

1型糖尿病 **IDDM** お役立ちマニュアル

Part

4

1型糖尿病根治の道を拓く

— 医療者 研究者 患者・家族 とともに —

特定非営利活動法人
日本IDDMネットワーク

皆さんにこの「1型糖尿病[IDDM]お役立ちマニュアルPart4」をお届けできることをうれしく思います。振り返ってみますとこのお役立ちマニュアルシリーズを始めたのは2002年からです。当時は患者向けの適切な情報源が少なかったことから、とにかく1型糖尿病をもった患者・家族にとってまず必要な情報を、患者・家族の視点から整理して提供しようということでスタートしました。その後、2005年には1型糖尿病に関する先進医療から生活までさまざまな情報を盛り込んだPart2を発行し、そして2007年には私たち日本IDDMネットワークの創設のきっかけにもなった災害への対応をまとめたPart3を発行して参りました。

このPart4は1型糖尿病の医療的な側面から、現在そして将来を見ようということで企画しました。現在の治療の基本はインスリンの適切な継続的補充です。この補充ということは決して「治す」ことではなく、生きていくために必要なものを「補っている」ことで、補充の中止は命の終わりになることはいまでもありません。その補充といういわば対症療法から本当に「治す」ことに向かって欲しいことは患者・家族の共通の願いでしょう。

その願いを背景に今回のPart4は、現在のインスリン補充療法をもう一度しっかりと理解し、さらに将来の根治に向けてどのような研究がどこまで進んでいるのかをお伝えすることがねらいです。最先端の研究を理解することは私たち非専門家にはもちろんとても難しいことですが、執筆をお願いしたすべての先生方にはできるだけわかりやすくということで書いていただいております。それでもまだまだ難しい部分もありますが、皆さんにご理解いただきたいのは日夜、「1型糖尿病の根治療法の確立」をめざして研究に心血を注ぐ研究者の方々が私たちのそばにいるということなのです。「本当にこの病気は治らないのだろうか？インスリンをつくる機能が欠けているだけじゃないか。何か方法はあるはずだ」という思いはおおよそ20年前に私の息子がこの1型糖尿病を発症したとき、まず最初に私が思ったことでした。この20年間の

医学、医療の進歩には目覚ましいものがあります。およそ6年前にわが国でも始まった「膵島移植」、最近の大きな話題になっているiPS細胞などによる「再生医療」の進歩はそのような夢を現実のものとする期待を抱かせてくれます。



2005年3月、私は本書の執筆者のお一人でもある理化学研究所の西川伸一先生のお声かけで、再生医学研究者の会合で患者・家族の立場から膵島移植への期待を述べる講演の機会をいただきました。そこにもう一人海外から、われわれと同じ1型糖尿病の患者団体より講師が招かれていました。その方が「米国1型糖尿病研究基金」(JDRF)の科学部長のゴールドスタイン(R. Goldstein)さんでした。そこで伺ったJDRFの活動、それは患者団体による研究者の方々との間のじつに太いつながりでした。患者団体として1型糖尿病の治療に関連するほとんどの研究に巨額の研究費支援をしてきたという事実です。ここでのゴールドスタインさんとの出会いが私たちの「1型糖尿病研究基金」設立の動機づけになり、それから3年たった2009年1月、初めて私たちの研究基金も助成実績をあげました。そのときから私たちと先端医学研究者の方々とのつながりが始まったといってもいいでしょう。その一つの成果がこのPart4でもあるのです。

各先生への原稿執筆の依頼、編集の作業を進めていくうちに、当初の1型糖尿病の医療的側面を示すというねらいに加えて新しい将来像が見えてきました。それは私たち患者・家族と医療者、研究者、企業などがお互いに関わり合い、協働し、支えあうコミュニティの姿です。本書の発行をきっかけに、患者・家族の期待感と医療者・研究者、企業などとのモチベーションがうまく連携するコミュニティが形成され、皆さんの力をあわせることで、先進的医療の推進体制なども含めて1日でも早く「1型糖尿病の根治への道が拓かれること」を期待しております。

本文を読む前に

本マニュアルは、1型糖尿病の患者さんと家族のみなさんに向けてつくりました。専門家でない私たちが読み進めるには、難しいところもたくさんあります。それでも、「知りたい」そして「治りたい」の気持ちに応える「お役立ちマニュアル」であるために、ガイドとなるように「色」を付けました。

どこに何が書かれているのか

はじめには、ごあいさつ、目次に続いて1型糖尿病の皆さんへの応援メッセージが始まります。

第1章 ^{I D D M} 1型糖尿病を知る－1型糖尿病とは

どのような病気かでは、この病気を正しく知り、現在の治療は「生きるためのインスリン補充」であるということをしっかり理解しましょう。

第2章 ^{いま} 現在を考える－1型糖尿病の現在

可能な対処法・治療法では、現在確立されている、あるいはもうすぐ利用できる新しい対処法・治療法について紹介しています。

第3章 ^{あした} 明日を想う－1型糖尿病根治への

道では、「治らない」から「治る」に向けた研究・開発の最前線をお示しする部分です。研究の先にある医療の姿をイメージしてください。

第3章のはじめには、各テーマの位置づけや相互の関連を示す**第3章を読む前に (p48・49)**を設けました。

第4章 ^{とも みらい} 共に未来を創る－患者・家族による

支援活動では、これから患者・家族が、研究者、企業、医療者とともに「治る」というゴールに向けて、何ができるのかを考えてみます。

最後に、私たち日本IDDMネットワークの「1型糖尿病 [IDDM] お役立ちマニュアルのご紹介」と「入会のご案内」をご参照ください。

読むときの「お役立ち」ツール

まず最初に、各章にはそれぞれの色が付いています。これが最初の道しるべです。

それぞれの論文には、タイトルの下、本文の始まる前の囲みに、編集部でその内容を簡単に紹介した文章が記載されています。最初にこの部分を読んで、興味をもったものから読み進めていただくとい良いでしょう。

