



岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器腫瘍外科 バイオ人工膵臓の開発 — 未来の糖尿病治療 —

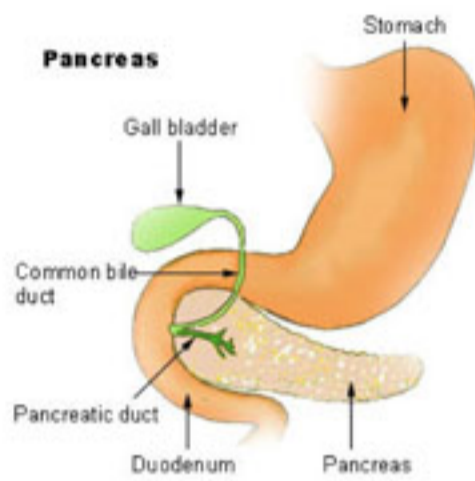
湯浅壮司 窪田康浩 清田正之 小林直哉

糖尿病患者さんは増え続けている！

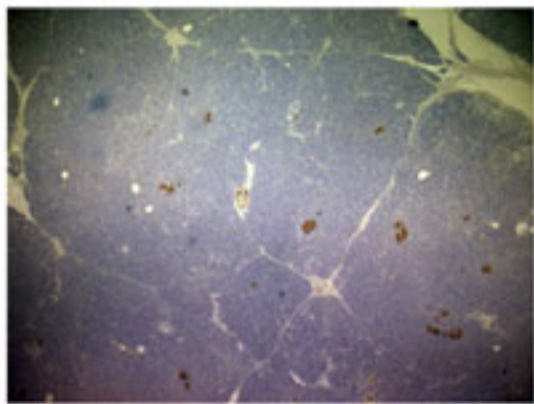
糖尿病患者は日本では約740万人、また「糖尿病の可能性を否定できない人」を含めると1620万人といわれ(厚生労働省糖尿病実態調査) 世界では約2億4600万人(IDF:世界糖尿病連合)もいます。

1型糖尿病: インスリンを産生するβ細胞(膵臓内の膵島にある)が障害され、インスリン分泌が極度に低下している状態。生活習慣病ではない。世界の1型糖尿病の患者数は約43万人、1年間に約6万5000人が1型糖尿病と診断されています。(IDF2003年)

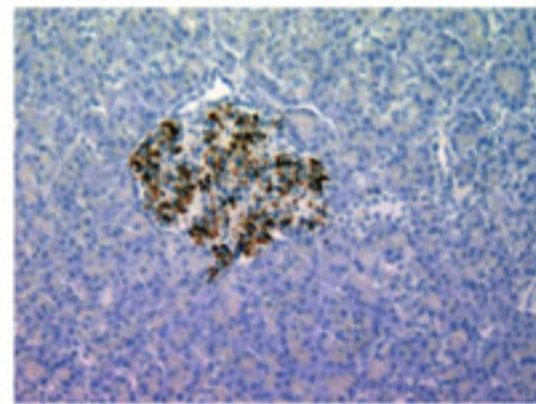
これが膵臓pancreasおよび膵島isletだ！



膵臓は胃stomachのすぐそばにあり、食べ物を消化するための消化酵素を十二指腸に分泌するとともに血糖値を調節するためのインスリンを血液中に分泌しています。このインスリンを分泌しているのが、膵臓を構成する細胞であるβ細胞です。



ヒト膵臓 インスリン染色 x12.5



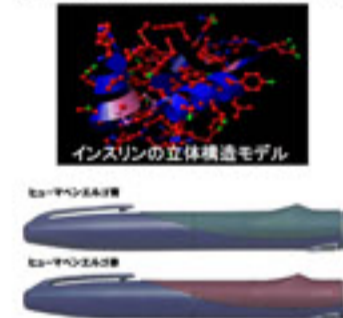
ヒト膵臓 インスリン染色 x100

たとえ小さくても重要な存在の膵島

褐色に染まっているのがヒトの膵島(β細胞)です。それ以外は消化酵素を産生している外分泌細胞です。膵臓全体のうち約5%程度しかない貴重な存在。このβ細胞が障害を受けることで1型糖尿病になります。

