



2021年7月19日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
東北大学病院

膵島移植後の副作用が少ない免疫抑制剤

－ 糖尿病治療のための膵島移植に最適な新規免疫抑制剤を同定－

【発表のポイント】

- 低侵襲な糖尿病治療として膵島^{注1}移植が行われているが、免疫拒絶反応^{注2}を抑えるために服用する免疫抑制剤により、耐糖能障害^{注3}や移植膵島への新生血管障害^{注4}といった副作用が発生することが問題となっている
- この問題を解決するため、従来の免疫抑制剤^{注5}とは異なる作用機序を持つ新規免疫抑制剤に着目し、その有効性や安全性を実証した
- 新規免疫抑制剤は耐糖能障害を引き起こさないため、膵島移植のみならず膵臓移植にも有用であり、また移植細胞への新生血管も阻害しないため、肝細胞移植^{注6}などの様々な細胞移植への応用が期待される

【概要】

糖尿病の先端治療として、血糖調節ホルモンであるインスリンを分泌する膵島を患者に移植する治療法があります。しかし、現在の標準的免疫抑制剤については、その副作用が解決すべき喫緊の課題となっています。

東北大学大学院医学系研究科移植再生医学分野の後藤 昌史（ごとう まさふみ）教授、Ibrahim Fathi（イブラヒム ファティ）医師らのグループは、**糖尿病治療のための膵島移植に最適な副作用が少ない免疫抑制剤を見出すことに成功しました。**この免疫抑制剤（KRP-203）は、従来の免疫抑制剤とは全く異なる作用機序を有しており、問題となっていた耐糖能障害や移植膵島への新生血管障害といった副作用を引き起こさないため、**より安全な膵島移植が可能**となります（図1）。本研究成果は、今後、膵島移植による糖尿病治療に大いに役立つと考えられます。さらに今後、肝不全に対する肝細胞移植など、他の様々な細胞移植治療への応用も期待されます。

この研究成果は、2021年7月8日（木）付けで米国の国際学術誌 *Transplantation* に掲載されました。

【研究内容】

糖尿病は血液中のブドウ糖濃度が高くなり、神経や腎臓の障害といった合併症を引き起こす疾患です。重症化すると、低血糖昏睡による死の恐怖と常に向き合うこととなり、患者は精神的、肉体的、社会的に大きな負担を抱えることとなります。この現状を打開するための先端治療として、血糖調節ホルモンであるインスリンを分泌する膵島を患者に移植する治療法があります。

膵島移植は、脳死ドナー^{注7}から提供された膵臓から膵島細胞のみを抽出し、糖尿病患者へ移植する治療法です。この新しい治療法は、全身麻酔や開腹手術を一切必要とせず、点滴の要領で短時間に終わることが可能です。そのため、従来行われてきた膵臓移植などの臓器移植療法と比べ、安全・簡便・低侵襲などの利点が着目され、次世代の中心的移植医療になると大きく期待されていますが、他の全ての臓器移植と同様に、免疫拒絶反応を制御するために生涯に渡る免疫抑制剤の服用が必須となります。しかし、現在の標準的免疫抑制剤であるカルシニューリン阻害剤^{注8}は、移植された膵島細胞に対して耐糖能障害や新生血管構築阻害作用を示すことが広く知られており、解決すべき喫緊の課題となっています。

スフィンゴシン-1-リン酸^{注9}の機能的アンタゴニスト^{注10}である KRP-203 は、冬虫夏草^{注11}の培養液中から発見された化合物を化学修飾することにより見出されており、従来のカルシニューリン阻害剤とは全く異なり、リンパ球の動きを封じ込めることにより免疫調節機能を発揮することが知られています。そこで今回我々は、膵島機能と血管新生能に対する KRP-203 の効果を糖尿病動物モデルで検証し、膵島移植におけるカルシニューリン阻害剤を含有しない新規免疫抑制プロトコールの樹立を試みました。その結果、血糖値計測、糖負荷試験^{注12}、分離膵島の機能評価により、KRP-203 は耐糖能障害を惹起しないことが判明しました（図2）。また、多光子レーザー走査型顕微鏡^{注13}の解析により、KRP-203 は膵島の新生血管構築作用も阻害しないことが明らかとなりました（図3）。さらに KRP-203 は同種異系^{注14}モデルにおける免疫拒絶反応を単剤でも効果的に制御することが可能であり（44%）、シロリムス^{注15}（カルシニューリン阻害剤ではない免疫抑制剤）との併用により、相乗作用を発揮することでより効果的に（83%）免疫拒絶反応を制御できることが判明しました。