赤色で表記されている言葉は、キーワードを示します。その本文の中で大切な言葉です。本文で説明されているので、よく理解しましょう。

緑色で表記されている言葉には、用語解説があります。その言葉の意味がわかりにくいときは、ページの外側の用語解説もあわせてお読みください。しかし、この言葉がよくわからなくても本文の大切な部分はわかります。読み飛ばしても大丈夫です。

文の中に【1】のように小さな数字の表記があるときは、参考文献があることを示しています。文末にまとめて記載していますので、さらに詳しい情報をお知りになりたいときに参考にしてください。

図表の右下に【参考文献1）より引用】とあるときも、文末にまとめて記載している参考文献から引用していることを示します。

むずかしい

混乱してきた！

と思ったときは、**第3章を読む前 (p48・49)**で、ちょっとお休みしましょう。これまでの内容を整理するガイド役がお待ちしています。

ごあいさつ	井上 龍夫	1
本文を読む前に		2
目次		3
山中伸弥先生からのメッセージ		4
阪神タイガース 岩田稔投手・エアロビック日本代表 大村詠一選手からのメッセージ		6

I D D M 1型糖尿病を知る

－1型糖尿病とはどのような病気か

1. 1型糖尿病とはどのような疾患か	矢野 まゆみ	8
2. 1型糖尿病の中の異なるタイプ	矢野 まゆみ	12
3. インスリン補充療法の基礎	矢野 まゆみ	14
4. 合併症	矢野 まゆみ	17

いま 現在を考える

－1型糖尿病の現在可能な対処法・治療法

1. カーボカウント	川村 智行・橋本 友美	20
2. インスリンポンプ療法	川村 智行・橋本 友美	25
3. 持続血糖モニター (CGM)	西村 理明	30
4. 膵臓移植	剣持 敬	37

あした 明日を想う

－1型糖尿病根治への道

第3章を読む前に		48
1. 機械式人工膵島	西田 健朗	50
2. バイオ人工膵島	角 昭一郎	54
3. 膵島移植	後藤 昌史	61
4. iPS細胞による膵β細胞の誘導と分化	桑 昭苑	68
5. iPS細胞による膵臓の再生	中内 啓光	76
6. ヒト膵島の創出	谷口 英樹	82
7. 1型糖尿病の遺伝子治療	森下 竜一・中神 啓徳	88

とも 未来 共に未来を創る

－患者・家族による支援活動

1. 研究者と患者の新しい関係	西川 伸一	96
2. 米国1型糖尿病研究基金 (JDRF) の活動紹介	日本IDDMネットワーク編集部	104
3. 1型糖尿病研究基金	井上 龍夫	109

1型糖尿病 [IDDM] お役立ちマニュアルのご紹介	111
入会のご案内	112



やまなか しん や

山中伸弥先生からのメッセージ

プロフィール：1987年 神戸大学医学部卒業後、国立大阪病院で臨床研修医。1993年 大阪市立大学大学院医学研究科修了。米国グラッドストーン研究所博士研究員などを経て、1999年奈良先端科学技術大学院大学助教授、2003年教授。2004年京都大学再生医科学研究所教授、2008年より京都大学物質・細胞統合システム拠点iPS細胞研究センター長。

写真 井上龍夫理事長（左）、山中伸弥教授（右）

秋の紅葉も終わりかける頃、鴨川のほとりにある京都大学の山中教授の研究室におじゃましました。

山中先生は、2006年にマウス、翌2007年にヒトの皮膚細胞から、世界で初めてiPS細胞の作製成功を報告した注目の研究者です。iPS細胞は、難治性疾患への細胞移植法など「再生医療」の可能性を拓く画期的な細胞として、現在、世界中で多くの研究者が研究を進めています。日本IDDMネットワークでは、山中先生の再生医療にかける「思い」をおうかがいし、また私たち患者・家族の「思い」をお伝えしようと、インタビューに訪れました。山中先生の研究に対する思いの根底には、「研究を成功させることで病気に苦しむ患者さんを助けたい」という揺るぎない信念がありました。

糖尿病を本当に、「なんとかしたい」

私たち日本IDDMネットワーク（以下、日ネット）のインタビューを快く引き受けて下さった山中先生は質問するより早くこう切り出されました。

山中：僕自身はですね、糖尿病の研究というのはしていないんですが、糖尿病というのはすごく思い入れが強い病気なんです。それには理由があって、1つは、1型ではないのですが、僕の父が2型の糖尿病になって、あるときからインスリン依存の状態になったんです。今みたいに細い針じゃなくて、すごく太い針で、家に帰ると必ず、「伸弥、（注射）やってくれ」って言うんですよ。それも、すごい量を注射するんです。そういうこともあって、インスリン注射を**なんとかしたい**という思いがあります。