現在の糖尿病治療

インスリン強化療法 インスリンポンプ (インスリン持続皮下注入療法)



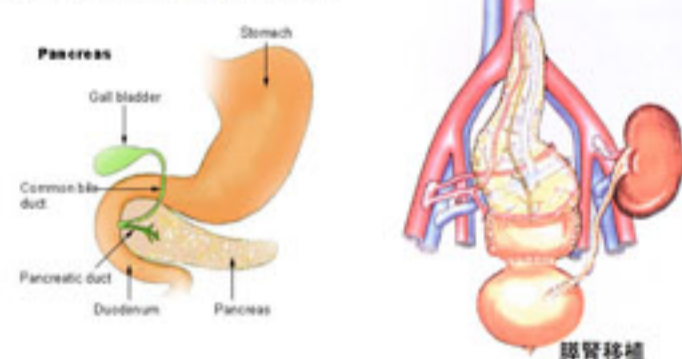
インスリン療法

現在、1型糖尿病の主流である治療法。1921年にインスリンは発見され、1922年に発売されました。それ以後、多くの糖尿病患者を救っています。

問題点

頻回の血糖測定・インスリン投与が必要で患者の負担が大きい。特に1型糖尿病患者には小児も多い。運動量、経口摂取カロリーにあわせてインスリンの投与量を調節する必要がある。不安定糖尿病患者の場合、予期せぬ低血糖発作が出現し、場合によっては死亡する。

膵臓移植、膵腎移植



膵臓移植、膵腎移植

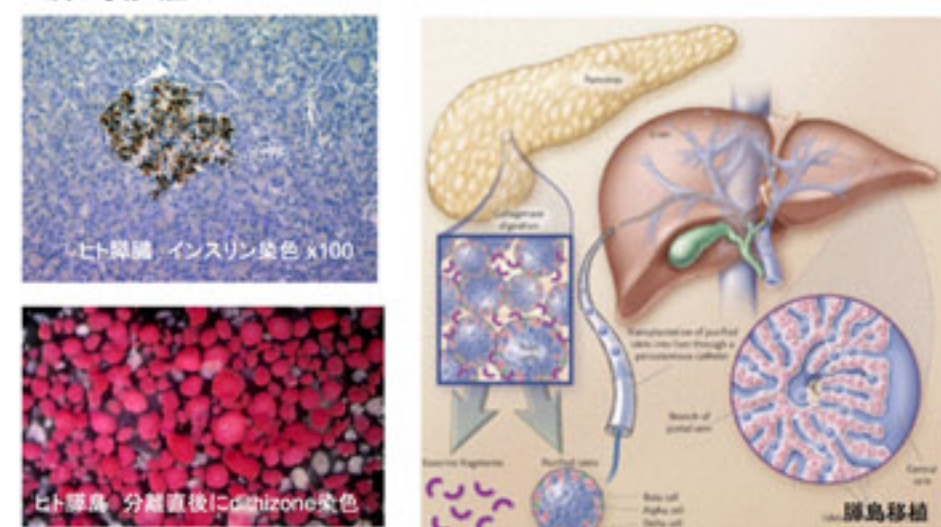
移植成功例においては良好な血糖の安定性が得られ、生活の質QOLを著しく改善することができます。

問題点

移植膵の壊死・感染、膿瘍形成、後出血等の重大な術後合併症の発生することがあり、ハイリスク・ハイリターンと言える治療法。

免疫抑制剤を飲み続ける必要がある。
拒絶によりグラフトが失われる可能性がある。
ドナー不足が解消されない！。

膵島移植



膵島移植

世界初の同種膵島移植は1974年、アメリカにあるミネソタ大学でおこなわれました。提供者(ドナー)の膵臓から膵島を分離し、患者(レシピエント)の肝臓に経門脈的に移植する。2000年にカナダのShapiroらがエドモントンプロトコール(膵島移植の免疫抑制剤のプロトコール、daclizumab, Sirolimus, Tacrolimus)を発表して以後、膵島分離法、移植後の免疫抑制剤の投与方法等が進歩し、単回および複数回の膵島移植によってインスリン離脱が得られるようになった。しかし、長期的にはグラフトの機能が低下する症例が報告されている。膵臓移植と比較すると合併症は少なく、ローリスクの治療と言える。

