS 細胞株に対して iPS 細胞の完成度を測るいくつかの評価 (多分化能、核型解析、膵細胞への分化能など) を行い、研究に用いる代表 iPS 細胞株をそれぞれの患者につき 3 クローン程度選択を行いました。次に、我々のグループが独自に開発したヒト iPS 細胞から膵細胞への分化誘導法を用いて、「1 型糖尿病」患者由来 iPS 細胞からインスリンと c-ペプチド (インスリンが作られる時の副産物) の両方が検出される膵インスリン産生細胞を作製することに成功しました。

また、免疫反応が作用しないマウスの腎被膜下にヒト iPS 細胞由来の膵インスリン産生細胞を移植する方法を確立し、生体内のものと同様の膵臓の構造を形成し、移植後 90 日以上も生着、生存させることに成功しました。

【今後の計画】

患者さん由来の iPS 細胞から分化誘導した膵インスリン産生細胞を糖尿病を発症させたマウスに移植し、1 型糖尿病に対する細胞移植療法のモデルを確立します。また、これまで報告のある分化誘導法を用いて患者由来 iPS 細胞から T 細胞などの免疫細胞の作製を行います。そして、患者 iPS 細胞由来の膵細胞、免疫細胞と健常人 iPS 細胞由来の同じ細胞種との間で、形態的な特徴、遺伝子発現、タンパク質発現の比較解析を行います。そして、患者 iPS 細胞由来の膵細胞および免疫細胞で発現が特異的に変化している分子を具体的に見極めます。また、1 型糖尿病の病態を再現するために患者 iPS 細胞由来の膵細胞と T 細胞を同じ容器で培養を行い、その培養皿上で 1 型糖尿病の病態を再現するモデル系の確立を目指します。

さらに、近い将来、ヒト iPS 細胞から作製した膵インスリン産生細胞を患者さんに移植して血糖値を改善させる細胞移植療法の開発や患者さん由来 iPS 細胞を用いた 1 型糖尿病モデルにおいて病気の発症や進行を抑える治療薬を見つける研究への発展を目指していきます。

【支援者、患者・家族へのメッセージ】

本研究は、1 型糖尿病研究基金による研究助成を受けて行われたものです。基金への寄付者の皆さまに深く感謝申し上げます。今後もこれまで以上に iPS 細胞を用いた糖尿病に対する再生医療開発と病気のメカニズム解明を目指して全力で精進いたします所存です。

2013年度の研究費助成テーマ

研究課題：異種動物個体内での膵臓作出と得られた膵島による糖尿病治療

研究代表者：山口 智之 東京大学医科学研究所 助教

【目的】

2000年代になって1型糖尿病の治療における膵島移植の有効性が臨床研究から明らかとなってきました。しかしながら一方で、慢性的なドナー不足は深刻な問題です。そのような問題を解決すべく、我々は異種の動物（ブタなど）の体内でヒト iPS 細胞からヒトの膵臓を再生させ、患者への移植治療に用いることを目標に研究を行っています（図1）。これまでに、膵臓欠損マウスの受精卵にラットの多能性幹細胞（ES 細胞、iPS 細胞）を注入しキメラ動物を作出することで、マウスの体内に異種であるラットの機能的な膵臓を再生させることに成功しました。本研究では膵臓欠損ラット体内に異種であるマウスの膵臓を再生し、その膵臓から膵島を分離し、膵島移植による糖尿病モデルマウスの治療を行い、さらに異種動物で得られた膵島の免疫原性について精査します。

本研究の目的は将来の臨床応用に向けた1型糖尿病治療モデルの構築および安全性の評価です。

【研究内容】

（1）膵臓欠損ラットの作成

Pdx1 (Pancreatic and duodenal homeobox 1) 遺伝子はマウスの膵臓形成および β 細胞の成熟に必須な分子であり、この遺伝子を欠損したマウスは膵臓が形成されないことが分かっています。そこで、この Pdx1 遺伝子欠損ラットを作成し、マウスと同じく膵臓が形成されないことを確認します。