もう1つは、大学院時代の先輩が、いま大阪市内の公立病院で1型糖尿病外来をされているのですが、会うたびに、年賀状にも書いてあるんですが、「研究、どないなってんねん。なんとかせい。お前研究してるんやろ」言うて。もう誰よりも怖いんですよ（笑）。それもあって、ほんと、**なんとかしたい**。膵島移植でよくなるっていうのもわかっているし。ただ、ドナーが少ないので移植用の細胞ができないんです。

iPSのバンクをつくるのが実現への近道

日ネット：膵島移植にしてもドナーも大変少ないですし、免疫の問題がありますね。再生医療で自分の体の細胞からつくった細胞や組織ができればという期待は大きいです。

山中：いま、政府の最先端研究開発支援プログラムで採択されたプロジェクトでは、僕たちは3つの病気をターゲットに掲げて研究を進めています。その1つが、1型糖尿病なんです。実は今、アメリカのベンチャー企業と共同研究を進めています。そこはES細胞/iPS細胞からのβ細胞誘導という点で、世界でもっとも研究が進んでいます。iPS細胞研究センター独自でもトライし、共同研究でもトライし、**なんとか**iPS細胞からβ細胞をつくりたいと思って研究しています。プロジェクトでは、患者さん自身への移植というのももちろん考えてはいますが、その前にHLA（白血球の型）をあわせた健常のiPS細胞のバンクをつくっておいて、そこからβ細胞をつくるということを主眼に置いています。なぜかという、端的に言ってしまうと、患者さん一人ひとりからβ細胞をつくるとなるとものすごくお金がかかるんです。ドナーの細胞からiPS細胞バンクをつくっておいたほうが、より実現性が高いのではないかと考えています。**なんとか**、とにかくiPS細胞由来のβ細胞ができれば膵島移植の実績はあるわけですし、実現に向けて大きく一歩踏み出せる注) と思います。

注) iPS細胞由来のβ細胞ができた後、細胞移植治療に応用されるまでには、iPS細胞の安全性、作製効率などの問題が解決されなければならない。

再生医療の実現に必要なのは、ブレイクスルー

日ネット：お答えが難しいと思うのですが、1型糖尿病への再生医療実現への時間的な見通しは？

山中：β細胞への分化誘導は、いま完全に足踏み状態ですから、なんらかのブレイクスルー（突破口）

が必要です。だからちょっと予測できないんです。でも、iPS細胞も「できない、できない…」と言いながら突然できた訳ですから。それさえできたら、その後は早いと思います。分化誘導でのブレイクスルーが必要ですね。

ブレイクスルーは、宝くじと一緒に、一枚しか買わなかったら当たらないんですよ。いっぱい買ったら、誰かがどこかで当たるんです。誰かがどこかで当たったらいいんですよ。僕らとしたらここ（iPS細胞研究センター）で当てたいと思って研究しますが（笑）。大事なことは研究する人が増えるということなんです。ですから、日本IDDMネットワークが研究基金をつくって研究費を支援されているというのは、本当に大切だし素晴らしいことです。

研究のモチベーションは、患者さんを助けたいという使命感

日ネット：2009年に初めて日本IDDMネットワークが研究基金による研究費を贈呈したときに、研究者の方が「この100万円は1億円に感じます」とおっしゃっていました。期待が詰まった重さを感じていただけたことが嬉しかったです。それと、「自分達の研究が行き着く先に、その研究の成功によってもたらされる医療を受けるであろう患者さんと初めて出会いました」とおっしゃっていたんです。

山中：ほんとうにその通りです。僕たち、もともと医者ですからよく分かるんですけど、うちの研究室でも半分以上の研究者は医学部以外の出身の方です。彼らに、「今やっている研究の先には、こういう人たちが待っているんだ」と口で説明しても伝わらないんですよ。やっぱり、患者さんと接する機会をもたないと分かりませんね。研究って失敗がほとんどですから、研究室にこもって研究してばかりいるとモチベーションが下がってきてしまうんです。でもそこで、「そうか、頑張ればこういう人に役に立つんだ」と思えば、全然モチベーションが違いますから。患者・家族の方との交流は非常に大切だと思います。

日夜、新しい治療の開発のためにがんばっている研究者がいる

日ネット：最後に、研究の進歩を待っている患者と家族に向けてメッセージをお願いします。

阪神ファンです。岩田にはがんばってもらわなアカンですね。このメガホンは学生にカツをいれるために研究室に置いてあります。



山中：僕たちは、研究の成果を待っている患者さんがいることはわかっていて、**なんとか**貢献したいと思って一生懸命がんばっています。ぜひ、日夜、新しい治療の開発のためにがんばっている研究者がいるということを患者さんも知っていただければと思います。

患者さんを目の前にして、いつごろ実現できるかというのははっきりとお伝えできないのがつらいところですが、少しでも役に立つような研究がおこなわれていることを知っていただくことで希望をもっていただければと思います。

日ネット：私たち患者・家族は、これまでメディアを通してしか研究の情報を知ることができませんでした。研究の情報や進み具合を正しく理解するためには、研究者の方々とのコミュニケーションが大切だと考えています。私たち患者・家族も、研究者の方々の努力に感謝し、1型糖尿病を根治するという共通の目標に向かって、ともに歩んでいきたいと考えています。

iPS細胞とその可能性とは

iPS細胞は、ヒトの皮膚などの体の細胞にわずかな遺伝子を導入して得られる新しい幹細胞です。iPS細胞はES細胞と同様にさまざまな組織や臓器の細胞に分化する能力（多能性）をもち、しかも、採取に差し支えない皮膚などの組織の細胞から比較的容易に、かつ再現性高くつくることができると、さまざまな臨床応用が考えられています。

例えば、難治性疾患の患者さんの体の細胞からiPS細胞をつくり、それを患部の細胞に分化させることができたこととします。これによって、生体検査が難しい患部の細胞でも研究に必要なだけ得ることができるようになります。その患部の細胞の状態や機能がどのように変化するか調べることで、今までわからなかった病気の原因や進行のメカニズムが解明できる可能性があります。また、人体ではできないような薬剤の有効性や副作用を評価する研究が可能になります。新しい薬の探索や開発が大いに進むと期待されています。そして、安全性などの課題が解決されたならば、患者さん自身の体の細胞からつくったiPS細胞より分化誘導した組織の細胞を移植する細胞移植治療などの再生医療への応用が可能です。iPS細胞の登場によって、自分の細胞の力で病を治すという、本来の意味での再生医療が切り拓かれることが期待されます。

