



東北大学



NICHe



平成25年12月12日

報道機関各位

東北大学未来科学技術共同研究センター(NICHe)
東北大学大学院医学系研究科

短期間の絶食とインスリン投与が膵島移植の効果を増大する -糖尿病治療のための細胞移植の成績向上へ向けて-

【研究概要】

東北大学未来科学技術共同研究センター（大学院医学系研究科兼務）の後藤昌史教授、大学院医学系研究科先進外科の大内憲明教授および神保琢也医師らのグループは、糖尿病を対象とする細胞移植治療である膵島^{注1}移植において、移植後の短期間の絶食とインスリン投与が膵島移植の効果を劇的に増大することを明らかにしました。これまでの研究により、移植された膵島細胞への栄養血管が完成するまでに約2週間かかることが分かっていました。そこで、この栄養や酸素が十分に行き渡らない時期の膵島細胞を疲弊させないことが移植成績向上へ向けて重要であると考え、短期間の絶食とインスリン投与を組み合わせる新しい膵島移植手術法を考案し、その効果を初めて明らかにしました。この結果は、今後の膵島移植治療の成績向上へ向けた戦略を構築する上で極めて有用な知見になると期待されます。

この研究成果は、米国の国際学術誌 Transplantation の電子版に11月25日（米国東部時間）に掲載されました。

【発表のポイント】

膵島移植の様な細胞移植治療は、全身麻酔や開腹手術を一切必要とせず、ごく少量の細胞を点滴の要領で注射することで済むため、次世代の画期的移植医療として大きな注目を集めています。しかし、移植後の移植細胞の生着率の改善が重要な課題でした。

今回の研究により、細胞移植治療の効果が臓器移植治療より弱い一因として、移植直後の栄養血管喪失に伴う疲弊が関与していることが初めて明らかになりました。さらに、移植膵島疲弊への対策として、短期絶食とインスリ

ン投与を組み合わせた膵島移植手術法を新たに樹立しました。移植後の膵島に十分な栄養血管が構築されるまでの間、移植膵島をしっかりと休めることで、生着率が改善することが明らかとなりました（図1）。この新規の膵島移植手術法は、極めてシンプルかつ現実的な治療法であり、臨床現場での今後の普及が期待されます。

【研究内容】

膵島移植は、重症1型糖尿病に対する治療法として既に臨床応用が開始されている。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ある（図2）。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るが、まだまだ克服すべき課題も多い。その課題の一つが移植膵島細胞の生着不良である。

膵臓から膵島を回収する操作により、移植直後の膵島は細胞周囲マトリックス^{注2}や、栄養と酸素を供給するための血管を失っている。移植膵島周囲への血管構築には約2週間を要することや、高血糖状態が膵島の細胞量減少や機能減弱をもたらすことが報告されており、栄養血管を持たず酸素もエネルギーも供給されない環境下で、血糖変動による仕事負荷や高血糖自体に起因する糖毒性^{注3}に曝されることで、移植膵島が疲弊することは十分想定される。

そこで本研究では、**膵島移植後の短期絶食とインスリン投与の組み合わせが移植膵島の生着へ及ぼす影響に関して検証**を行った。まず、薬剤により糖尿病を発症させたラットを作成し、つぎに、臨床移植治療で行われている方法と同様に、カテーテルを挿入した門脈^{注4}から肝臓に膵島を移植した（経門脈的同系膵島移植）。その後、以下の3つの異なる療法を施行し、それらの効果を比較した。（1）血糖値を適正值まで下げることで膵島への糖毒性を軽減するための移植後インスリン強化療法、食事摂取時の血糖値上昇による仕事負荷を軽減するための短期絶食、および、高カロリー輸液による中心静脈栄養^{注5}を組み合わせた方法（Resting群）、（2）インスリン強化療法のみで食事制限を行わない自由摂食（Insulin群）、（3）移植のみで自由摂食（Control群）の3群間で、移植膵島の生着に関し比較検証を行った。