（2）膵臓欠損ラットにマウス iPS 細胞由来の膵臓を作成

Pdx1 遺伝子欠損ラットの受精卵に異種であるマウス多能性幹細胞を注入することで、マウスの膵臓をもつラットを作成し、このラットが正常に糖代謝出来るかどうかを確認します。

（3）膵島移植による治療と免疫原性の評価

ラット体内に再生されたマウス膵臓より膵島を単離し、薬剤で糖尿病を誘発させたマウスに移植し、糖代謝が正常化するかどうかを確認します（図2）。また、移植時にどのような免疫反応を起こすかを詳しく解析します。

【将来ビジョンと期待される成果】

膵島移植の1型糖尿病治療への有効性が示された今、ドナー不足の解消が1型糖尿病根治への一番の近道だと考えます。我々は、異種動物の体内にヒトの膵臓を再生させ、移植治療に用いることを最終目標としており、この目標が達成できれば、ドナー不足の問題は解決します。我々はすでにラットとマウスを用いた実験で異種動物個体内に膵臓を再生させることに成功しています。さらに本研究にて異種動物個体内で作成された膵臓から単離した膵島の移植による治療効果を検討し、さらに、移植後にどのような免疫拒絶反応を引き起こすかを調べることで、免疫抑制剤の使用量等について具体的な知見を集積することができれば、ヒト膵臓再生および臨床応用への研究過程が飛躍的に進むことが期待されます。



図1. 異種胚盤胞補充によるヒト膵臓再生



図2. 胚盤胞補充法によるラット体内にマウス膵臓再生および膵島移植によるモデルマウスの治療

iPS細胞から異種動物個体内で膵臓を再生させ、移植治療を行うことで、その治療効果および免疫反応について精査し、1型糖尿病治療モデルを構築します。

研究課題: 膵島再生を促す新たな移植部位の検討 — 脾臓が誘導する膵島再生機構 —

研究代表者: 小玉 正太 福岡大学医学部再生・移植医学講座 准教授

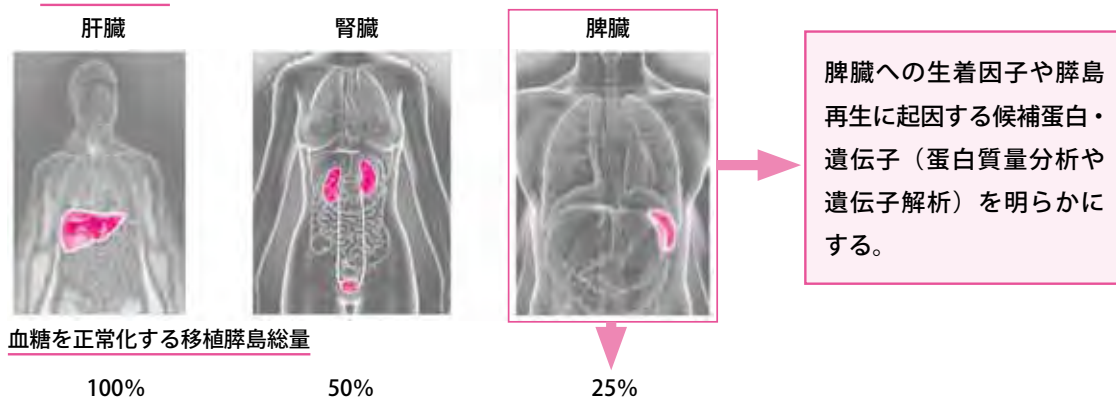
【目的】

1型糖尿病の根治治療である膵島移植は、膵臓器移植に比べ低侵襲で合併症も少なく、低血糖発作やインスリン治療から解放される治療法として、その成果が期待されています。さらに、その移植後の成績はその単離法と免疫抑制剤の改良と伴に、数年後は膵臓器移植成績に並ぼうとしています。しかしながら、現在直面する問題点は、ドナー不足に加え初回一回の移植によるインスリン離脱が未だ困難で、しかも保険診療が認可されていない点にあります。そのために、脳死ドナー提供が多く、数回に渡りレシピエント（患者）に移植される機会の多い欧米と異なり、初回一回の膵島移植によるインスリン離脱が、膵臓器移植に代わる低侵襲治療法として国内で定着するか、今後最大の論点となってきます。そのための治療戦略として、膵島再生を考慮した新たな治療法の確立が急務であり、再生機転を促す効率的な移植部位の選択は、今後一人のドナーからの単離膵島で、複数レシピエントのインスリン離脱をもたらす可能性のある有力な手法となりえます。

