

Ⅵ. 移植再生医療

1. 移植 — 1) 膵臓移植

膵臓移植は重症糖尿病，特に1型糖尿病に対する根治療法として臨床応用されている．1966年にミネソタ大学で開始された膵臓移植¹⁾は，当初は拒絶反応に加え移植手技に伴う合併症のため移植膵が廃絶する例が多く，成績不良であった．その後移植手技の向上とともに，1980年代に入り免疫抑制薬のシクロスポリンが登場し，成績は格段に向上した．さらに1990年代にタクロリムス，2000年代にミコフェノール酸モフェチル，導入療法として抗IL-2 receptor抗体製剤（シムレクト），抗胸腺抗体製剤（rATG，サイモグロブリン）などが加わり，現在では腎移植や肝臓移植と同等の良好な成績に達している．

膵臓移植は，ドナーにより脳死，心停止，生体膵臓移植に大別され，腎移植との関係により3つのカテゴリー，膵腎同時移植（simultaneous pancreas kidney transplantation：SPK），腎移植後膵臓移植（pancreas after kidney transplantation：PAK），膵臓単独移植（pancreas transplantation alone：PTA）に分類される．世界的にもわが国でも80%以上がSPKである．

1. 膵臓移植の適応

膵臓移植の適応疾患は内因性インスリンの枯渇した重症の糖尿病であり，わが国ではほとんどが1型糖尿病である．わが国における適応を表1に示す²⁾．主として，腎不全に陥った糖尿病に対する膵腎同時移植，腎移植後膵臓移植であり，膵臓単独移植は内科的治療でコントロールされない例に限っている．内因性インスリンの枯渇の定義は，「空腹時血清Cペプチド0.3ng/mL以下，かつ，グルカゴン負荷後空腹時血清Cペプチド0.5ng/mL以下（過去に一度でもこの基準を満たす値があればよい）」を目安とする．グルカゴン負荷を実施できない場合には，食後2時間血清Cペプチドでもよい．また，透析導入後，もしくは，腎不全患者（eGFR<30mL/分/1.73m²）で，透析導入前の血清Cペプチドデータがない場合，あるいは，過去の血清Cペプチドデータがない場合には，グルカゴン負荷試験（または食事負荷試験）を行うものとし，「負荷前後の血清Cペプチドの差（Δ血清Cペプチド）が0.3ng/mL以下」を目安とする．また血清Cペプチドの測定には，高感度CPR測定系を用いる．血糖値の不安定性についての条件は，膵腎同時移植，腎移植後膵臓移植では必須ではない³⁾．

2. 世界での膵臓移植の現状

International Pancreas Transplant Registry（IPTR）に登録されている膵臓移植数は2020年末までに米国35,093例，米国以外28,445例の計63,538例である．成績も年々向上し，2017～2021年の米国の1年患者生存率はSPKで96.8%，1年膵臓生着率も91.4%と良好であり，膵臓移植は重症糖尿病の治療法として確立されている⁴⁾．

表 1 臓器移植レシピエント適応基準

1. 対象

臓器移植の対象は、臓器同時移植・腎移植後臓器移植の対象は以下の①、臓器単独移植の対象は以下の②に該当する者であり、かつ、該当者が居住する地域の適応検討委員会において長期間にわたる臨床データおよび臨床検査をもとに、適応ありと判定されたものとする。なお、レシピエントの評価をする際には、心血管機能と腎機能、および動脈硬化性変化（特に移植部位である腸骨動脈領域）の範囲に十分配慮する必要がある。

- i) 腎不全に陥った糖尿病患者であること。臨床的に臓器移植の適応があり、かつ内因性インスリン分泌が著しく低下しており、移植医療の十分な効果を得るうえでは臓器両臓器の移植が望ましいもの。患者はすでに臓器移植を受けていてもよいし、臓器移植と同時に臓器移植を受けるものでもよい。
- ii) 1 型糖尿病患者で、日本糖尿病学会専門医によるインスリンを用いたあらゆる治療手段によっても血糖値が不安定であり、代謝コントロールが極めて困難な状態が長期にわたり持続しているもの。本例に臓器単独移植を考慮する場合もありうる。

2. 年齢

年齢は原則として 60 歳以下が望ましい。

3. 合併症または併存症による制限

- i) 糖尿病網膜症で進行が予測される場合は、眼科的対策を優先する。
- ii) 活動性の感染症、活動性の肝機能障害、活動性の消化性潰瘍。
- iii) 悪性腫瘍

原則として、悪性腫瘍の治療終了後少なくとも 5 年を経過し、この間に再発の徴候がなく、根治していると判断される場合は禁忌としない。しかし、その予後については腫瘍の種類・病理組織型・病期によって異なるため、治療終了後 5 年未満の場合には、腫瘍担当の主治医の意見を受けて、移植の適応が考慮される。

iv) その他

臓器移植地域適応検討委員会が移植治療に不適当と判断したものも対象としない。

[移植関係学会合同委員会 臓器移植特別委員会:平成 10 年 4 月 20 日、平成 28 年 11 月 17 日 一部改訂]

一方、世界初の生体臓器移植（PTA）もミネソタ大学で 1979 年に施行された⁵⁾。1994 年にミネソタ大学で行われた生体 SPK では臓・腎ともに 10 年以上の生着が得られている⁶⁾。

3. わが国の臓器移植の現状

わが国では、1984 年筑波大学で脳死ドナーからの最初の臓器移植（SPK）が行われ⁷⁾、その後、東京女子医科大学を中心に心停止ドナーから 14 例の臓器移植が行われた⁸⁾。1997 年 10 月には「臓器の移植に関する法律（臓器移植法）」が施行され、2000 年 4 月に法施行後 1 例目の脳死下臓器移植（SPK）が大阪大学で行われた⁹⁾。2021 年末までには臓器移植実施 21 認定施設（表 2）において 488 例の臓器移植が実施されている。内訳は脳死下 458 例、心停止下 3 例、生体 27 例である。わが国の脳死ドナーは欧米に比し圧倒的に少なく、その条件も悪い。しかし 2021 年末までに実施された 461 例の脳死・心停止下臓器移植のデータ（登録後待機期間の中央値 833 日 [約 2.3 年]、平均値 1,227 日 [約 3.4 年]。レシピエント性別は、男性 183 [約 40%]、女性 278 [約 60%]、年齢は中央値 [範囲]：45 歳 [22~69]、平均±標準偏差：45±8 歳）では臓器移植患者 5 年生存率は 92.5%、臓器、腎臓の 5 年生着率は 77.0%、89.2% と良好である（図 1）¹⁰⁾。

脳死下臓器移植手術は、SPK の場合、左腸骨窩に腎移植、右腸骨窩に臓器移植を行う。移植片の動静脈を外腸骨動静脈に吻合、移植片十二指腸をレシピエントの小腸または膀胱に吻合する。免疫抑制薬はカルシニューリン阻害薬（タクロリムスなど）、代謝拮抗薬（ミコフェ

表 2 臓器移植実施認定施設

北海道大学病院，東北大学病院，東京女子医科大学病院，日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院，大阪大学医学部附属病院，福島県立医科大学附属病院，神戸大学医学部附属病院，広島大学病院，九州大学病院，京都府立医科大学附属病院，東京医科大学八王子医療センター，新潟大学医学部附属病院，藤田医科大学病院，香川大学医学部附属病院，獨協医科大学病院，京都大学医学部附属病院，長崎大学病院，埼玉医科大学総合医療センター，琉球大学病院，筑波大学附属病院，自治医科大学附属病院（以上 21 施設）