Resting群、Insulin群の糖尿病治癒率は、Control群に比べ有意に高値を示

した。移植後の血糖推移、糖尿病治癒率においてはResting群、Insulin群ともにほぼ同等の改善率を示したが、耐糖能はResting群、Control群間にのみ有意差を認めた。また移植後の肝内グラフト残存量^{注6}の指標である肝内インスリン量においても耐糖能と同様、Resting群、Control群間にのみ有意差を認め、Resting群はInsulin群よりも移植膵島の残存率が高いことが判明した（図3）。さらに膵島機能の指標であるSUIT index^{注7}においても、Resting群、Control群間にのみ有意な差を認め、Resting群はInsulin群よりもグラフト機能を改善することが明らかとなった（図4）。Resting群においては、酸化ストレスのマーカーが他群より低値を示し、Restingプロトコルの奏功機序の一つとして移植後酸化ストレスの制御が示唆された。

本研究により、インスリン療法と短期絶食によるグラフト負荷の軽減を組み合わせる Resting 法は、インスリン療法単独よりも強いグラフト保護効果を有することが初めて明らかとなった。一回の移植において十分なグラフト量の確保が困難である膵島移植において、新規膵島移植手術法である Resting 法は移植成績向上をもたらす有用な手法と考えられる。

本研究は文部科学省科学研究費基盤研究 B、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サポートされました。

従来の膵島移植治療法
(移植のみ)