本研究により、KRP-203 は移植された膵島細胞の内分泌機能や新生血管構築能を阻害しない、これまでにない膵島移植に最適な免疫調節剤であることが明らかとなりました。本研究は、KRP-203 と低用量シロリムスの併用が膵島移植におけるカルシニューリン阻害剤を含有しない新規免疫抑制プロトコールとして有望である可能性を初めて示唆したものであり、学術的な面からも臨床的な面からも高い意義を有すると思われま。

今回見出した新規免疫抑制プロトコールは、これまで問題となっていた耐糖能障害や移植膵島への新生血管阻害といった副作用を全く引き起こさないため、より安全な膵島移植が可能となり、今後の糖尿病治療に大いに役立つと考えられます（図4）。また、今回の知見は糖尿病治療に留まらず、肝不全に対する肝細胞移植など、他の様々な細胞移植療法への応用が期待されます。

本研究は杏林製薬株式会社による KRP-203 提供の協力のもと、文科省科学研究費挑戦的研究（萌芽）、科学技術振興機構地域産学官共同研究拠点整備事業（TAMRIC）、および東北大学大学院医学系研究科共通機器室によって支援されました。

【用語説明】

- 注1. 膵島：膵臓の中にあるホルモンを分泌する細胞の集団。血糖値を下げる働きを持つインスリンを産生する細胞が含まれる。健常人の場合、一つの膵臓内に約100万個の膵島が存在する。
- 注2. 免疫拒絶反応：移植された臓器や組織が異物として認識され、ホスト（移植を受けた人のこと）の抗体やリンパ球により攻撃を受け排除される生体反応のこと。
- 注3. 耐糖能障害：血液中のブドウ糖の代謝に異常が生じた状態。正常と糖尿病の間に位置するが、糖尿病に移行する可能性が高い状態のことを指す。
- 注4. 新生血管阻害：移植された細胞や腫瘍などは、酸素や栄養分の供給を受けるために、ホスト（移植を受けた人のこと）の細小血管網により表面を被覆されるが、それが何らかの影響により阻まれる状態を指す。
- 注5. 免疫抑制剤：体内で過剰に引き起こされている異常な免疫反応を制御する薬剤のこと。
- 注6. 肝細胞移植：肝臓から細胞分離酵素によって肝細胞のみを抽出し、それを代謝性肝疾患や劇症肝炎などの患者へ移植する細胞移植治療法のこと。
- 注7. ドナー：臓器移植や組織・細胞移植において臓器、組織、細胞の提供を行う者のこと。
- 注8. カルシニューリン阻害剤：神経伝達を調整する作用を持つカルシニューリンを阻害することにより、細胞内情報伝達作用を制御し、免疫担当細胞の活動を抑制することを目的とした薬剤。
- 注9. スフィンゴシン-1-リン酸：生体膜を構成するスフィンゴ脂質の代謝産物。
- 注10. 機能的アンタゴニスト：生体内の受容体分子に働いて神経伝達物質やホルモンなどの働きを阻害する薬剤のこと。

- 注11.冬虫夏草：子囊菌類のきのこの一種で、土中の昆虫類に寄生した菌糸から地上に子実体を形成する。
- 注12.糖負荷試験：一定量のブドウ糖を与えて、空腹時から一定時間に渡って血糖値の動きを調べる検査法のことを指し、糖尿病かどうかを調べることを目的としている。
- 注13.多光子レーザー走査型顕微鏡：IRパルスレーザー光源を用い、焦点のみから蛍光を発する特性により三次元撮像が可能な顕微鏡のこと。
- 注14.同種異系：同種の異なる個体間における移植の組み合わせのこと。
- 注15.シロリムス：細胞分裂に関与するタンパクの働きを阻害する抗生物質であり、移植された臓器や組織に対する拒絶反応に関与する細胞の増殖や機能も阻害するため、免疫抑制剤としても使用されている。