[臓器移植中央調整委員会，2022 年 10 月 1 日現在]

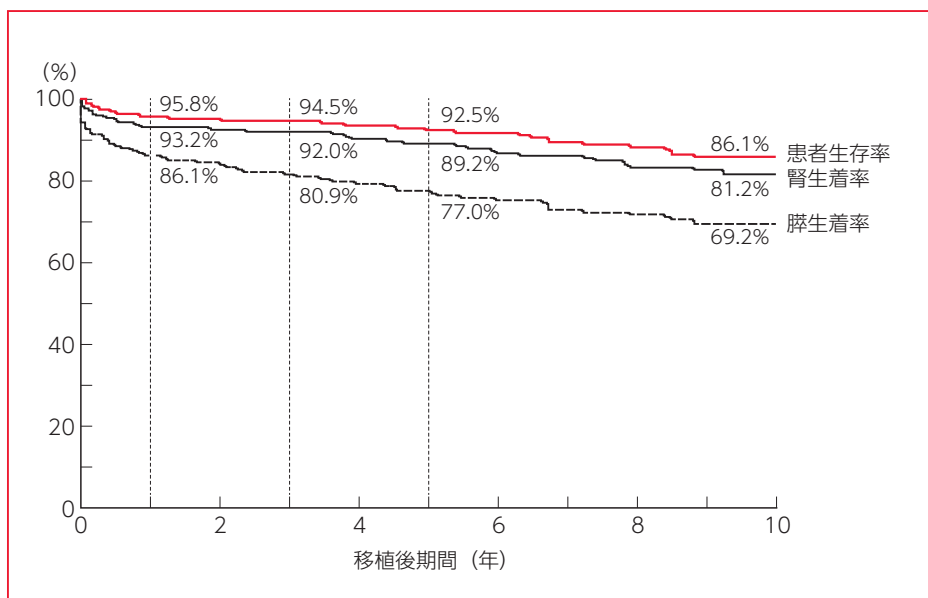


図 1 わが国の臓器移植成績（日本臓器・膵臓移植学会「臓器移植班」症例登録委員会，脳死・心停止臓器移植 461 例，2000 年 4 月～2021 年 12 月）

ノール酸モフェチルなど），ステロイド（プレドニゾロンなど）を用い，導入療法としてバシリキシマブやサイモグロブリンを使用する．移植後の最も重要な合併症は静脈血栓であり，抗凝固療法を行うことが多い．

生体臓器移植も，2004 年 1 月にわが国初の移植が行われ¹¹⁾，2021 年末時点では 27 例が施行されている．千葉東病院で施行した 16 例の生体 SPK（全例家族間移植〔父親 3 名，母親 9 名，兄 1 名，弟 2 名，妹 1 名〕，6 例が ABO 血液型不適合）の成績を示すと，移植後最長 15 年以上経過し，全例が生存し，14 例（87.5%）がインスリンを離脱，16 例（100%）が透析を離脱した．ドナー 16 例も糖尿病，腎不全などの合併症なく社会復帰している¹²⁾．

脳死，生体臓器移植はともに良好な成績を示し，1 型糖尿病の根治療法としての臨床的有効性は明らかである．今後は，血栓症，拒絶反応，感染症などの合併症対策に加え，わが国の圧倒的なドナー不足の解消が最大の課題といえる．

4. 小児に対する膵臓移植の展望

他の臓器移植と異なり、多臓器移植（腹腔内全臓器移植など）として行われる以外に膵臓移植が小児に対して実施されることはまれである。小児の1型糖尿病では、腎症を含む重篤な合併症を有することは少ないため、膵臓移植のほとんどを占める膵腎同時移植の適応とはならない。海外では、急性再発性または慢性膵炎のためQOLが極めて低い場合に、膵全摘を行い、膵島自家移植を行う例が報告されている¹³⁾。2022年10月11日までの、わが国の膵臓移植申請者1,027名のうち、小児（20歳未満）は4名（0.4%）のみであった¹²⁾。また、2021年末までに実施された461例の脳死・心停止膵臓移植では、20歳未満のレシピエントはいなかった。膵腎同時移植や腎移植後膵移植の適応となることがほとんどない小児においては、低侵襲で、免疫抑制薬としてステロイドを用いず、最近成績が格段に向上した膵島移植が第一選択となる可能性が高い。

文献

- 1) Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, et al: Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* **61**: 827-837, 1967
- 2) 日本膵・膵島移植学会 website
<http://plaza.umin.ac.jp/~jpita/pancreas/01.html> [2024年3月26日閲覧]
- 3) 膵臓移植に関する実施要綱, 2020年3月改訂. 移植関係学会合同委員会・膵臓移植中央調整委員会編, 膵臓移植中央調整委員会 website
<http://www.ptccc.jp/youkou.php> [2024年3月26日閲覧]
- 4) Gruessner RW: The current status of Pancreas Transplantation. Presented in the 58th JST2022 congress, Nagoya, 2022.10.14. 移植 in press
- 5) Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS: Living-related donor segmental pancreatectomy for transplantation. *Transplant Proc* **12**: 19-25, 1980
- 6) Gruessner RW, Sutherland DE: Simultaneous kidney and segmental pancreas transplants from living related donors - the first two successful cases. *Transplantation* **61**: 1265-1268, 1996
- 7) 深尾 立, 大塚雅昭, 岩崎秀生ほか: 同種膵腎同時移植の一例. 移植 **21**: 331-340, 1986
- 8) 寺岡 慧, 馬場園哲也, 岩本安彦: 膵移植の現状と将来の展望. 矢崎義雄(編), 分子糖尿病学の進歩, 金原出版, 東京, p.133-142, 1999
- 9) 伊藤壽記, 杉谷 篤, 石橋道男ほか: 臓器移植法実施後に施行された脳死下膵腎同時移植の1症例. 移植 **36**: 174-183, 2001
- 10) 富丸慶人, 伊藤壽記, 剣持 敬. 本邦膵移植症例登録報告(2022)日本膵・膵島移植学会 膵臓移植班膵臓移植症例登録委員会. 移植 **57**: 257-263, 2022
- 11) 剣持 敬, 浅野武秀, 西郷健一ほか: わが国初の生体部分膵・腎同時移植の1症例. 移植 **40**: 466-472, 2005
- 12) Kenmochi T, Asano T, Maruyama M, et al: Living donor pancreas transplantation in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **17**: 101-107, 2010
- 13) Bondoc AJ, Abu-El-Haija M, Nathan JD: Pediatric pancreas transplantation, including total pancreatectomy with islet autotransplantation. *Semin Pediatr Surg* **26**: 250-256, 2017

参考とした資料

- a) 日本膵・膵島移植学会 website
<http://plaza.umin.ac.jp/~jpita/index.html> [2024年3月26日閲覧]
- b) 膵臓移植中央調整委員会 website
<http://www.ptccc.jp/youkou.php> [2024年3月26日閲覧]