【研究内容】

現在臨床で行われる膵島の移植部位として、門脈を経由して移植膵島を移入する肝臓が選択されています。これはインスリンが膵臓から分泌されたのと生理的に同じ門脈血流により肝臓へ運搬されることや、1980年代から始まった大型動物の実験成果に起因しています。しかし近年、免疫担当臓器である肝臓に膵島を移植することは、特異な免疫応答により早期に移植された膵島細胞への生着不良をひき起すことや、低酸素状態により移植膵島が機能不全に至ることを、我々の教室では学術論文発表で明らかにしています。従って、これら移植膵島の生着不良や機能不全を生じる事なく、生着効率が良い移植部位を確立することは、初回移植のみによるインスリン離脱率を改善する重要な意義があります。我々は糖尿病モデルマウスを用いた自己免疫を改変するアプローチ下で、特異な幹細胞群が存在する事を明らかにし、更に膵島再生に関わる関連遺伝子を同定してきています。加えて、膵島障害の起った遺残膵島において、転写因子である Hox11 が膵島再生を後押しする事を明らかにしました。これら以前の知見から、糖尿病モデルマウスの脾臓へ膵島を移植したところ、他の膵島移植部位候補である肝臓の 25%、腎被膜下の 50% の総膵島量で血糖が正常化することが判りました。

そこで、1型糖尿病のモデルマウスである NOD マウスが糖尿病発症後、自己免疫を改変するアプローチや臨床膵島移植導入療法で使用される抗サイモグロブリン抗体を用い、肝臓で正常血糖化する膵島総量の 25% で脾臓へ膵島移植を行います。血糖が正常化した脾臓と同量の膵島移植を肝臓、腎被膜下に行うことで脾臓への生着や膵島再生に起因する候補蛋白・遺伝子を、蛋白質質量分析や遺伝子解析で検索し、その因子を今回の研究で明らかとします。

〈膵島移植部位〉

現在の施行される膵島移植部位（肝臓）に必要な移植膵島総量を100%として。

【将来ビジョンと期待される成果】

新たに脾臓特有の膵島生着・再生機序が明らかになる事で、膵島移植後の膵島機能不全を含む移植膵島生着不良の改善や、新しい膵島の再生につながるような治療が期待されます。

一人のドナーから初回一度の移植のみで完全にインスリン離脱可能な膵島移植法を目指します。

研究課題：ヒト膵島分離後の残余膵組織からのインスリン産生細胞作成

研究代表者：霜田 雅之 国立国際医療研究センター膵島移植プロジェクト 研究長

【目的】

1 型糖尿病は膵臓にある膵島の構成細胞であるインスリン産生細胞（ β 細胞）が免疫細胞によって攻撃・破壊されてしまう病気です。根治のためには、壊れてしまった β 細胞を再び増やすことが考えられますが、現在のところ直接体内で増やすことはできません。そこで、いろいろな細胞から β 細胞を試験管内で作る方法が研究されています。我々は、元となる細胞源として、膵島移植の際に膵臓を回収した後に残った膵臓の組織に注目しました。すなわち、本来ならば廃棄してしまう組織から治療に使える細胞を作製する、という戦略です。本研究の目的は、このように膵臓組織のうち、 β 細胞ではない他の細胞からインスリン産生細胞を作り出して移植する新しい治療法を目指すものです。