（本内容の一部は京都大学物質-細胞統合システム拠点iPS細胞研究センター（CIRA）概要パンフレットのコラムより引用させていただきました。）



阪神タイガース 岩田 稔 投手からのメッセージ

僕が1型糖尿病と診断されたのは高校2年の冬でした。発症直後、野球はできなくなるだろうし、**なぜ、こんな病気になるなければならないのか**と自分の人生を恨みました。

しかし、担当の医師から**インスリン注射さえ続ければ、普通の生活もできるし、大好きな野球だってできる**と聞き希望をもちました。ところが、高校を出て社会人野球で野球を続けていけそうになった矢先、内定が決まっていた会社から病気を理由に採用を断られました。インスリンさえ注射していれば何の支障もないのに、本当にショックで悔しく、いつか見返してやろうと大学進学の道を選びました。

ですから阪神タイガースからの指名を受けた時は、本当にうれしかったです。そして自分にはひとつの使命が与えられているのだと強く感じました。病気に悩んでいる人、まわりの誤解に悩んでいる

人、また、その家族のみなさんのために、**自分が1型糖尿病でも健康な人と同じように何でもできることを証明し、みんなの希望になることが自分の使命**なんだと。

プロ野球に入ることが決まってから、「NPO法人日本IDDMネットワーク」のことを知り、2008年から、同じ病氣と闘う皆さんを甲子園球場に招待しています。これはプロ野球選手の僕にしかできない患者・家族の支援であり、僕がプロである限り、これからも積極的に続けていきたいと思っています。

1型糖尿病の根治に向けた研究が始まっています。この研究は、僕も含め大勢の患者さんにとって大きな希望となる研究です。研究にはまだ時間がかかるでしょうし、沢山の費用もかかります。僕は、公式戦での勝利数に応じて日本IDDMネットワークが設立された**1型糖尿病研究基金**へ寄付をして、研究支援の活動に協力することを決めました。世界中にいる同じ病氣の人たちとともに、1型糖尿病の根治をめざして。(プロフィールは第4章1.(p101)参照)

エアロビック日本代表 大村 詠一 選手からのメッセージ

僕は多飲多尿の症状を訴えた小学校2年生の冬、1型糖尿病と診断されました。まだ幼かったこともあり、糖尿病に複数の種類があることはおろか、生活習慣病としての糖尿病さえ知らない状態で、周りがかかったことのない知らない病氣に**なんで自分だけ**という気持ちでいっぱいでした。その一方で、風邪には風邪薬があるように、1型糖尿病にも完治する薬があつてきっと治るんだという気持ちももっていました。

しかし、この1型糖尿病は現代の医学では治らないというのが現状です。僕は今も毎日最低5回のインスリン注射を打って、1型糖尿病とともに生きています。

今では**糖尿病とエアロビックという2つの個性**のおかげで、自分は人以上の出会いがあり、そこで出会った方々からいろんなものの見方・考え方・価値観があることを学び、今の自分がいると思っていますので、1型糖尿病になったおかげと思う自分もいます。この病氣はきちんとインスリン注射を打って、薬・食事・運動のバランスさえコントロールで

きていれば、病氣でない方と何ら変わらない生活を送ることができるのです。

自分が激しいスポーツである競技エアロビックを1型糖尿病とうまく付き合いながら続けることで、**糖尿病でも何でもできることを証明していきたい**と思っています。

ですが、**病氣に対する偏見や噂に苦しんだ数年間があったこと**、毎日の注射が嫌になり命綱ともいえるインスリン注射を打たない時期があったことも事実です。世間の特別扱いや偏見、結婚や就職の問題などに悩み、自分が病氣であることを周りに伝えられず、1人で抱え込む方々がいることも事実です。

1人でも多くの1型糖尿病の方に笑顔が届くように、同じ病氣の方のみならず、一般の方々にも1型糖尿病にご理解いただき、1型糖尿病根治をめざす研究支援のための1型糖尿病研究基金へのご寄付等のご協力をお願い致します。

(プロフィールは第4章1. (p101) 参照)



1型糖尿病を正しく知り、現在の治療は「生きるための
インスリン補充」であるということをしっかり理解しましょう。

1. 1型糖尿病とはどのような疾患か 矢野まゆみ..... 8
2. 1型糖尿病の中の異なるタイプ..... 矢野まゆみ..... 12
3. インスリン補充療法の基礎 矢野まゆみ..... 14
4. 合併症 矢野まゆみ..... 17

1型糖尿病とはどのような疾患か

矢野 まゆみ

矢野 まゆみ
(やのまゆみ)

医療法人社団 杜の木会
もりの木クリニック理事
長

京都薬科大学生物薬学
科、長崎大学医学部およ
び同大学院卒業。佐世保
中央病院を経て、現職。
総合内科専門医、糖尿病
専門医。

どんぐり倶楽部所属：ホ
タルの飛び交う阿蘇郡南
阿蘇村で米づくりの修行
中。将来の夢は半農半医
と犬のおぼさん。

代謝異常

代謝とは、生命維持の
ために生体内でおこなわ
れる一連の化学反応のこ
と。炭水化物、タンパク
質・脂質などの分解・合
成の過程。代謝異常と
は、その過程に異常が起
こること。