1. 移植 — 2) 膵島移植

1. 膵β細胞補充療法としての膵移植および膵島移植

膵移植および膵島移植は、ともに1型糖尿病に対する膵β細胞補充療法として位置づけられている。膵移植は、ドナーから得られた膵そのものを移植するのに対して、膵島移植は提供された膵からインスリン分泌を担当する膵島を分離し、分離した膵島のみを移植する。膵移植および膵島移植ともに、移植後には拒絶反応を防ぐための免疫抑制薬を内服することが不可欠である。免疫抑制薬には、易感染性、腎機能障害などの副作用があるため、免疫抑制薬を適切な血中濃度にコントロールする必要がある。特に、移植患者は免疫抑制下で新型コロナウイルス感染症が重症化しやすく、日本移植学会のCOVID-19ワクチンに関する提言（第2版）によると、移植患者が新型コロナウイルス感染症に罹患した場合、一般の新型コロナウイルス感染者に比べて死亡率が約4倍であることが示され、移植後の感染には特に注意を要する。

膵島移植は、分離された膵島を点滴の要領で輸注するため、侵襲の大きな手術が不要であり、患者にとって負担が少ないことが特徴である¹⁾。2014年の5月に、膵β細胞補充療法に関する現状と研究課題を検証するため、7ヵ国29施設から32人の膵β細胞補充療法のオピニオンリーダーがオックスフォード大学に集まり、3日間にわたり議論した²⁾。同種膵島移植の現況について、「同種膵島移植は、最近10年間の進歩の結果、無自覚性低血糖を伴う1型糖尿病の治療として確立され、いくつかの国ではすでに標準治療になった」と結論づけられ、膵島移植の目的として「現時点では、膵島移植の主要目的は、インスリン注射からの解放ではなく、血糖管理が最適化され重症低血糖を予防できること」とされた。また、研究課題として、ドナー不足を反映し「この目的であれば一度の膵島移植で達成しなければならないこと」が強調されている。

世界の同種膵島移植の成績は、Collaborative Islet Transplant Registry (CITR) 2015 (Tenth) Annual Report に、1999年から2015年のデータが公表されている。膵島移植は、腎臓移植との関係で、膵島単独移植 (islet transplant alone : ITA)、腎臓移植後膵島移植 (islet after kidney : IAK)、膵島腎臓同時移植 (simultaneous islet kidney : SIK)、膵島移植後腎臓移植 (kidney after islet : KAI) の4種類に分けてデータが公表されている (表1)。

移植を受けた回数は、1回が29%、2回が49%、3回が19%、4回から6回が3%であった。

同種膵島移植の成績は、膵島単独移植 (ITA) (表2) および腎臓移植後膵島移植 (IAK) (表3) の報告がされている。長期の有効性をみると、5年後のインスリン離脱率は、ITAで25.2%、IAKで21.0%であるのに対して、重症低血糖の予防効果は、ITAで90.6%、IAKで90.0%であり、同種膵島移植は、重症低血糖予防としての効果が期待できることがわかる。良好な血糖コントロールの指標として採用されているHbA1c<7%の達成率は、移植後5年において、ITAで60.7%、IAKで47.9%と、移植前に比べ良好である。

表 1 世界での同種膵島移植数（1999 年から 2015 年）

	ITA	IAK	SIK	KAI	Total
患者数	877	183	24	2	1,086
移植数	1,762	334	49	5	2,150
ドナー数	2,190	372	52	5	2,619

表 2 膵島単独移植（ITA）の成績

	移植前	1 年後	2 年後	3 年後	4 年後	5 年後
インスリン離脱	0%	51.6%	42.1%	35.3%	29.3%	25.2%
HbA1c < 7%の達成率	22.9%	74.7%	69.4%	67.4%	62.4%	60.7%
重症低血糖なし	19.6%	94.2%	91.2%	89.1%	89.3%	90.6%

表 3 腎臓移植後膵島移植（IAK）の成績

	移植前	1 年後	2 年後	3 年後	4 年後	5 年後
インスリン離脱	1.3%	43.3%	30.8%	24.2%	22.0%	21.0%
HbA1c < 7%の達成率	19.3%	66.7%	64.2%	63.6%	67.8%	47.9%
重症低血糖なし	49.7%	93.4%	95.3%	91.9%	95.7%	90.0%

2. わが国における膵島移植

わが国では、2004 年に京都大学で心停止ドナーを利用した膵島移植が実施され、2 回移植ののち、患者がインスリン離脱を達成した³⁾。2005 年には、京都大学で生体ドナー膵島移植が実施され、移植を受けた患者は生体膵島移植にて世界ではじめてインスリン離脱を達成した⁴⁾。2004 年 4 月から 2007 年 3 月までに、心停止ドナーの膵臓を用いて 65 回の膵島分離と 34 回の膵島移植が 18 名の患者に対して行われた。C ペプチド陽性率は初回移植 1 年後 76.5%，2 年後 47.1%，3 年後 33.6%であったが、複数回移植を受けた患者に限った場合では、1 年後 100%，2 年後 80%，3 年後 57.1%であった。また、インスリン離脱を達成できた患者は 3 名であった。

2012 年より先進医療 B として、19 回の膵島分離が行われ、14 回で膵島移植可能である膵島が得られ移植された。この試験の途中で、免疫抑制薬の調整を行った結果、最後の 5 例全例において長期にわたり膵島が機能し、そのうち 2 例がインスリン注射から離脱した。この結果をもとに、2020 年「同種死体膵島移植術」は保険適用となった⁵⁾。ただし、保険診療が可能な施設は、現時点では、京都大学医学部附属病院、福岡大学病院、藤田医科大学病院の 3 施設のみである。その後、福岡大学病院で 1 例、国立国際医療研究センターで 1 例の同種膵島移植が実施されているが、福岡大学病院のみが保険診療で実施している。2020 年 12 月末時点、119 名の患者が膵島移植希望者として日本膵・膵島移植学会に登録されている。登録患者の平均待期の期間は 13.5 年と長くなっている。

3. わが国における膵島移植の適応基準と除外基準

わが国における、膵島移植の適応基準と除外基準は、日本膵・膵島移植学会のホームページに表 4 のように公開されている。

同意取得時年齢が 20 歳から 75 歳とされており、小児に対する膵島移植の適応は現時点ではない。海外では、膵島腎臓同時移植が小児に実施されて例もあり⁶⁾、将来的にわが国でも考慮すべきであろう。また、75 歳を超える糖尿病患者への膵島移植の適応もない。糖尿病患者の平均寿命が延び、高齢患者が増加しており⁷⁾、特に、高齢の糖尿病患者は重症低血糖発症率が高く^{8,9)}、さらに、認知機能の低下と関連することが知られている⁹⁾。このため、75 歳を超える高齢者における重症低血糖を伴う糖尿病の治療として膵 β 細胞補充療法の導入が望まれる。

表 4 わが国における膵島移植適応基準と除外基準

1. 膵島移植が必要な症例
内因性インスリン分泌能が廃絶した糖尿病患者で、専門的治療によっても血糖変動の不安定性が大きく、重症低血糖のため良好な血糖管理を達成できない症例
2. 適応基準
 - ①膵島移植に関し本人の同意がある
 - ②同意取得時年齢 20 歳から 75 歳
 - ③インスリン依存状態が 5 年を超えて継続する
 - ④高度の内因性インスリン分泌の低下（随時血清 CPR $< 0.2 \text{ ng/mL}$ ）
 - ⑤糖尿病専門医による治療努力によっても血糖管理困難
 - ⑥インスリン抗体や自律神経障害などにより④に該当しなくとも、血糖管理が極めて困難で、適応検討委員会で適応認定されたもの
3. 除外基準
 - ①中等度以上の肥満：BMI ≥ 30
 - ②重度の虚血性心疾患または心不全
 - ③肝疾患：高度の肝機能障害
 - ④高度の腎障害：eGFR 30 mL/分/1.73m^2 （腎移植後の場合は経過も含め個別に評価）
 - ⑤安定化していない前増殖または増殖網膜症（失明は除く）
 - ⑥依存症：アルコール依存あるいは薬物依存
 - ⑦感染症：移植後免疫抑制下での増悪が懸念される活動性および潜在性感染症
 - ⑧活動性の足 潰瘍・壊疽病変
 - ⑨悪性腫瘍
 - ⑩その他移植に適さないもの