新しい膵島移植治療法
移植+絶食+栄養補給+インスリン投与

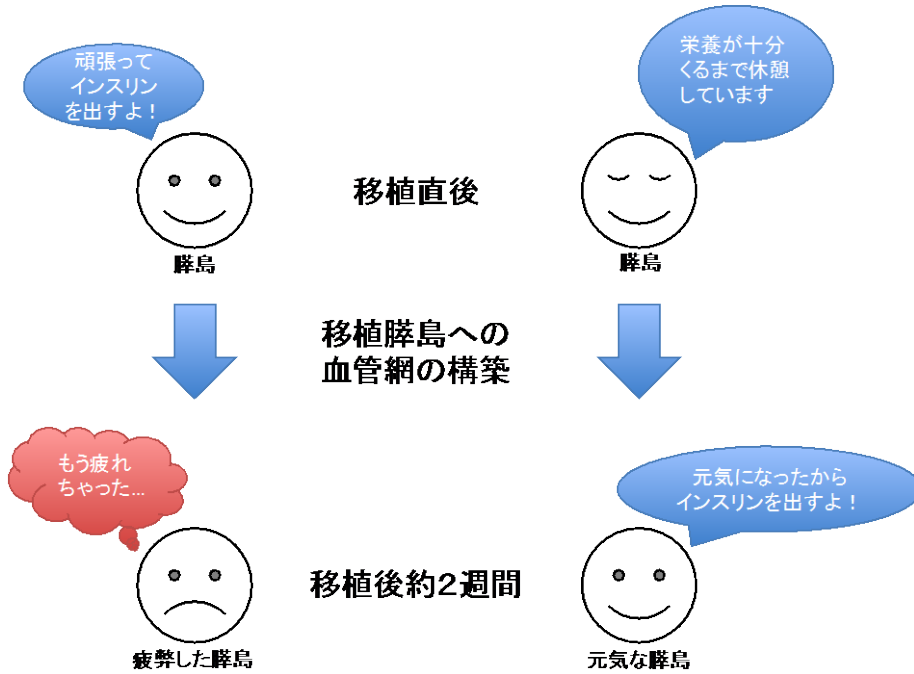


図 1. 新しい膵島移植治療法の概念図

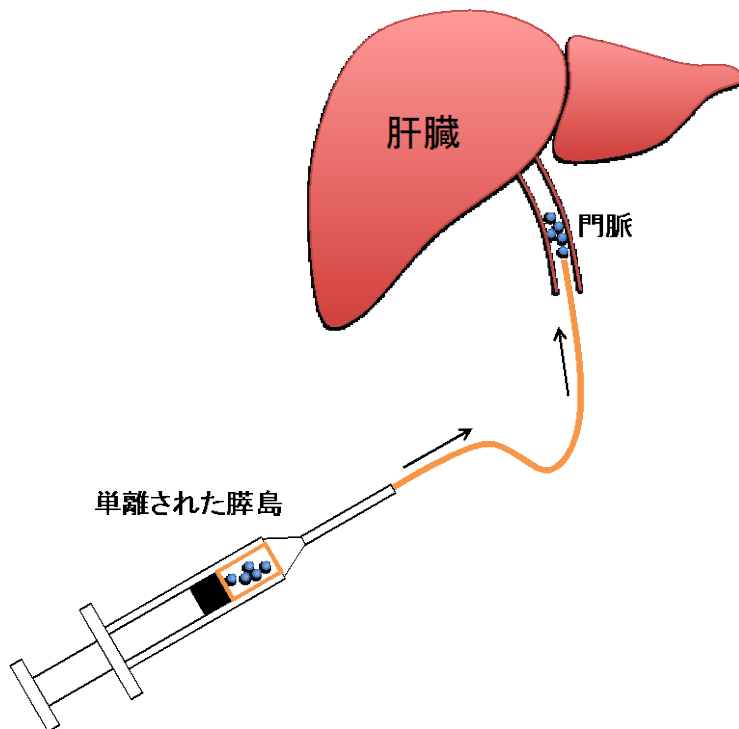


図 2. 経門脈的同系膵島移植の説明図

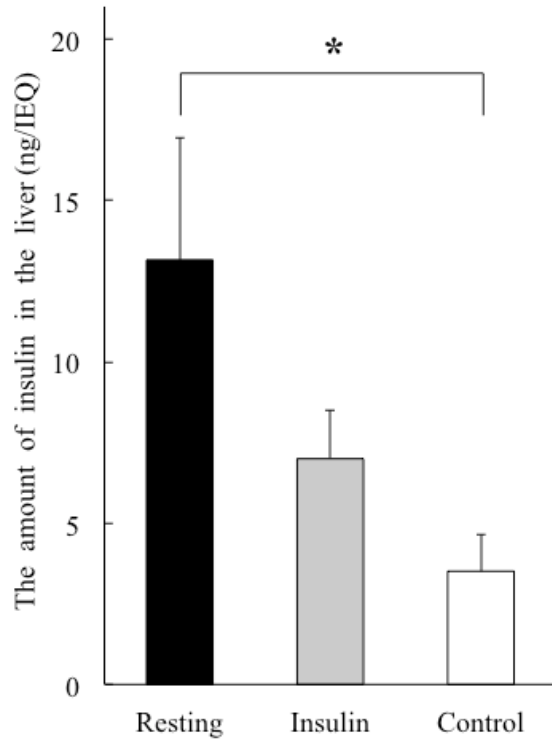


図3. 臍島移植後35日間の観察期間終了後の肝内インスリン量

移植後の肝内グラフト残存量の指標である肝内インスリン量は、Resting群、Control群間にのみ有意差を認め、またResting群ではInsulin群よりもグラフト残存量が改善する傾向を認めた (13.2 ± 3.8 vs. 7.0 ± 1.5 vs. 3.5 ± 1.1 ng/IEQs) ($P=0.03$)。Resting群：インスリン強化療法および短期絶食を組み合わせた群、Insulin群：インスリン療法のみで自由摂食とする群、Control群：移植時に絶食もインスリン療法も行わず自由摂食とする群。(Transplantation, Jimbo T, Goto M et al. より抜粋)