耐糖能

体内のブドウ糖代謝能
力のこと。耐糖能が障害
されると、通常では食後
2時間以内に正常に戻る
血糖が上昇したまま戻り
にくくなる。

第2章4. (p44)、第
3章4. (p74)、第3章
5. (p79) 参照。

私たちがかかえる1型糖尿病とはどのような病気なのでしょうか。突然の発症で戸惑われている方も、よくわかっているという方も、もう一度、病気のことを理解してください。医学の進歩で新たにわかってきたことや、これまでの糖尿病の理解とは変化してきたことを、矢野先生に整理していただきました。糖尿病の分類、1型糖尿病の発症と糖尿病特有の症状、1型糖尿病の分類と病因、自己免疫との関連（膵自己抗体）、発症頻度について教えていただきました。

1. 糖尿病の分類

「**糖尿病**をどのような病気として理解するか」という、糖尿病の概念も多くの基礎研究および臨床研究とともに変わってきました。

糖尿病は、膵臓から分泌されるインスリンの作用が不足することによる慢性的な高血糖を特徴とし、炭水化物、脂質、タンパク質の**代謝異常**を伴う**疾患群**です。この代謝異常が長い間つづくと、眼、腎臓、神経に特有の合併症や、動脈硬化を併発します。

糖尿病の発症には、遺伝因子と環境因子がともに関与しており、その原因もさまざまであるため、糖尿病といっても、ひとくくりにまとめることはできません。現在、糖尿病はインスリンの作用不足を起こす原因（成因）の違いから、大きく4つに分けられています（表①）。

インスリン分泌の絶対的不足をきたす

1型糖尿病、インスリン分泌の低下とインスリンの効き目が悪くなる（感受性の低下とかインスリン抵抗性ともいわれている）**2型糖尿病**、遺伝因子として遺伝子の異常がわかったものと、他の病気や病態に伴って起こる**その他の特定の機序・疾患によるもの**、そして、妊娠中に認められる**妊娠糖尿病**に分類されています。

それぞれの糖尿病は、インスリン作用不足によって起こる高血糖の程度や病気の状態（病態/病期）に応じて、**インスリンが不要な状態**、**高血糖を改善させるためにインスリンが必要な状態**（インスリン非依存状態）、そして、**生存のためにインスリンが必要な状態**（インスリン依存状態）に分けられます（表②）。

病気は本来その原因で分類されるものですが、以前は原因で分類することが難しく、1型糖尿病を**インスリン依存型糖尿病**と病態で分類した時期もありました。この分類は、1型糖尿病であっても、

表① 糖尿病とそれに関連する耐糖能低下の成因分類

I. 1型(β細胞の破壊、通常は絶対的インスリン欠乏に至る)
A.自己免疫性
B.特発性
II. 2型インスリン分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性が主体でそれにインスリンの相対的不足を伴うもの
III. その他の特定の機序、疾患によるもの
A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
①膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常
②インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
B. 他の疾患、条件に伴うもの
①膵外分泌疾患 ②内分泌疾患 ③肝疾患
④薬剤や化学物質によるもの ⑤感染症 ⑥免疫機序によるまれな病態
⑦その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの
IV. 妊娠糖尿病

日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告。（糖尿病 42：389,1999より改変引用）

表② 糖尿病の成因と病期（病態）

成因	正常血糖		高血糖		
	正常領域	境界領域	糖尿病領域		
			インスリン非依存状態 インスリン不要	高血糖は正に必要	インスリン依存状態 生存に必要
1型	←	←	→	→	→
2型	←	←	→	→	→
その他 特定の型	←	←	→	→	→
妊娠糖尿病	←	←	→	→	→

右向き矢印は糖代謝異常の悪化、左向き矢印は糖代謝異常の改善、赤と青の実線は糖尿病と呼ぶ状態、破線は頻度が少ない病期（病態）を示している。

日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告。（糖尿病；42：388, 1999）

インスリン分泌がまだ残存している状態、つまりインスリン非依存状態の時期もあり、適切ではありませんでした。現在では診断技術が向上し、病態で疾患名を分類するのではなく、成因から分類できるようになり、1型糖尿病と呼ばれるようになりました。

2. 1型糖尿病の発症と 糖尿病特有の症状

1型糖尿病は、インスリン分泌が枯渇する疾患です。1型糖尿病では膵臓の**ランゲルハンス島（膵島）**にあるインスリンを分泌する**β細胞**が破壊されます。β細胞の数が減少・消失するにしたがって、インスリン分泌が低下し、β細胞の80～90%が壊れると、血糖が上昇しはじめ、糖尿病が明らかになります。

はじめは血糖コントロールのためにインスリンが必要ですが、インスリン分泌が枯渇すると生存のためにインスリン療法が不可欠となります。正常な膵臓のインスリン分泌予備能はかなりあり、インスリン分泌が低下し血糖が上昇するまでには数ヵ月～数年の間があります(図①)。

β細胞の80～90%が壊れ、インスリン分泌予備能が正常の10～20%以下となり、インスリン不足が起こると、肝臓や骨格筋において異常が起こります。肝臓は過剰なブドウ糖を産生し、筋肉は糖を取り込めず、最初に食後の高血糖がおきます。

さらにインスリン不足が進行すると、空腹時にも血糖値が上昇しはじめます。高血糖は、**糖毒性**を引き起こし、インスリンの効果を低下させ、糖の利用をさらに悪くします。

血糖値が180mg/dLを超えはじめると、尿に糖が漏れ出るようになります。尿中のブドウ糖が増えると、一緒に体内の水分が尿に出ていくため、それを補う

ために水分をたくさん摂るようになります。**のどの渇き、多量の飲水、尿量の増加**などの症状が出現します。

通常、インスリンは、糖の代謝だけではなく、タンパク質の合成や脂肪の合成にもかかわっているため、さらにインスリン分泌が低下すると、脂肪やタンパク質の分解が始まり、体脂肪や体タンパクが減少し、体重が減少します。