〔日本膵・膵島移植学会ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~jpita/islettransplant/03.html> より引用〕

4. 生体膵島移植

生体膵島移植の技術的なハードルは、半分の膵臓から移植効果が得られる膵島収量の確保および確実な膵島分離方法の確立であり、高度の膵島分離技術が不可欠である。2005 年に京都大学で実施された生体膵島移植が世界ではじめての成功例となった⁴⁾。移植を受けた患者（レシピエント）は、不安定型インスリン依存状態糖尿病歴が 12 年あり、ドナーは母親であった。移植後、当初の目的の血糖値の安定化を達成し、さらに移植後 1 ヶ月以内にインスリン離脱となった。また、ドナーの術後の耐糖能も正常であった。ただし、移植膵島の生着期間を最大限に保つために、インスリン離脱にこだわらず、レシピエントへのインスリンを積極的に利用している¹⁰⁾。この症例に続く生体膵島移植はいまだ実施されていない。

5. 異種膵島移植

膵島移植は、血糖値が不安定な1型糖尿病に対して有効な治療として確立されたものの、臓器ドナーが圧倒的に不足している。この課題を解決することを目指し、医療用ブタを用いた異種膵島移植が海外で実施されている。U.S. National Library of MedicineのClinicalTrials.govには、免疫隔離カプセルに包埋したブタ膵島を免疫抑制薬の使用なく移植する3つの臨床試験と患者自身の制御性T細胞と免疫抑制薬を併用したブタ膵島の移植が登録されている。

免疫隔離カプセルを利用したブタ膵島異種移植では、移植後2年以上にわたり、良好なHbA1cの維持および無自覚性低血糖の減少が示されている¹¹⁾。3つの臨床試験のうち、2つが2回の移植を実施しており、複数回移植が可能であることも示されている。また、カプセル化異種膵島移植を受けた1型糖尿病患者38例の5年から7年の追跡調査の結果、異種感染を含む重篤な合併症がなかったことが報告されている¹²⁾。免疫隔離カプセルを利用した膵島移植では、免疫抑制薬を使用しないため、将来的に小児への適応も考えられる。また、現在、日本においては膵島移植の適応がない75歳を超える高齢者の重症低血糖の治療としても期待される。特に、COVID-19の蔓延に伴い、免疫隔離技術を用いた免疫抑制薬を使用しない移植の重要性は増すと考えられる。

日本においても、異種膵島移植は、再生医療等安全性確保法で第一種再生医療等技術に該当すること、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律にて、再生医療等製品に該当することが定められている¹³⁾。さらに、異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針が平成27年に改訂され、日本でも異種膵島移植を実施する体制は整っている。

文献

- 1) Matsumoto S, Shimoda M: Current situation of clinical islet transplantation from allogeneic toward xenogeneic. *J Diabetes* **12**: 733-741, 2020
- 2) Bartlett ST, Markmann JF, Johnson P, et al: Report from IPITA-TTS opinion leaders meeting on the future of beta-cell replacement. *Transplantation* **100**: S1-S44, 2016
- 3) Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, et al: Successful islet transplantation from nonheartbeating donor pancreata using modified Ricordi islet isolation method. *Transplantation* **82**: 460-465, 2006
- 4) Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, et al: Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation. *Lancet* **365**: 1642-1644, 2005
- 5) 穴澤貴行：膵島移植の保険収載について。 *Organ Biology* **28**: 67-70, 2021
- 6) Benedict KA, Koassessfar S, Adi S, et al: Combined pancreatic islet and kidney transplantation in a child with unstable type 1 diabetes and end-stage renal disease. *Am J Transplant* **13**: 2207-2210, 2013
- 7) Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, et al: Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001-2010: Report of the committee on causes of death in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* **8**: 397-410, 2017
- 8) 難波光義, 岩倉敏夫, 西村理明ほか：糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告。 *糖尿病* **60**: 826-842, 2017
- 9) Lacy ME, Gilsanz P, Eng C et al: Severe hypoglycemia and cognitive function in older adults with type 1 diabetes: The study of longevity in diabetes (SOLID) *Diabetes Care* **43**: 541-548, 2020
- 10) Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, et al: Follow-up study of the first successful living donor islet transplantation. *Transplantation* **82**: 1629-1633, 2006
- 11) Matsumoto S, Abalovich A, Wechsler C et al: Clinical benefit of islet xenotransplantation for the treatment of type 1 diabetes. *EBioMedicine* **12**: 255-262, 2016
- 12) Matsumoto S, Wynyard S, Giovannangelo M, et al: Long-term follow-up for the microbiological safety of clinical microencapsulated neonatal porcine islet transplantation. *Xenotransplantation* **27**: e12631, 2020

- 13) Shimoda M, Matsumoto S. Update regarding xenotransplantation. *Xenotransplantation* 26: e12491, 2019

参考とした資料

- a) 日本移植学会：COVID-19 ワクチンに関する提言（第2版）
<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/> [2024年3月26日閲覧]
- b) Collaborative Islet Transplant Registry
<https://citregistry.org/home> [2024年3月26日閲覧]
- c) 日本膵・膵島移植学会ホームページ
<http://plaza.umin.ac.jp/~jpita/islettransplant/03.html> [2024年3月26日閲覧]
- d) 膵臓移植中央調整委員会 ホームページ
<http://www.ptccc.jp/youkou.php> [2024年3月26日閲覧]
- e) U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov
<https://www.clinicaltrials.gov/>

2. 再生医療 — 1) 膵β細胞再生研究の現状と展望

糖尿病の克服を目指して、膵β細胞の再生研究が盛んに行われている(図1)。具体的には、A：胚性幹細胞(ES細胞)や人工多能性幹細胞(iPS細胞)から分化誘導される膵β細胞を用いた細胞療法、B：ES/iPS細胞から再構築される膵臓臓器の移植療法、C：非膵β細胞からダイレクトリプログラミングにより作製される膵β細胞を用いた細胞療法、D：体内の膵β細胞の増殖促進、の4つの方法があげられる。4つの方法ともに開発研究が進捗を続けているが、1型糖尿病の治療に使用する場合には再度自己免疫的破壊機序が働く懸念があり、その解決策も今後の課題である。このうちAに関しては次項に譲り、本項では、主にB～Dの研究の現状と今後の展望につき解説する。

膵臓再構築を実現する技術としては、近年、異種動物の体内環境を活用してES/iPS細胞から完全な膵臓臓器を作製する「胚盤胞補完法」という手法が報告されている(図1B)。また、ダイレクトリプログラミングとは、膵α細胞などの膵島細胞や膵腺房細胞といった非膵β細胞からの膵β細胞の新生を促す手法である。多くの膵β細胞新生は転写因子の遺伝子導入を用いた発現誘導により惹起されており、今後細胞特異的かつ生理的に転写因子を誘導する方法の開発が望まれる(図1C)。さらに、生体内で膵β細胞の増殖能を活用し、低分子化合物などの投与により膵β細胞の増殖を促す戦略がある。膵β細胞は特定のストレス環境下で増殖することが知られているが、近年その機序の解明が進められており、糖尿病治療への応用が期待されている(図1D)。