問題点

1回の移植ではインスリン離脱が達成できない事があり、また、頻回の経門脈的膵島移植では門脈圧上昇等の合併症が発生する。

膵臓移植と同様に免疫抑制剤を飲み続ける必要がある。
ドナー不足が解決されない。
死体だけではなく、生体ドナーからも膵島分離は行われているが、膵島の収量が不十分な場合は移植に使用する事が出来ない。



岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器腫瘍外科 バイオ人工膵臓の開発 — 未来の糖尿病治療 —

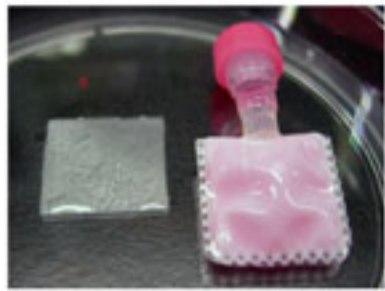
湯浅壮司 窪田康浩 清田正之 小林直哉

移植治療の最も重要な問題のひとつは拒絶反応および免疫抑制剤による副作用である！！

拒絶反応を抑えるために使用する免疫抑制剤にはさまざまな副作用(癌のリスクの増大、感染症にかかり易くなる、腎臓が障害されるなど)がある。すべての糖尿病患者さんに移植治療が行えるわけではない理由は

- ① 免疫抑制剤の副作用(デメリット)が、移植治療の効果(メリット)を上回ってしまう可能性がある。
この為、現在のところ、移植医療の適応は頻回の低血糖発作が出現するなどの重度糖尿病患者に限定されている。
- ② 臓器提供者(ドナー)の絶対的不足。

これらの問題をを解決できるのがバイオ人工膵臓です。



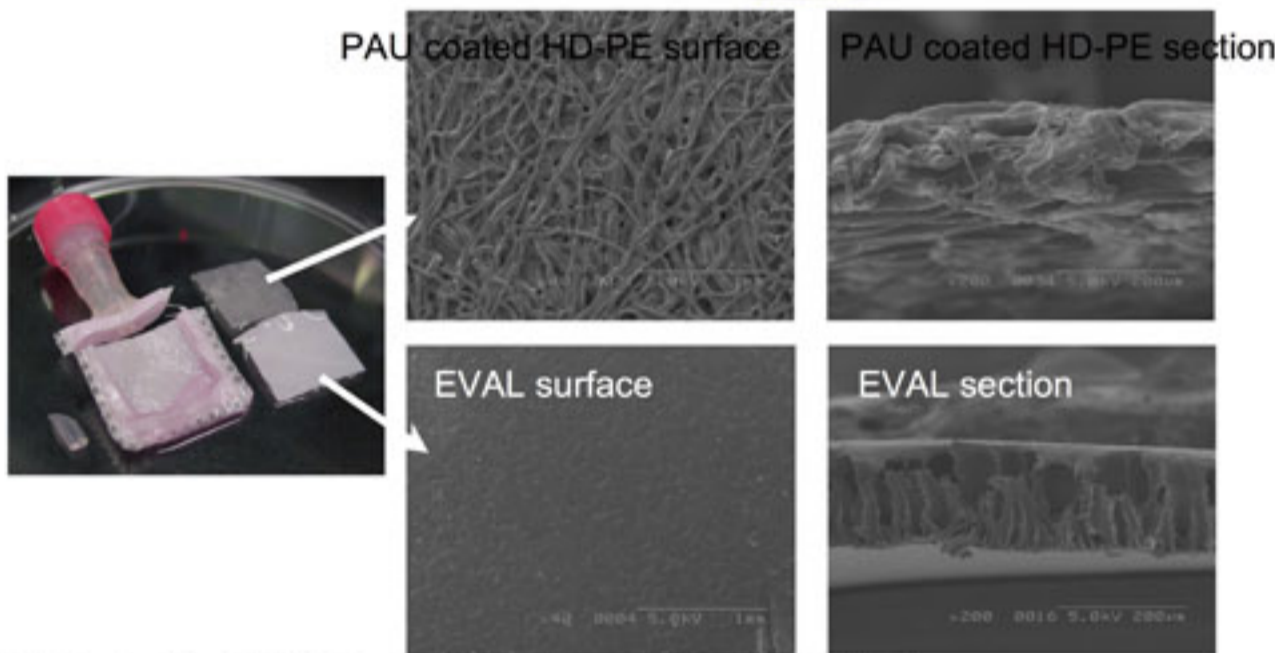
バイオ人工膵臓(Bio Artificial Pancreas, BAP)