糖尿病の代謝異常や、それにウイルス感染症などが重なると、グルカゴン、成長ホルモン、エピネフリン、コルチゾールなどの血糖を上昇させるホルモンが増加します。これらのホルモンはインスリンと反対の作用をもち、ますます肝臓での糖の産生が進み血糖は上昇し、脂肪の分解が進むため、**ケトン体**がつけられ、タンパク質の分解もさらに進みます。

ケトン体が産生されると吐き気が出ます。脱水を補うための水分補給ができなくなると、急激に細胞内外での重度の脱水と**電解質異常**をきたし、数時間で重篤な状態(**ケトアシドーシス**)となり、糖尿病性昏睡に至ります。もし適切なタイミングでインスリン療法が開始されなければ、生命を奪われることになりかねません。

糖毒性

高血糖の状態によってインスリンの分泌が阻害されたり、インスリンの感受性が低下する状態のこと。糖毒性は一時的な状態で、血糖値が下がることでインスリンの分泌や感受性は改善する。

ケトン体

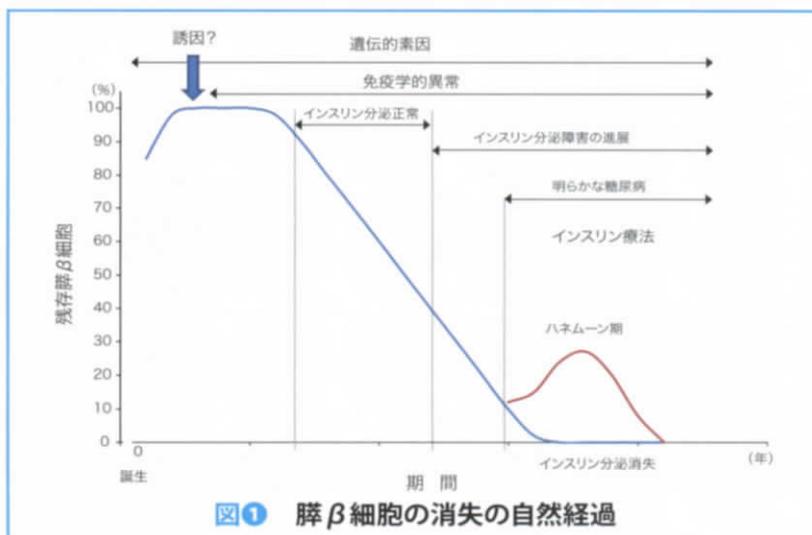
脂肪の分解によりできる物質。糖の不足やインスリンの作用不足で糖がエネルギー源として利用できなくなると、生体は脂肪を分解してケトン体を産生しエネルギー源として利用するため、ケトン体が出現し、血液は酸性へ傾く。

電解質異常

電解質とは、水に溶けて電荷を帯びた粒子になる物質。生体ではナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどにあたり、細胞の内外で、浸透圧の勾配の維持、水分保持、血液のpHの調整、筋肉や神経の活動などに関与する。電解質異常とは、電解質のバランスが崩れた状態。

ケトアシドーシス

第2章2. (p26) 参照。



図① 膵β細胞の消失の自然経過

膵β細胞が破壊され、インスリン分泌が正常の80～90%以下になるまで糖尿病は明らかにならない。インスリン治療開始後、代謝が改善するとハネムーン期を迎えることがあり、一時的にインスリン投与量は劇的に減少する。

抗体

細菌・ウイルスや腫瘍などの自己と異なる異物（抗原）の侵入を受けた際、異物を中和・防御するため、生体はその刺激でつくり出すタンパク質の総称。

自己抗体

自己のタンパクに対する抗体。抗体は通常は異物に対して産生され、自己に対する抗体は産生されない。自己抗体は自己免疫疾患に伴って出現する。疾患によって、出現する自己抗体は異なり、自己抗体の測定は診断に用いられる。

生後間もない時期の牛乳タンパクの摂取

生後間もなく異種タンパクである牛乳を摂取して育った子供は、母乳で育った子供より1型糖尿病の発症率が高いことより、牛乳が1型糖尿病発症の環境因子の一つであると推測されている。現在フィンランドで出生時から少なくとも6ヵ月間は牛乳タンパクを摂取しない発症予防研究が進行中である。

3. 1型糖尿病の分類と病因

1型糖尿病は、どの年代にも発症しますが、大人とくらべると、小児期に発症する糖尿病には1型糖尿病が多いことが特徴です（図2）。また、1型糖尿病の約80%は、自己免疫異常で発症することもわかっています（表1の1型A）。一方、1型糖尿病のなかには、自己免疫の関与が明らかでない場合もあり、これらは特発性1型糖尿病と分類されています（表1の1型B）。

通常、私たちの体には、ウイルスなどの自己以外のものを異物（非自己）として認識し、排除するしくみがあり、それを免疫機構と呼んでいます。1型糖尿病では、ウイルス感染などの環境因子が引き金となり、免疫機構がはたらき、本来なら自分の体をつくっている物質には反応せず、ウイルスなどの異物にだけ反応するはずの免疫を担当する細胞であるTリンパ球が、誤ってインスリンを分泌するβ細胞のあるタンパク質に反応してβ細胞を破壊してしまいます。

自己免疫による典型的な1型糖尿病では、発症初期の膵臓の組織を調べると、ランゲルハンス島（膵島）にリンパ球が認められ（膵島炎）、β細胞のあるタン

パク質に対する抗体（膵自己抗体）も血中に出現してきます。これらは自己免疫異常が起きていることを示す所見でもあります。

4. 発症の引き金となる因子

遺伝因子が同じである一卵性双生児が、1型糖尿病をどちらも発症する割合は25～50%にすぎず、これは、環境因子が1型糖尿病の病因にかかわっていることを示しています。