1. 膵臓の再構築(図1B)

1型糖尿病では、自己免疫疾患などによって膵β細胞が破壊され、膵β細胞数が減少しインスリン分泌量が低下する。血糖コントロールが困難である内因性インスリンが枯渇した1型糖尿病患者に対して、ドナー由来の膵臓もしくはそれより単離した膵島の移植が行われているが、膵・膵島移植においては慢性的なドナー不足の問題が存在する。そこで、ヒトES/iPS細胞から膵臓の各細胞種のみならず、三次元構造を有する膵島組織や膵臓臓器そのものを作製する試みが進められている。膵臓が欠損するPdx1ノックアウトマウスの受精卵胚盤胞に正常なラットiPS細胞を注入すると、iPS細胞由来の完全な膵臓が形成されることが報告された¹⁾。このような、特定の臓器の形成が阻害された状態を誘導することで生じる発生学的なニッチ(niche)を活用して、異種動物細胞に由来する臓器を形成させる研究手法は胚盤胞補完法(blastocyst complementation)と呼ばれ、ES/iPS細胞由来の三次元の膵臓臓器作製の有力な手段と期待されている。逆に、Pdx1ノックアウトラットの胚盤胞への正常マウスiPS細胞注入による胚盤胞補完法も実現されており、作製したマウス膵臓を摘出して膵島を単離し、糖尿病モデルマウスに移植すると、免疫抑制薬の使用は移植後5日間だけであるにもかかわらず370日以上の間、血糖値が正常に保たれた²⁾。

一方、マウスやラットなどの小型動物ではなく、ブタなどの大型動物でも胚盤胞補完法が可能であるかが次の課題であったが、Pdx1遺伝子のプロモーター制御下でのHes1遺伝子の過剰発現により膵臓を欠損するクローンブタを作製し、その受精卵胚盤胞に正常ブタ由来の

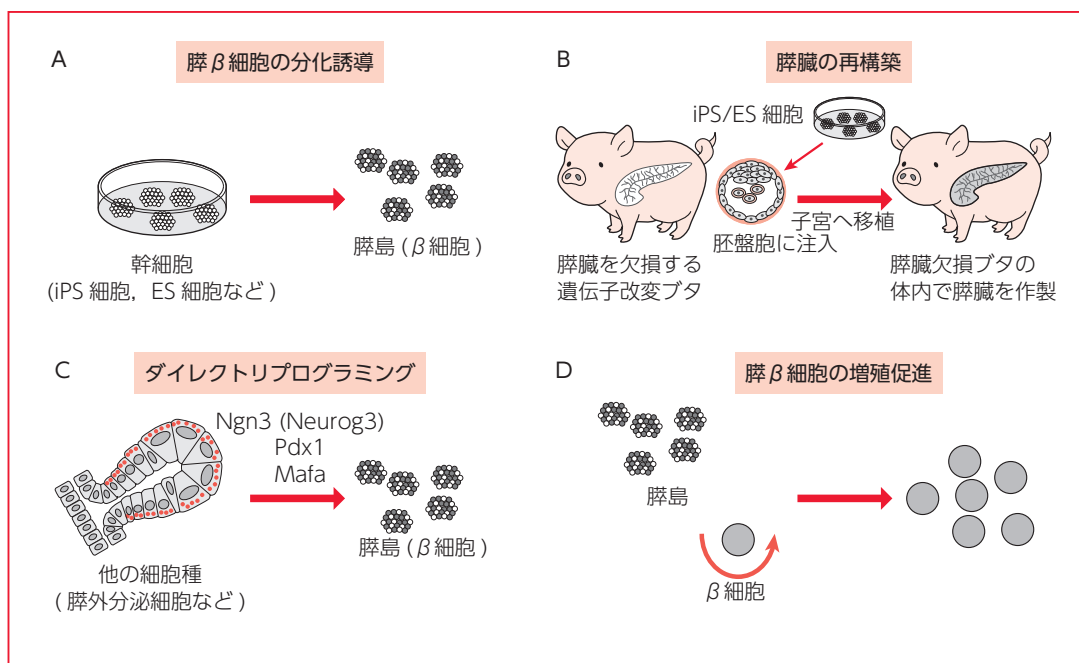


図1 膵β細胞の再生研究

胚細胞を注入することで、正常ブタ由来の膵臓を再生できることも報告された³⁾。ブタで胚盤胞補完の原理が証明されたことで、膵臓欠損ブタ胚に対する異種間胚盤胞補完を試みることに可能になり、ヒト膵臓作製を実現するための技術基盤が構築された。

胚盤胞補完法を用いて宿主体内で臓器をつくる場合、目的臓器以外の臓器・組織がキメラとなる課題への対策も必要となる。最近、アポトーシス抑制遺伝子である Bcl2 を強制発現させることで、マウス ES 細胞由来の内胚葉細胞を発生段階の大きく異なる胚盤胞内に生着させ、その後に正常な臓器発生過程に組み込む方法が報告された⁴⁾。従来、組織前駆細胞など分化段階が大きく異なる細胞を胚盤胞へ移植・生着させることは困難であると考えられていたが、本報告により胚盤胞補完法を用いた特定臓器だけを作製する技術がさらに進展したといえる。

現時点では、系統間距離の離れた動物種間への応用にはさらなる技術の進展が必要と考えられるが、技術改良が進めば、ブタなどの大型異種動物の体内環境を利用してヒト iPS 細胞からヒトの膵臓臓器だけを選択的に作製し、その臓器移植や摘出後に膵島のみを単離し移植する治療が可能となりドナー臓器不足を打開できる日が来る可能性がある。

2. ダイレクトリプログラミング (direct reprogramming) (図1C)

1 型糖尿病に加え、遺伝的素因によるインスリン分泌能低下にインスリン抵抗性が加わることで発症する 2 型糖尿病患者においても、長期的には膵β細胞の脱分化や老化、細胞死が起り、正常な膵β細胞数が減少することが知られている⁵⁾。1 型および 2 型糖尿病患者において減少した膵β細胞数を回復させる方法として、生体内に存在する非膵β細胞を利用する方法がある。

生体内において、ある細胞種を遺伝子操作することで、未分化な幹細胞を経ずに直接他の

細胞種へ変換する手法を“ダイレクトリプログラミング(または、ダイレクトコンバージョン)”と呼ぶ。膵島内で非膵 β 細胞から膵 β 細胞へのダイレクトリプログラミングを誘導するという治療戦略は、元来の膵島の細胞環境由来である点で機能を発揮しやすいという長所がある。

ダイレクトリプログラミングの細胞ソースとしては、まず膵外分泌組織を構成する膵腺房細胞が期待されている。すでに膵発生に不可欠な3つの転写因子Pdx1, Neurog3, Mafaをマウス膵腺房細胞に遺伝子導入することにより膵 β 細胞の新生が誘導されることが報告されている⁶⁾。他にも、膵島辺縁部に存在する膵 α 細胞を膵 β 細胞へとダイレクトリプログラミングするアプローチも試みられている。ほぼ完全に膵 β 細胞を欠失させた糖尿病モデルマウスにおいて、膵 α 細胞に転写因子Pax4を発現させることにより膵 β 細胞数がある程度回復することが報告された⁷⁾。これらの多くの膵 β 細胞新生は、遺伝子導入による転写因子の発現誘導により惹起されており、細胞特異的かつ生理的に転写因子を誘導する方法の開発が望まれる。