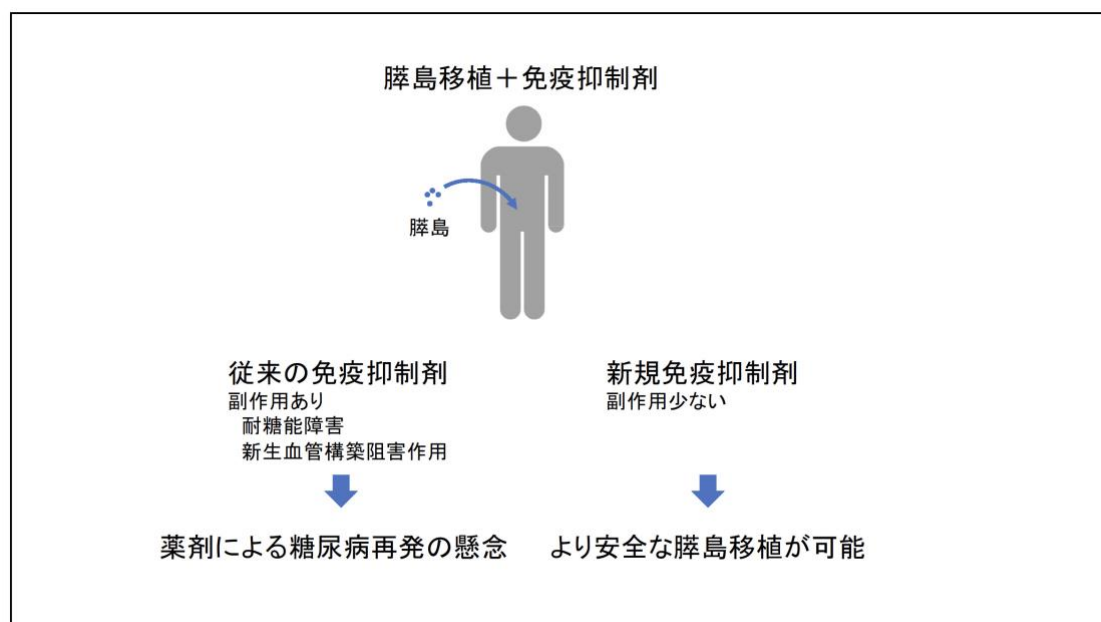


図 1. 概要図

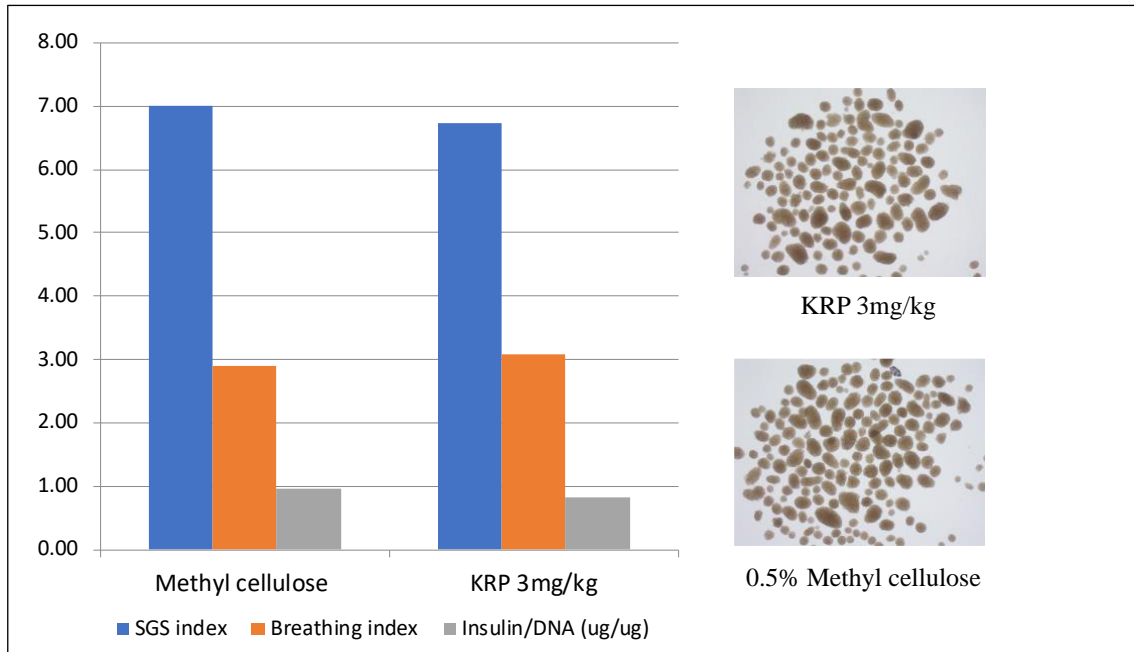


図 2. KRP-203 の持続的経口投与が体内の膵内分泌機能へ及ぼす影響
(Fathi I, Goto M, et al. *Transplantation* 2021 より抜粋改変)