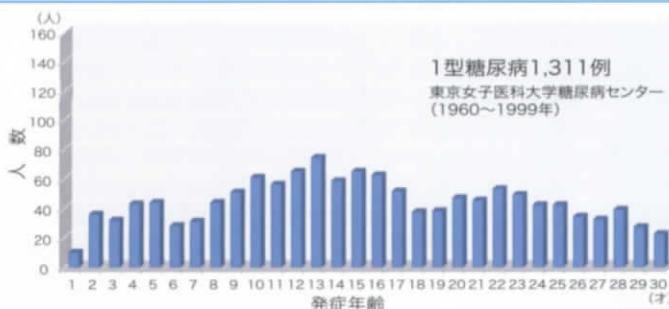
発症の引き金となる因子には、コクサッキーウイルス、サイトメガロウイルス、オタフク風邪ウイルス、風疹ウイルスなどいくつかのウイルスや、生後間もない時期の牛乳タンパクの摂取、いくつかの化学物質などさまざまなものが考えられています。

ウイルス感染症が流行した後に1型糖尿病の発症率が増加した事実も報告されています。とくに膵臓にあるタンパク質のGAD（グルタミン酸脱炭酸酵素）の構造の一部と、コクサッキーB4ウイルスのタンパクの構造の一部が類似しており、ウイルス感染後にTリンパ球がGADのあるβ細胞をウイルスと勘違いして破壊するのではないかと、ウイルス感染でβ細胞の表面の構造に変化をきたし免疫反応が起こるのではないかと、さまざまな仮説が立てられています。

また生後3ヵ月以内にヒト以外の種（異種）のタンパクである牛乳摂取で、1型糖尿病の発症率が増加するとか、長期に母乳で育てると1型糖尿病の発症率が減るなどの報告もあります。

5. 膵自己抗体について

1型糖尿病では、膵臓に関連したタンパクに対する抗体が血液中に高い確率で認められます。これはその成因に、自己免疫が関与していることを示していると



成人の場合は1型糖尿病の診断時期を特定することが難しく、大規模な日本人の1型糖尿病の発症年齢別疫学調査のデータはない。図は、東京エリアの医療機関に通院する糖尿病患者の10%が受診する東京女子医科大学糖尿病センターへ、1960～1999年までに初診した、30歳未満の1型糖尿病の発症患者数を示す。男女比は1:2で女性に多く、どの年代にも発症する。

図2 1型糖尿病の年齢別発症頻度

(月刊ナーシング：2 (2)：96,2001より改編引用)

いえます。代表的な1型糖尿病に関連した抗体には、ICA（抗膵島細胞抗体）、IAA（インスリン自己抗体）、**GAD抗体**、IA-2抗体と、最近見つかったZnT8抗体などがあります。

しかし、これらの抗体は、膵β細胞を破壊するものではなく、β細胞の破壊の主役は、何らかの引き金からはじまるTリンパ球による自己免疫反応であり、膵自己抗体は、膵β細胞の障害に伴い出現すると考えられています。

ICAは最も古く見つかった抗体で、今でも重要な抗体ですが、免疫組織染色法（膵臓の組織を使って免疫反応で調べる方法）を用いて顕微鏡下で抗体を検出するため検査が煩雑で、一般的ではありません。しかし、GAD抗体やIA-2抗体がICAで認められるおもな抗体であることがわかり、現在では簡便に検査できるGAD抗体やIA-2抗体が一般的に測定されています。それぞれの抗体には特徴があり、IAAやIA-2抗体はおもに小児で認める頻度が高いことが知られています。

一般的に、これらの抗体は1型糖尿病を発症する数ヵ月～数年前より認められることがわかっており、発症早期には約90%にこれらの抗体が認められ、発症後、残存β細胞数が減少してくると抗体も少なくなっていくます。1つの抗体が認められなくても、他の抗体が認められることもあり、複数の抗体を調べることで1型糖尿病の診断は以前とくらべて容易になりました。

また、現在最も頻繁に測定されているGAD抗体は、GADというタンパク質に対する抗体ですが、GADが膵臓以外にも存在するため、必ずしも1型糖尿病に特異的な抗体ではありません。1型糖尿病の発症を予知するには、1つの抗体の値の高さよりも、複数の抗体が認められるほうが有用であることがわかって

おり、これらの抗体を発症前に検査し、1型糖尿病を発症する可能性の高い人に対して、β細胞破壊が進展する前に**免疫反応を抑制する治療**をおこない、発症予防に応用しようと研究されています。

これらの抗体の中で最も新しく発見されたZnT8抗体は、β細胞に特異的な抗体で、今後の1型糖尿病の発症予知や診断への応用に期待が寄せられています。

6. 1型糖尿病の発症頻度

生活習慣病の一つといわれる糖尿病は2型糖尿病で、日本人の糖尿病の多くが、この2型糖尿病です。

2型糖尿病とは異なった原因からなる1型糖尿病の患者数は、日本糖尿病学会1型糖尿病調査研究委員会の報告では、日本人の糖尿病患者の約10～15%とされています。1型糖尿病に関連した自己抗体が容易に測定できるようになり診断技術は向上しましたが、この報告はおもに糖尿病専門の医療機関に集まったデータから出されたもので、一般の臨床の現場ではもっと少なく、5%未満と推測されます。そのため、1型糖尿病の理解はいまだ十分ではありません。

また、世界と比較しても日本人の1型糖尿病の年間発症率は低く、発症率の疫学調査がされている小児では、10万人あたり1.5～2.5人です。それに対して、フィンランド（40.9人/10万人・年）や、イタリアのサルデーニャ島（37.8人/10万人・年）やスウェーデン（30.0人/10万人・年）での発症率は世界でも高く、人種、民族、地域により1型糖尿病の発症率は異なっています。