その他にも、膵 α 細胞が膵 β 細胞へ分化転換する機序に関して、 γ アミノ酪酸(γ -aminobutyric acid : GABA) シグナルが関与することが示されている。実際、糖尿病モデルマウスに対して、GABAを投与することで血糖は正効果があることも報告された⁸⁾。今後、GABA長期投与の安全性が確認されれば臨床に応用される可能性がある。

3. 膵 β 細胞の増殖促進 (図1D)

膵 β 細胞は、胎生期には盛んに増殖する一方、成人後は通常の状態ではほとんど増殖しない^{9~11)}。しかし、膵傷害(物理的な損傷¹²⁾、セルレインやアロキサンといった薬剤による損傷¹³⁾、代謝変化(妊娠¹⁴⁾、高血糖¹⁵⁾、インスリン抵抗性増大¹⁶⁾)など、特殊な状況においては膵 β 細胞数が増加することが以前より報告されている^{17,18)}。

膵 β 細胞数が減少する1型および2型糖尿病に対して、膵 β 細胞の増殖を促進することにより、インスリン分泌を回復させることができれば新たな治療法になり得るが、現在の医療では膵 β 細胞を直接的に増殖させる治療法は実用化されていない。これまでの研究から、膵 β 細胞増殖因子として、肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor : HGF)、グルカゴン様ペプチド(glucagon-like peptide : GLP)-1、上皮成長因子(epidermal growth factor : EGF)などが動物モデルにおいて、ヒトにおいてはDYRK (dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase) 1Aやglycogen synthase kinase (GSK)-3 β 活性の抑制がヒト膵 β 細胞自己複製を誘導することが報告された^{19,20)}。また、液性因子の候補として臓器連関を媒介する新規ホルモンやエクソソーム、miRNA、腸内細菌叢の代謝産物なども報告され注目されている。

特に近年、糖尿病治療薬として用いられているGLP-1受容体作動薬と、DYRK1A阻害薬であるHarminとを組み合わせることで、より効率よくヒト膵 β 細胞を増殖させるとの報告もあり、現在臨床試験が進行中である²¹⁾。

文献

- 1) Kobayashi T, Yamaguchi T, Hamanaka S, et al: Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells. *Cell* **142**: 787-799, 2010
- 2) Yamaguchi T, Sato H, Kato-Itoh M, et al: Interspecies organogenesis generates autologous functional islets. *Nature* **542**: 191-196, 2017
- 3) Hitomi M, Nagashima H, Watanabe M, et al: Blastocyst complementation generates exogenic pancreas in vivo in apantecatic cloned pigs. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**: 4557-4562, 2013
- 4) Masaki H, Kato-Itoh M, Takahashi Y, et al: Inhibition of apoptosis overcomes stage-related compatibility

- barriers to chimera formation in mouse embryos. *Cell Stem Cell* **19**: 587-592, 2016
- 5) Valdez IA, Teo AK, Kulkarni RN: Cellular stress drives pancreatic plasticity. *Sci Transl Med* **7**: 273ps2, 2015
 - 6) Zhou Q, Brown J, Kanarek A, et al: In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to β -cells. *Nature* **455**: 627-632, 2008
 - 7) Zhang Y, Fava GE, Wang H, et al: PAX4 Gene Transfer Induces α -to- β Cell Phenotypic Conversion and Confers Therapeutic Benefits for Diabetes Treatment. *Mol Ther* **24**: 251-260, 2016
 - 8) Ben-Othman N, Vieira A, Courtney M, et al: Long-Term GABA administration induces alpha cell-mediated beta-like cell neogenesis. *Cell* **168**: 73-85. e11, 2017
 - 9) Kassem SA, Ariel I, Thornton PS, et al: Beta-cell proliferation and apoptosis in the developing normal human pancreas and in hyperinsulinism of infancy. *Diabetes* **49**: 1325-1333, 2000
 - 10) Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al: Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* **52**: 102-110, 2003
 - 11) Perl S, Kushner JA, Buchholz BA, et al: Significant human beta-cell turnover is limited to the first three decades of life as determined by in vivo thymidine analog incorporation and radiocarbon dating. *J Clin Endocrinol Metab* **95**: E234-E239, 2010
 - 12) Pan FC, Bankaitis ED, Boyer D, et al: Spatiotemporal patterns of multipotentiality in Ptf1a-expressing cells during pancreas organogenesis and injury-induced facultative restoration. *Development* **140**: 751-764, 2013
 - 13) Piran R, Lee SH, Li CR, et al: Pharmacological induction of pancreatic islet cell transdifferentiation: relevance to type I diabetes. *Cell Death Dis* **5**: e1357, 2014
 - 14) Parsons JA, Bartke A, Sorenson RL: Number and size of islets of Langerhans in pregnant, human growth hormone-expressing transgenic, and pituitary dwarf mice: effect of lactogenic hormones. *Endocrinology* **136**: 2013-2021, 1995
 - 15) Lipsett M, Finegood DT: Beta-cell neogenesis during prolonged hyperglycemia in rats. *Diabetes* **51**: 1834-1841, 2002
 - 16) Brüning JC, Winnay J, Bonner-Weir S, et al: Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles. *Cell* **88**: 561-572, 1997
 - 17) Borowiak M, Melton DA: How to make beta cells? *Curr Opin Cell Biol* **21**: 727-732, 2009
 - 18) Safia Costes, Gyslaine Bertrand, Magalie A: Ravier. Mechanisms of Beta-Cell Apoptosis in Type 2 Diabetes-Prone Situations and Potential Protection by GLP-1-Based Therapies. *Int J Mol Sci* **22**: 5303, 2021
 - 19) Wang P, Alvarez-Perez JC, Felsenfeld DP, et al: A high-throughput chemical screen reveals that harmine-mediated inhibition of DYRK1A increases human pancreatic beta cell replication. *Nat Med* **21**: 383, 2015
 - 20) Shen W, Taylor B, Jin Q, et al: Inhibition of DYRK1A and GSK3B induces human beta-cell proliferation. *Nature communications* **6**: 8372, 2015
 - 21) Ackeifi C, Wang P, Karakose E, et al: GLP-1 receptor agonists synergize with DYRK1A inhibitors to potentiate functional human β cell regeneration. *Sci Transl Med* **12**: eaaw9996, 2020

2. 再生医療 — 2) 細胞療法の観点から

1型糖尿病は、インスリンを合成し、生理的な刺激に応答して分泌する膵 β 細胞の破壊・消失に起因する。このため、不足する膵 β 細胞を含む膵島の補充すなわち膵島移植は、インスリンの持続的な補充と血糖値に即時に応答した調節を期待できる根治につながる治療法である。しかしながら、臓器提供に依存することによるドナー不足やスケジュール調整の困難さ、また、免疫抑制薬を生涯にわたって使用することなど多くの課題がある。これらの課題を解決する手段のひとつとして、無限の増殖能と多分化能とを有する多能性幹細胞（ES細胞やiPS細胞）からの膵 β 細胞や膵島の作製・改良、応用に向けた研究が活発に進められており、米国ではすでに臨床試験が実施されている。