免疫隔離能を有する半透膜(EVAL膜)と細胞の足場となる不織布(PAU coated HD-PE)で出来たバッグ型バイオ人工膵臓。
バイオ人工膵臓を腹腔内に留置する。
この中にインスリン産生細胞を充填する。
BAP周辺の血管から糖を含んだ浸出液がBAP内に浸透しこれに反応してインスリンが分泌される。

開発目的

BAPから持続的にインスリンが安定して分泌される事で低血糖発作の発生頻度が減り、血糖の安定化につながる。
免疫隔離能を有する事で免疫抑制剤を用いる事無く、同種および異種の細胞を用いる事が出来る。
異種移植Xenograft! ブタなどのヒト以外の動物の膵島を用いて治療がおこなえるようになる!! → ドナー不足が解消する。
BAP内のグラフトの機能が低下した場合に、再度、インスリン産生細胞を充填する事が出来る。(充填用のポートを設けている)

SEM

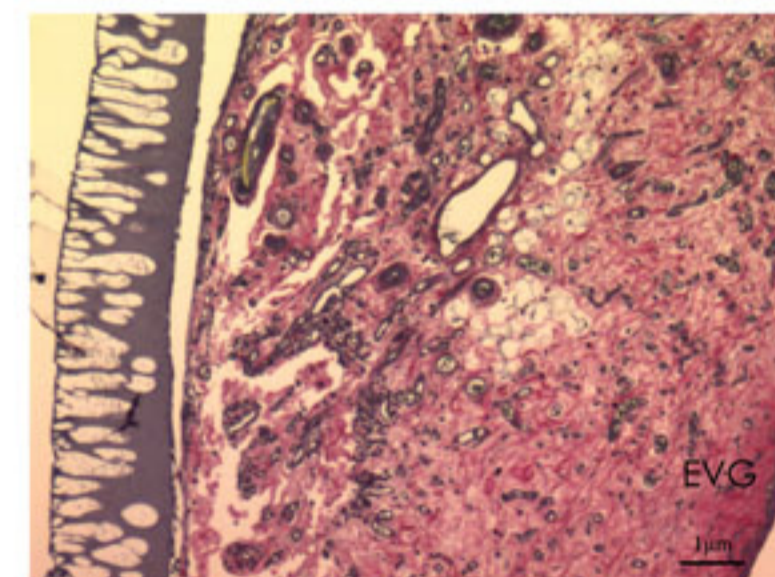


EVAL膜のポアサイズは2-10nmで、分子量1万程度まで通過する。
(分子量1万で50%程度透過)
インスリン、グルコースは透過するが、アルブミン、ガンマグロブリン、補体は通過しない

