



東北大学

東北大学

担当部署連絡先 研究推進課基盤研究係
E-mail : kenjyo@grp.tohoku.ac.jp

作成日 : 2020年12月9日
更新日 : ー

科研費
KAKENHI

移植医療と再生医療の融合による次世代型糖尿病療法の開発

研究者所属・職名 : 医学研究科・教授

ふりがな ごとう まさふみ

氏名 : 後藤 昌史

主な採択課題 :

- [基盤研究\(B\) 「チオレドキシシ及び補体阻害ペプチドを基盤とした糖尿病に対する次世代細胞療法の創成」 \(2011-2013\)](#)
- [基盤研究\(B\) 「テーラーメイド型細胞分離システムの構築による次世代糖尿病治療の創成」 \(2015-2018\)](#)
- [基盤研究\(A\) 「免疫抑制剤の投与を必要としない究極の移植医療を確立するための基盤構築」 \(2018-2021\)](#)

分野 : 移植外科学、細胞移植分野

キーワード : 細胞デバイス、免疫隔離、膵島移植、肝細胞移植

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

21世紀はまさに移植医療全盛の時代と捉えることができるが、現在の移植医療は高侵襲、ドナー不足、免疫抑制剤による副作用といった種々の課題を抱えているのもまた事実である。糖尿病治療においては、細胞移植である膵島移植の登場により高侵襲の課題は解決できたが、残る課題を克服するためには細胞移植と再生医療の有機的融合が不可欠であると考えられる。

●研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

細胞移植と再生医療を効果的に融合させることにより (図1)、品質評価済みのバイオ膵島を必要に応じていつでも手軽に補充する次世代型糖尿病療法の実現が可能になると期待される。我々はそのための鍵が**皮下膵島移植の生着率向上**と**免疫隔離能を有する埋め込み型細胞デバイスの開発**にあると考え、それぞれに焦点を当て研究に取り組んできた。皮下移植は万一のグラフト腫瘍化に対しその観察や摘出を容易とし、また免疫隔離細胞デバイスの開発によりES細胞由来膵島やHLAハプロタイプマッチングを必要としない他家iPS細胞由来膵島を免疫抑制剤無しに活用できると考えられる。

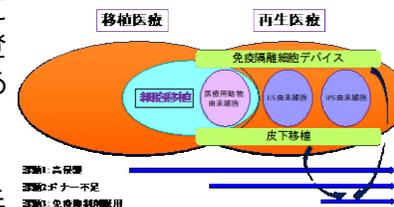


図1 移植医療と再生医療の融合

移植医療と再生医療の融合による次世代型糖尿病療法の開発

研究成果

●皮下膵島移植の生着率向上

全身麻酔も開腹手術も不要であり、僅かな時間の外来処置で何度も新鮮な細胞の入れ替え移植が可能である皮下は、まさに理想的な移植部位である。しかし皮下は乏血管性という致命的課題を有しており、細胞の生着にとって極めて厳しい環境である事が知られていた。そこで本研究では、新生血管誘導能を有するRGD基を含有するヒト型リコンビナントペプチド（図2）および脂肪由来幹細胞を移植部位の皮下組織に前留置することで、皮下膵島移植の生着率を現行の世界標準法である門脈移植における生着率と同レベルまで引き上げることに初めて成功することができた。

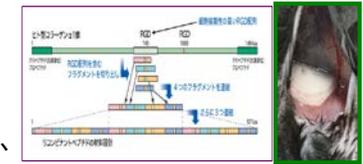


図2 皮下移植部位へのリコンビナントペプチド前留置

●免疫隔離能を有する埋め込み型細胞デバイスの開発

本研究では、独自に開発した補体透過阻止システムを活用し、生体親和性が高い高分子化合物の重合度と濃度を最適化させることにより、生体内で免疫拒絶反応を回避し得る免疫隔離細胞包埋デバイスを構築することができた。開発デバイスを使用することにより、通常であれば1週間以内に全例が激しい細胞性拒絶反応を引き起こす異種膵島移植モデルにおいても、免疫抑制剤非使用下において1年以上グラフトが機能することを実証することができた（図3）。さらに興味深いことに、拒絶反応が惹起されないsyngeneicモデルにおいても、皮下膵島グラフトの生着は細胞デバイスを使用した方が良好であることが判明し、開発デバイスは原始免疫も制御すると共に優良なscaffoldとしても作用することが明らかとなった。

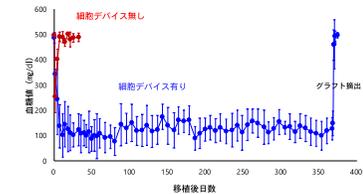


図3 開発細胞デバイスの免疫隔離効果

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

本研究における*in vitro*および小動物*in vivo*の解析成果を踏まえ、今後大型動物を用いた非臨床POCを獲得することにより、開発した免疫隔離細胞デバイスを糖尿病患者の皮下へ包埋する次世代型糖尿病療法の確立が期待される。

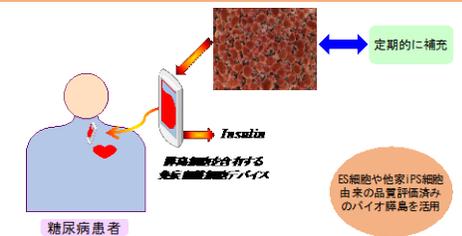


図4 次世代型糖尿病療法の概念図