本項では、1型糖尿病に対する再生医療、特に細胞治療に向けた多能性幹細胞からの膵 β 細胞や膵島作製研究の昨今の進捗と今後の展望について概説する。

1. 多能性幹細胞からの膵 β 細胞・膵島の *in vitro* 作製

多能性幹細胞からの膵 β 細胞・膵島様細胞の作製方法は、発生過程を模倣した、7段階の分化誘導法が主流である。2014年に北米の2つグループから報告されたグルコース応答能のある膵 β 細胞の作製方法を基盤として^{1,2)}、その後、様々な改良が試みられてきた。たとえば、成熟化に影響を与える因子として、TGF- β シグナルの阻害タイミングといった液性因子のほか、膵 β 細胞同士の接着や、細胞間の分泌サイクルの同調、概日周期の同調などがある。つい最近でも、亜鉛輸送担体である ZnT8 の機能を抑制すると遺伝子発現プロファイルの成熟化が進むことが示された³⁾。亜鉛はインスリンの細胞内貯蔵に寄与する一方で、グルコース応答性のインスリン分泌を抑制するなど多様なかわりが知られていたが、成熟化への関与は、ヒト多能性幹細胞由来の膵島の解析ならではの成果である。幅広い観点からの改良後も、厳密には *in vitro* で作製された細胞の電気生理学的な応答、酸素消費量、解糖系やミトコンドリアにおけるグルコース代謝は、成人膵島に比してやや異なっているようである⁴⁾。しかしながら特筆すべきは、これらの差異があるものの、*in vitro* におけるインスリン分泌能は、分泌量や二相性の分泌様式という観点においても実質的な差が認められないことである。したがって、細胞治療の目的としては必要な機能を有しているものが *in vitro* でも作製できるようになったといえる。ただし、移植後6ヵ月間の遺伝子発現の網羅的な経時的解析から、移植後も成熟化にかかわる遺伝子発現プロファイルは成体膵島のものに向かって進展し続けることから、*in vitro* での成熟化にはまだ改良の余地が残っているとみえる。

膵島は、膵 β 細胞だけでなくそれ以外の内分泌細胞を含めたヘテロな内分泌細胞集団で、膵島の機能はそれら内分泌細胞の相互作用によって、細やかな調整がなされている⁵⁾。膵 β 細胞への優先的な分化誘導法の探索に主眼が置かれた研究が多いものの、同時に他の細胞種の作製に関する知見も深められており、 α 細胞^{6,7)}や δ 細胞⁸⁾を優先的に分化誘導する因子・方法なども明らかとなりつつある。現行の *in vitro* で作製した膵島細胞にもすでに複数種類の内分泌細胞が混在し、移植後においてもこれらが引き続き観察されているが、各細胞種を個別に作製する研究が進展すれば、各細胞種の相互作用の解析や膵島を構成する細胞種の組成

を最適なものへ調整することにつながる可能性も考えられる。

細胞治療に必要な細胞数は、現行の膵島移植をもとに約 5×10^8 程度と予想されている⁹⁾。したがって臨床へと進めていくためには、通常の基礎研究よりも桁ちがいに多くの細胞を取り扱うことになり、それに応じた設備、品質管理などの製造に向けたシステム開発が求められる。また、そもそも *in vitro* の分化誘導で得られる細胞は不均一な細胞集団となるため、混入物によるリスクを減らすための工夫も求められる。

前者の課題に関して、分化誘導方法の改良に伴い培養皿へ接着させた状態での平面培養から、細胞塊の浮遊培養へと培養様式の移行が進んできたことが有利に働いている。実際、多くの分化誘導法では、大量培養への拡張指向性のある細胞塊の振とう培養、バイオリアクターによる攪拌培養などの培養法が採用されている⁹⁾。もっとも、実際の製造には、培養そのものの他に、洗浄操作や遠心操作など、多くの工程がかかわってくるが、後述するように、これらを克服して、げっ歯類よりも大きな実験動物による前臨床試験や臨床試験にいたった例が報告されている。

後者に関して、マーカー遺伝子の発現と相関して蛍光色素などの非侵襲的に識別可能な標識を発現させたり、細胞種に特異的な表面抗原、あるいは亜鉛含有量のちがいなどの細胞特性を利用するなどして、対象細胞種を単離することがよく検討されている。最近では、内分泌細胞を濃縮する表面抗原として CD49a や成熟の進んだ膵 β 細胞の指標として ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 3 などが報告され、解析に使用されている^{10,11)}。このような単離を基本とした純度の向上は、基礎研究として少量の細胞数を取り扱うには有用である。一方で、臨床では大量の細胞を取り扱うことを考慮すると、前駆細胞や増殖性細胞の機能を阻害する液性因子の処理で目的外細胞を除去する^{12,13)} という工夫のほうが、製造工程の観点からは望ましいと考えられる。

2. 多能性幹細胞から作製された膵 β 細胞・膵島の移植

多能性幹細胞から作られた膵島細胞や膵臓のもととなる膵前駆細胞は、移植することで 1 型糖尿病の治療効果があることが、げっ歯類を用いて数多く示されている^{1,2,14)}。一方、げっ歯類では、ヒトと比べて体格差が大きく、臨床を模した投与方法の検証や、大量の移植細胞の挙動を検討するのは容易ではない。これに対応するように、最近、マカクを用いて臨床での投与量に近い細胞数 ($>1 \times 10^8$ /頭) の経門脈投与が検討された¹⁵⁾。当該グループの作製した膵島様細胞かつ個体間差のため 3~7 ヶ月と幅のある観察期間という限定はつくものの、有効性と安全性の懸念がないことが確認されたことから、より臨床に近い条件で、多能性幹細胞由来の膵島細胞の有用性が実験的に示されたといえる。

そして、多能性幹細胞からつくられた膵臓系譜の細胞は、すでに北米の 2 つのグループから、1 型糖尿病患者への移植試験が実施されている。ひとつは ViaCyte 社によるヒト ES 細胞から作製された膵前駆細胞を用いた治験である。2014 年に開始された最初の試験では、移植細胞が宿主組織と直接接触しないように免疫隔離デバイスに封入されていた細胞製剤 (VC-01) が検討された (clinicaltrials.gov: NCT02239354)。本試験によりヒトの皮下でも膵前駆細胞が生着し、さらには分化が進むことで膵 β 細胞が得られることが少ない例数ながらも示されたが、移植細胞の低い生存率が問題となっていた。続く、2017 年に開始された治験では、VC-01 とほぼ同様の外観であるが ($3 \times 9 \times 0.1$ cm)、デバイス内部にまで誘導された宿主血管が移植細胞と直接接触するという細胞の生存性が重視された設計としたもの (VC-02) が免疫抑

制薬下で移植された (clinicaltrial.gov: NCT03163511)^{16,17)}。最大 4 個の腹部皮下への移植から 26 週後には、テストミール負荷試験において移植片由来のインスリン分泌が有意に上昇していた。また、投与量は治療可能と想定される量以下で実施されていたにもかかわらず、血糖コントロールの安定性がよくなった。本成績は、ヒト多能性幹細胞から作製した膵系譜の細胞の皮下移植が有効な治療法となり得るというコンセプトを提示した最初の報告である。ただし、移植片の解析から、最終的な内分泌細胞の組成は β 細胞よりも α 細胞の割合がかなり多くなっていたことから、膵前駆細胞には移植時のストレスに耐性や、製造期間の短さといった利点が考えられるものの、内分泌ホルモンを発現させるまで分化段階を進めた細胞の移植のほうが移植後の細胞状態を制御しやすく、薬効が安定する可能性が考えられる。