【研究内容】

我々はこれまでに膵島分離後に残った膵臓組織から特殊な培養法を用いてインスリン産生細胞を作成することに成功しました。この細胞を糖尿病マウスに移植すると、血糖値が改善しました。つまり、分離した膵島はそのまま膵島移植に用い、膵島以外の膵組織からインスリン産生細胞を新たに作り出すことに成功しました。

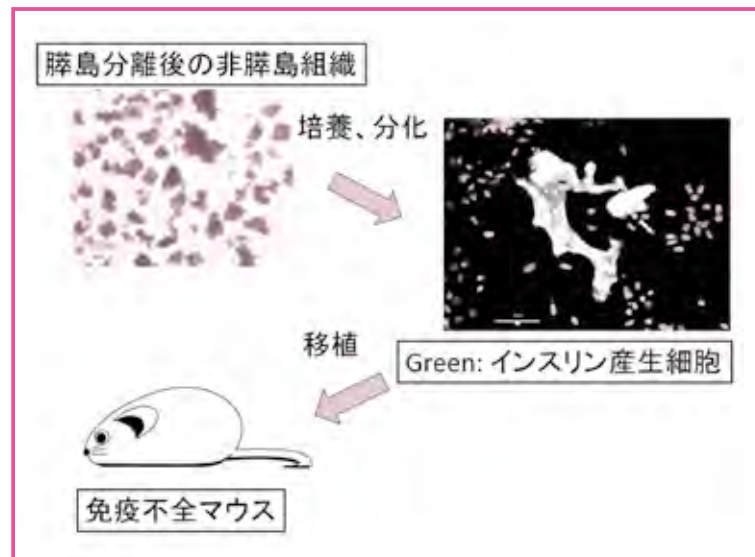
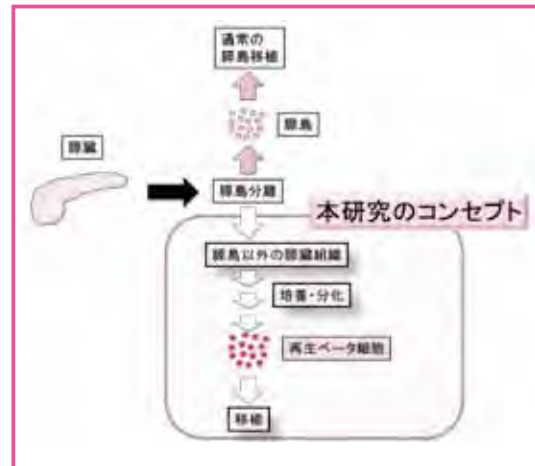
本研究では、臨床応用に向けて細胞の培養・分化方法を改良し、より効率的な方法の開発を目指します。特に、従来は細胞を効率的にインスリン産生細胞に分化させるためにウイルスを用いた遺伝子導入を行っていました。しかし、安全性の懸念がありますので、本研究ではウイルスを用いずに分化させる方法も検討します。

【将来ビジョンと期待される成果】

まず培養法の改良によりインスリン産生細胞への分化効率を上げ、細胞あたりのインスリン量を増加させます。これを糖尿病のマウスに移植し、インスリン分泌により血糖値を改善させます。長期の効果、および作ったインスリン産生細胞が癌にならないことを確認します。ウイルスを使わずにインスリン産生細胞が作成できれば、安全性が高まります。高い機能をもったインスリン産生細胞の作成法が確立できれば、大動物実験を経て臨床応用を目指します。

本法の利点として、臓器が有効活用できるという面だけでなく、膵島移植を受けた患者さんにこのインスリン産生細胞を追加移植すれば、従来の膵島移植より効果を増強することができます。また、将来的に単独で糖尿病を治すレベルまで分化効率が良くなれば、細胞を増殖させて複数の患者さんに移植することも期待できます。

この研究の延長線上で、患者さん御自身の膵臓から、インスリン産生細胞を十分作ることができれば、ドナーを待たずに移植できるかも知れません。



膵島以外の膵臓細胞から新たなインスリン産生細胞を作成する技術を開発し、新しい1型糖尿病の根治療法の確立を目指します。