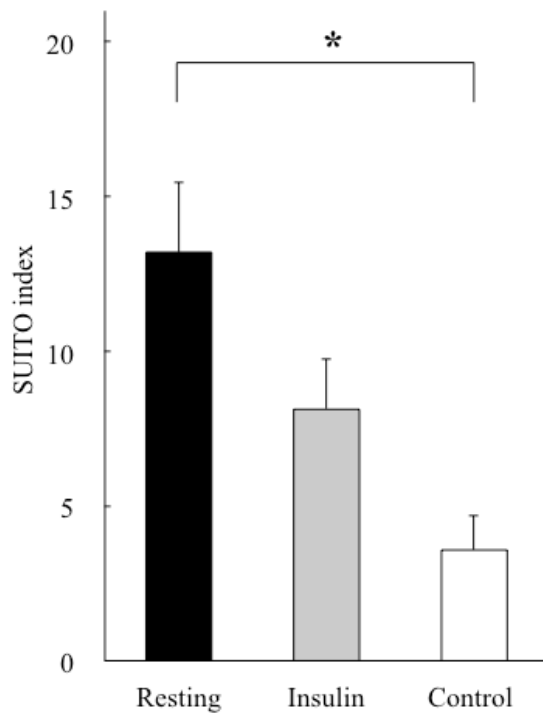


図4. 膵島移植後35日目における the secretory unit of islet transplant objects (SUI TO) index

移植後35日目における血液サンプル解析により、グラフト機能の指標である SUI TO index において Resting 群、Control 群間にのみ有意差を認め、また Resting 群では Insulin 群よりもグラフト機能が改善する傾向を認めた (13.2 ± 2.3 vs. 8.1 ± 1.6 vs. 3.6 ± 1.1) ($P = 0.002$)。Resting 群：インスリン強化療法および短期絶食を組み合わせた群、Insulin 群：インスリン療法のみで自由摂食とする群、Control 群：移植時に絶食もインスリン療法も行わず自由摂食とする群。
(*Transplantation*, Jimbo T, Goto M et al. より抜粋)

【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。インスリンを産生するベータ細胞が含まれる。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. 細胞外マトリックス：生体を構成する体細胞の外側にある線維状や網目状の構造体。細胞と細胞の間を満たし、生体組織を支持するだけでなく、細胞の増殖・分化・形質発現の制御にも重要な役割を果たしている。

注3. 糖毒性：特に糖尿病のコントロールが悪いときに起こりうる病態で、高血糖自体が膵臓β細胞のインスリン分泌能力を低下させ、インスリン抵抗性を高めてしまうことにより、さらなる高血糖を招いてしまうこと。

注4. 門脈：一般に、消化管を経由した血液が集まって肝臓へ流れこむ部分の血管（肝門脈）を指す。消化管で吸収された栄養を肝臓へ運ぶ。

注5. 中心静脈栄養：食事の経口摂取が困難あるいは不十分な患者に対して、生命維持に必要な糖質、脂肪、アミノ酸、ビタミンおよび微量元素を含んだ栄養液を中心静脈内に直接投与する療法。胃や大腸を切除する際などにごく一般医療として広く普及しており、安全性も確立している。

注6. 肝内グラフト残存量：門脈経由で移植した移植細胞（グラフト）がどのくらい残っているかを示す指標。

注7. SUIT index (Secretory Unit of Islet Transplant Objects index)：2型糖尿病患者の膵島機能や、臨床膵島移植における膵島機能の指標として用いられている指数であり、健常人の膵島機能が100となるように設定されている。

【論文題目】

A novel resting strategy for improving islet engraftment in the liver

(肝内へ移植された膵島の生着を促進する画期的手法の開発)

掲載雑誌：*Transplantation*

(お問い合わせ先)

東北大学未来科学技術共同研究センター

(東北大学大学院医学系研究科先進細胞移植学兼務)

教授 後藤昌史 (ごとう まさふみ)

電話番号：022-717-7895

E-mail: goto@niche.tohoku.ac.jp

gotokichi@aol.com

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部 広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

E-mail: pr-office@med.tohoku.ac.jp