もうひとつは Vertex Pharmaceuticals 社による、やや未熟ではあるがすでにグルコース応答能のある膵 β 細胞を含む膵島様細胞集団 (VX-880) を用いた第 I/II 相試験である (clinicaltrials.gov: NCT04786262)。同社の発表によると、現行の多くの膵島移植と同様に経門脈的に肝臓へ移植する手法でもって、想定投与量の半分量で安全性・忍容性がまず検討された¹⁸⁾。先行する 2 例において、移植 90 日後には、テストミール負荷試験下に血糖値に応じた移植片由来のインスリン分泌が示唆された。さらに最初の 1 例目では、移植 270 日後にインスリン離脱を達成した。1 例目だけではあるものの、本報告は多能性幹細胞から作製された細胞移植による、インスリン離脱の最初の実証である。続いて、投与量を倍にし、例数を増やした試験が計画されており、今後の報告が注視されている。

3. 免疫系から回避可能な次世代の膵島細胞—designed islet

移植治療には、免疫抑制薬の使用に伴う易感染性や腎機能障害などの副作用の克服という課題もある。免疫抑制薬の不使用あるいは低減に向けた細胞側のアプローチとしては、iPS 細胞の利点を生かした自家 iPS 細胞の利用という完全個別化あるいは、汎用的な細胞を樹立して利用することが考えられる。特に後者に関しては、ゲノム編集することで免疫反応の抑制分子 (HLA-E, HLA-G, CD47, PD-L1) の発現や、免疫応答を惹起する抗原提示に必要な分子の欠損 (HLA-A, HLA-B, HLA-C) などが注目を集めており^{19~22)}、今後も新しい分子の同定や複数の組み合わせといった新たな工夫が考案されていくと考えられる。また、1 型糖尿病の成因の多くは自己免疫による β 細胞の破壊であるため、通常の細胞移植では自己免疫の再燃が懸念される。しかし、iPS 細胞を用いた自己免疫の再燃による β 細胞の破壊のモデルは、現時点では未達成のため実証はないものの、免疫回避細胞のコンセプトからはその克服が期待される。このような免疫回避に向けた標的分子の操作というアプローチは、*in situ* 自己細胞の増殖にはない、外部からの細胞供給・介入の特徴ともいえる。もっとも免疫系から回避されることから、癌化の際の除去など、より重厚なリスク管理が求められるだろう。

4. 今後の展望

これまでに示してきたように、ヒト多能性幹細胞から *in vitro* で作製した膵島細胞は、成体由来の膵島の代替となり得るという根拠が蓄積され続けている。このようななか、細胞作製技術に関して、今後はコスト削減や品質の均一化や安定化といった、単なる作製以上の付加価値につながる検討が進んでいくものと予想される。免疫に対する取り組みは、1 型糖尿病の細胞治療に限らず移植治療全体の課題で、その克服が大いに期待される。また、小児は発育過程にあり、免疫抑制薬の影響を多大に受けるという懸念などから、膵島移植は適用外と

なっている。しかし、免疫抑制薬を不使用あるいは低減させるアプローチは、多能性幹細胞由来の膵島移植を小児・思春期1型糖尿病の新たな治療手段にならしめる可能性を秘めている。この研究領域の今後の更なる発展を期待してやまない。

文献

- 1) Rezanian A, Bruin JE, Arora P, et al: Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol* **32**: 1121-1133, 2014
- 2) Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, et al: Generation of functional human pancreatic beta cells in vitro. *Cell* **159**: 428-439, 2014
- 3) Ma Q, Xiao Y, Xu W, et al: ZnT8 loss-of-function accelerates functional maturation of hESC-derived beta cells and resists metabolic stress in diabetes. *Nat Commun* **13**: 4142, 2022
- 4) Balboa D, Barsby T, Lithovius V, et al: Functional, metabolic and transcriptional maturation of human pancreatic islets derived from stem cells. *Nat Biotechnol* **40**: 1042-1055, 2022
- 5) Rodriguez-Diaz R, Molano RD, Weitz JR, et al: Paracrine Interactions within the Pancreatic Islet Determine the Glycemic Set Point. *Cell Metab* **27**: 549-558 e544, 2018
- 6) Rezanian A, Riedel MJ, Wideman RD, et al: Production of functional glucagon-secreting alpha-cells from human embryonic stem cells. *Diabetes* **60**: 239-247, 2011
- 7) Peterson QP, Veres A, Chen L, et al: A method for the generation of human stem cell-derived alpha cells. *Nat Commun* **11**: 2241, 2020
- 8) Chmielewicz J, Szlachcic WJ, Yang D, et al: Human pancreatic microenvironment promotes beta-cell differentiation via non-canonical WNT5A/JNK and BMP signaling. *Nat Commun* **13**: 1952, 2022
- 9) Nair GG, Tzanakakis ES, Hebrok M: Emerging routes to the generation of functional beta-cells for diabetes mellitus cell therapy. *Nat Rev Endocrinol* **16**: 506-518, 2020
- 10) Veres A, Faust AL, Bushnell HL, et al: Charting cellular identity during human in vitro beta-cell differentiation. *Nature* **569**: 368-373, 2019
- 11) Docherty FM, Riemondy KA, Castro-Gutierrez R, et al: ENTPD3 Marks Mature Stem Cell-Derived beta-Cells Formed by Self-Aggregation In Vitro. *Diabetes* **70**: 2554-2567, 2021
- 12) Rosado-Olivieri EA, Anderson K, Kenty JH, et al: YAP inhibition enhances the differentiation of functional stem cell-derived insulin-producing beta cells. *Nat Commun* **10**: 1464, 2019
- 13) Hiyoshi H, Sakuma K, Tsubooka-Yamazoe N, et al: Characterization and reduction of non-endocrine cells accompanying islet-like endocrine cells differentiated from human iPSC. *Sci Rep* **12**: 4740, 2022
- 14) Rezanian A, Bruin JE, Riedel MJ, et al: Maturation of human embryonic stem cell-derived pancreatic progenitors into functional islets capable of treating pre-existing diabetes in mice. *Diabetes* **61**: 2016-2029, 2012
- 15) Du Y, Liang Z, Wang S, et al: Human pluripotent stem-cell-derived islets ameliorate diabetes in non-human primates. *Nat Med* **28**: 272-282, 2022
- 16) Shapiro AMJ, Thompson D, Donner TW, et al: Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device. *Cell Rep Med* **2**: 100466, 2021
- 17) Ramzy A, Thompson DM, Ward-Hartstonge KA, et al: Implanted pluripotent stem-cell-derived pancreatic endoderm cells secrete glucose-responsive C-peptide in patients with type 1 diabetes. *Cell Stem Cell* **28**: 2047-2061 e2045, 2021
- 18) Markmann JF, Naji A, Rickels MR, et al: 259-OR: Stem Cell-Derived, Fully Differentiated Islet Cells for Type 1 Diabetes. *Diabetes* **71** (2022)
<https://doi.org/10.2337/db22-259-OR> [2024年3月26日閲覧]
- 19) Gornalusse GG, Hirata RK, Funk SE, et al: HLA-E-expressing pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by NK cells. *Nat Biotechnol* **35**: 765-772, 2017
- 20) Han X, Wang M, Duan S, et al: Generation of hypoinmunogenic human pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **116**: 10441-10446, 2019
- 21) Yoshihara E, O'Connor C, Gasser E, et al: Immune-evasive human islet-like organoids ameliorate diabetes. *Nature* **586**: 606-611, 2020
- 22) Parent AV, Faleo G, Chavez J, et al: Selective deletion of human leukocyte antigens protects stem cell-derived islets from immune rejection. *Cell Rep* **36**: 109538, 2021