BAPのラット腹腔内埋め込み、大網被覆の検討



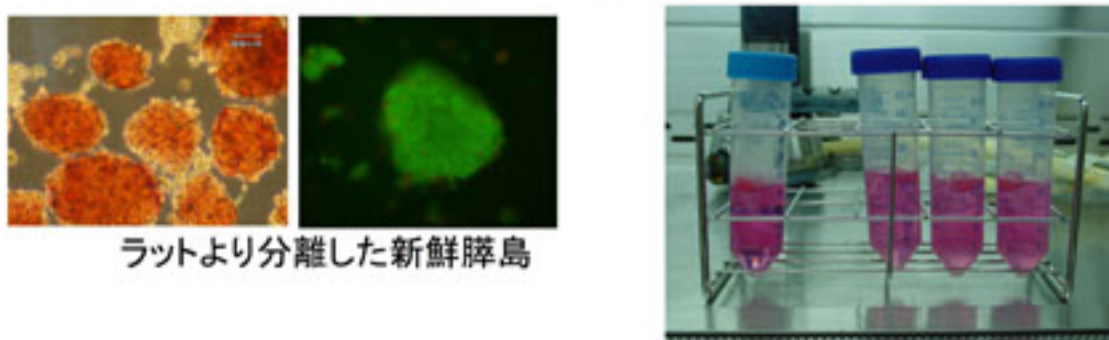
BAPのラット腹腔内埋め込み試験(1ヶ月)



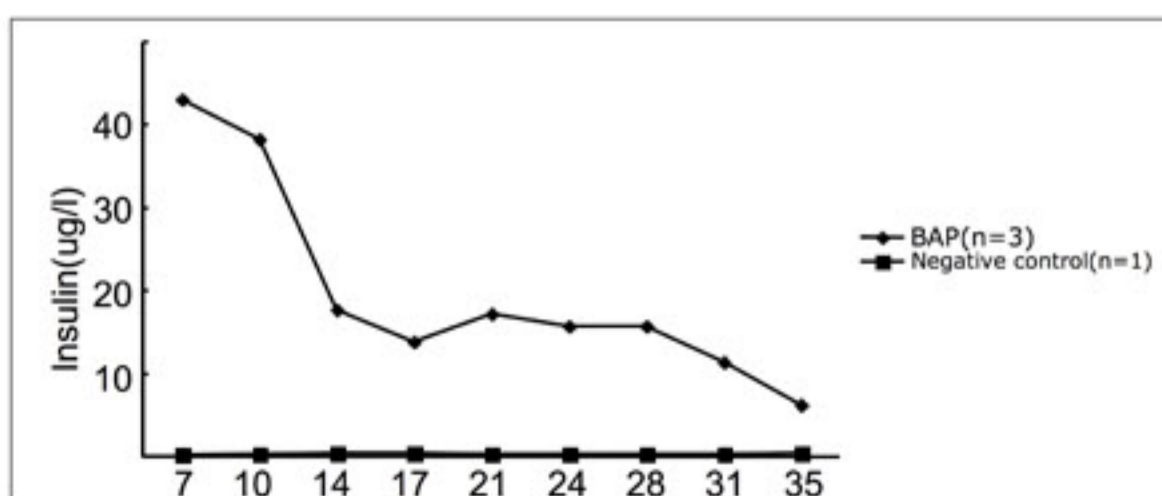
EVAL膜

EVAL膜の表面に繊維化は殆ど認めず、炎症も軽微であった。すなわち、組織適合性が良好であり、体内に移植しても安全といえる。また、繊維化を認めなかったことは物質の透過性が長期にわたって保持される可能性が高い。

Vitrolにおけるインスリン分泌能の検討



ラットより分離した新鮮膵島



ラットより分離した新鮮膵島を2000IEQずつBAPに充填し、RPMI1640(10%FBS, 11mM glucose)中で35日間培養。HKRB液(25mM glucose)による刺激試験を行い、インスリン分泌量を測定した。
11mM glucoseという、高血糖状態で培養したにもかかわらず、35日たってもインスリン分泌は認められている。

免疫抑制剤を使用することなく、移植医療を実現する！ 移植医療のすばらしさをすべての患者様に！

免疫隔離能を有するこのEVAL膜を用い、免疫抑制剤不要の移植医療を実現するために研究を続けています。