

糖尿病治療を目的とした革新的膵島分離システムの開発

育成研究：JSTイノベーションプラザ・サテライト宮城 平成20年度採択課題
「糖尿病治療を目的とした革新的膵島分離システムの開発」

代表研究者：〔東北大学未来科学技術共同研究センター 教授 後藤昌史〕



■ 研究概要

膵島移植は細胞療法という“患者に優しい”低侵襲治療法であるが、膵臓から膵島を分離する現行のシステムに技術的課題を有しているため、一般医療には至っていないのが現状である。本研究においては、膵組織の品質を向上させ、さらに膵島自身が発現する炎症起因性メディエーターを制御し得る新規膵島移植溶液の開発を行う。また、中空糸技術を至適化することにより、膵島のエネルギーステータスを向上する膵島分離回路の構築を目指す。

■ 研究内容、研究成果

本研究により、分離膵島自身が発現する炎症起因性メディエーターは、脳死ストレスがイニシエーターとなり、温阻血障害や冷阻血障害により顕在化されることが判明し、対策としての制御剤は臓器移植の作業工程全般(図1)に付与することが望ましいと推察された。この検討結果および制御剤のスクリーニングにより、各種膵島移植溶液は酸素ナノバブル水をベースとし、膵臓保存溶液にはグルココルチコイド/チオレドキシンを、膵島分離溶液には Nicotinamide を、膵島移植溶液には C5a 阻害ペプチドを各々付与することにより、分離膵島の品質向上と炎症起因性メディエーター制御の性状を併せ持つ膵島移植用溶液が開発できることが判明した(図3)。この研究過程において判明した C5a 阻害剤による Tissue Factor(凝固活性系のイニシエーター)の制御は予想外の知見であり、この事実は膵島移植における原始免疫反応において凝固系と補体系が密接にリンクしており、その key player が C5a であることを示唆しており、独創的であり意義深い。また、本研究において膵臓消化過程における膵組織の活性度を検証したところ、分離開始時点での膵島の ATP 量は保持されていたものの、膵外分泌組織の ATP 量はほぼ全て失われていることが判明し、障害を受けた外分泌組織より放出される膵外分泌酵素に起因する自己消化が分離膵島の質へ大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。酸素ナノバブル水は、溶液中の溶存酸素濃度は僅かしか上昇しないにもかかわらず、膵外分泌組織中のエネルギーチャージが高く保持されていることが確認され、本溶液の作用機序は、酸素濃度上昇に依存せず何らかの作用により外分泌組織の崩壊を制御し、分離膵島の自己消化を制御していることが推察された。次に、膵島分離作業中に発生する温阻血障害を軽減させることを目的とし、膵島分離に至適化した中空糸モジュールを含有する膵島分離回路の構築を試みた。その結果、開発回路は温阻血障害のみ、あるいは温阻血障害と冷阻血障害が両方存在する場合に分離膵島の収量および品質を共に高めることが判明した。

■ 今後の展開、将来の展望

今後の課題として、医薬レベルの実用化を達成するには、簡潔かつ高精度なナノバブルの定量化キットの開発、設備投資によるナノバブル化作業の機械化が挙げられる。また、開発回路に関してはコストダウンおよびディスポ化が医療実用化に向けて必要と思われる。

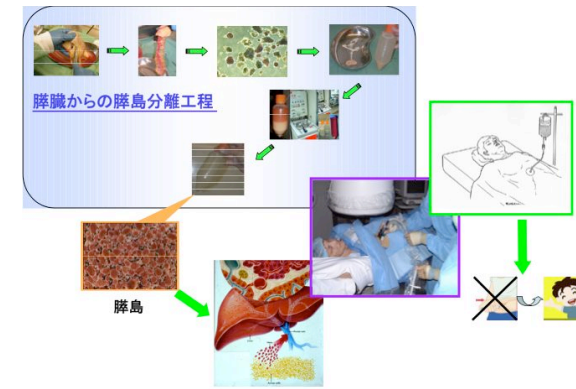


図1. 膵島移植の流れ

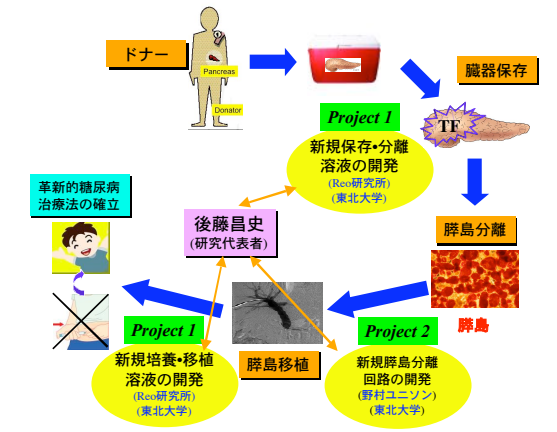


図2. 本研究の概要図

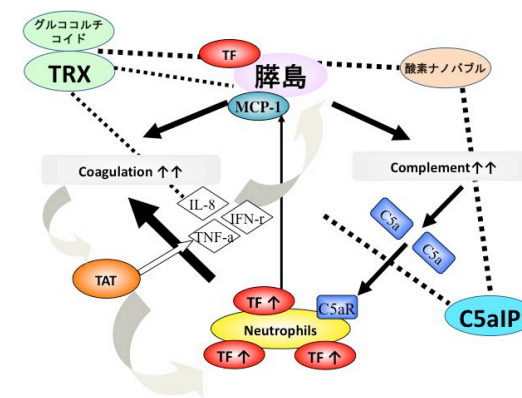


図3. 開発溶液の作用機序に基づく概念図

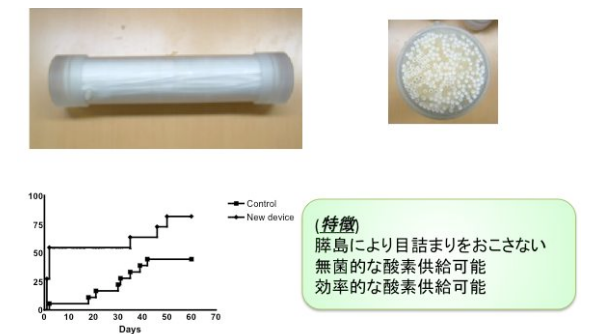


図4. 膵島分離に至適化した中空糸モジュールおよび糖尿病モデル動物治癒効果

■ 研究体制

- ◆ 代表研究者
〔東北大学未来科学技術共同研究センター 教授 後藤昌史〕
- ◆ 研究者
守屋俊浩(野村ユニゾン)、中川 栄(野村ユニゾン)、千葉金夫(Reo 研究所)
- ◆ 共同研究機関
産業技術総合研究所 東京医科歯科大学 名古屋市立大学医学部 京都大学 野村ユニゾン Reo 研究所

■ 研究期間

平成20年4月 ~ 平成23年3月