KRP-203 は膵内分泌機能を良好に保ち、カルシニューリン阻害剤のような耐糖能障害を示さないことが明らかとなった。

- Methyl cellulose: KRP-203 の溶解液 (対照群)
- SGS index: In vitro の糖負荷試験において、高グルコース溶液において膵島が放出したインスリン量と低グルコース溶液において放出したインスリン量の比率 (高い方が膵内分泌機能が良好であることを示す)
- Breathing index: In vitro の糖負荷呼吸活性試験において、高グルコース溶液において計測された膵島の呼吸活性量と低グルコース溶液において計測された膵島の呼吸活性量の比率 (高い方が膵内分泌機能が良好であることを示す)
- Insulin/DNA: 膵島のインスリン量と DNA 量の比率 (高い方が膵内分泌機能が良好であることを示す)

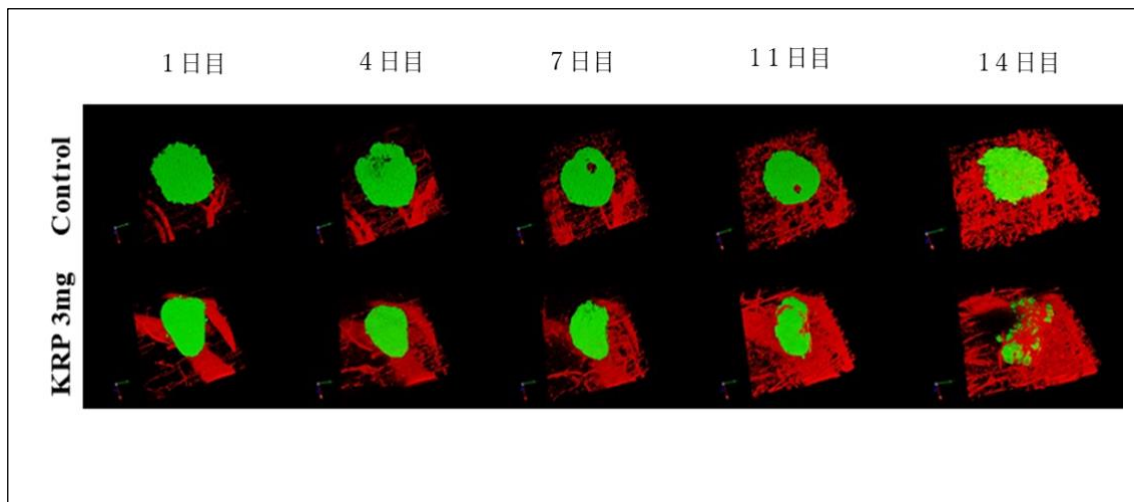


図3. 移植膵島および膵島周囲の新生血管の経時的変化
(Fathi I, Goto M, et al. *Transplantation* 2021 より抜粋改変)

緑色蛍光タンパク質（GFP）を発現し、細胞が緑の蛍光を発するマウスから分離された膵島を、dorsal skinfold chamber を装着した他のマウス（レシピエント）へ移植し、KRP-203 が新生血管へ及ぼす影響を検証した。移植膵島に対して新しく構築された新生血管を二光子顕微鏡で観察し、新生血管の体積を測定した。膵島を緑、血管を赤で示した。KRP-203 は膵島周囲の新生結果を良好に保ち、カルシニューリン阻害剤のような新生血管構築阻害作用を示さないことが判明した。

上段：対象群（KRP-203 投与なし）、下段：KRP-203 投与群。

	現在の標準的免疫抑制プロトコール	今回見出した新規免疫抑制プロトコール
耐糖能障害	有	無（糖尿病移植治療に特に有用）
新生血管構築阻害	有	無（細胞移植治療に特に有用）
副作用が強いカルシニューリン阻害剤の使用	有	無

図4. 従来の免疫抑制プロトコール（KRP-203 なし）と新規免疫抑制プロトコール（KRP-203 あり）の比較

【論文題目】

KRP-203 is a Desirable Immunomodulator for Islet Allotransplantation

(KRP-203は同種膵島移植に適した免疫調節剤である)

Fathi Ibrahim, Nishimura Ryuichi, Imura Takehiro, Inagaki Akiko, Kanai Norifumi, Ushiyama Akira, Kikuchi Masafumi, Maekawa Masamitsu, Yamaguchi Hiroaki, Goto Masafumi

Fathi Ibrahim、西村隆一、猪村武弘、稲垣明子、金井哲史、牛山 明、菊地正史、前川正充、山口浩明、後藤昌史

掲載雑誌：Transplantation

https://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/9000/KRP_203_is_a_Desirable_Immunomodulator_for_Islet.95212.aspx

DOI: 10.1097/TP.0000000000003870

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科移植再生医学分野
教授 後藤 昌史 (ごとう まさふみ)

電話番号：022-717-7895

Eメール：masafumi.goto.c6@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号：022-717-8032

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：press@pr.med.tohoku.ac.jp