近年、世界各地より小児1型糖尿病の発症率の増加が報告されていますが、この数十年間というわずかな間の発症率の変化は、なんらかの**環境の変化**による影響が大きいと考えられています。

GAD抗体

第2章4.（p42）参照。

免疫反応を抑制する治療

インスリンをカプセルに詰めて、のみぐすりとして服用することで、発症を予防する試みが現在おこなわれている。

環境の変化

糖尿病は、遺伝と環境から発症すると考えられているが、環境の変化とは、私たちの周りに過去になかったものすべてを意味します。食品添加物もそうですし、牛乳も、農業も、水質汚濁も、大気汚染も、ウイルス感染症もそうです。そのどれが1型糖尿病の発症に関与しているかはわかりません。自己免疫の引き金を環境の中の何が引くわけです。

1型糖尿病の中の異なるタイプ

矢野 まゆみ

1型糖尿病はその原因により、自己免疫によるものと、自己免疫との関連が不明なものがあることが知られています（第1章1. 表①参照）。ここでは1型糖尿病の中でも異なる2つのタイプの1型糖尿病についてご説明いただきました。

一つは自己免疫が関与してインスリンの分泌が徐々に失われ枯渇する**緩徐進行型1型糖尿病**です。もう一つは、自己免疫の関与が明らかでなく、数日から1週間以内にインスリンの分泌が枯渇する**劇症1型糖尿病**というタイプです。

1. 緩徐進行型1型糖尿病

自己免疫に関連して発症する1型糖尿病は、**急性発症型**と**緩徐進行型**に分かれます。急性発症型が典型的な1型糖尿病と認識されており、数日～数週間の間に高血糖となり、喉の渇きや多飲、多尿、体重減少などの症状が急激に出現し、インスリン依存状態になります。

一方、数年間かけて、ゆっくりインスリン分泌が枯渇していき、インスリン依存状態となる**緩徐進行型1型糖尿病**もあります。急性発症型は、小児や若年に多く、**IA-2抗体**を認めることが多いのですが（**GAD抗体**を認める比率は高くありません）、**緩徐進行型**は、ゆっくりインスリン分泌が低下していくため、成人の場合には2型糖尿病と思われている場合も少なくありません。まれに肥満も認められますが、たいていの場合、肥満はなく、GAD抗体を認め、発見されてから平均3年でインスリン療法が必要になります。このような場合は、早期にインスリン療

法を開始すると、インスリン非依存状態が維持されることがわかっています。**緩徐進行型**の場合、膵臓の組織をみるとβ細胞が少数ながらまだ残っていることが多く、少しでもインスリンを分泌する機能が残存していると、血糖コントロールは容易であるため、**インスリン療法をできるだけ早く開始することが重要**です。

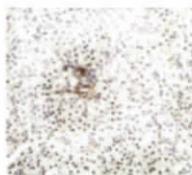
2型糖尿病と思われている人の約5%に緩徐進行型が含まれていると報告されています。つまり、2型糖尿病と考えられていてもGAD抗体を測定することが望ましく、**GAD抗体が10 U/mL以上**なら、早期に少量のインスリン治療を開始するほうが、インスリン分泌低下を阻止できると報告されています。しかし、2型糖尿病と思われている場合、内服薬が開始されていることが多く、膵β細胞がゆっくりと破壊され、血糖コントロールが徐々に悪化するため、内服薬が効かなくなり、「意思が弱く食事療法ができないから」などと、自己を責めながら病院を転々とされる場合もあります。きちんと診断がなされていないと、「最後のインスリン療法が始まった」と思うかもしれません。しかし、**緩徐進行型1型糖尿病**には、**インスリン療法は最良の治療**なのです。

2. 劇症1型糖尿病（図①）

膵臓のβ細胞が非常に急激に破壊され、インスリン分泌が数日～1週間以内で枯渇し、インスリン依存状態に進行してしまうタイプの糖尿病を**劇症1型糖尿**



正常



自己免疫性1型



劇症1型

左の図で島状に見えるのが正常のランゲルハンス島(膵島)である。ランゲルハンス島は約70%がインスリンを分泌するβ細胞からなり、自己免疫性1型ではβ細胞はわずかに残存するが、劇症1型では、β細胞は消失している。

図① 生検膵組織における膵β細胞

(大阪大学大学院医学研究科 今川彰久先生より提供)

病といい、1型糖尿病の中の一つのタイプとして分けられています。日本糖尿病学会の全国調査で、日本人の急性発症1型糖尿病の約20%に認められることが明らかになりました。治療をしないで放置すると、数日で昏睡となり死亡に至った例も報告されています。

初期症状で最も多いのが、のどの渇きや多尿で、発症時に明らかな高血糖を認めますが、1～2ヵ月前の平均血糖であるHbA1cは正常か、軽度上昇しているだけで、血糖上昇が急激であることがわかります。発症時にはすでにインスリン分泌もほぼ枯渇し、絶対的インスリン不足により、**ケトン体**が産生され全身倦怠感が強くなり、血液は酸性（**ケトアシドーシス**）になります。**1型糖尿病に関連する自己抗体**は検出されず、急性膵炎などで上昇する膵外分泌酵素の上昇を認めます。

妊娠中に発症する1型糖尿病のほとんどはこの劇症1型で、急激に起こる代謝異常の影響で、胎児の死亡率は非常に高くなります。全国調査では、発症前に72%に風邪の症状や、急性胃炎などの感染症状を認めています。エンテロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型、コクサッキー B3ウイルスなどのウイルスの抗体価が高いという報告もありますが、日本での発症前後でのウイルスの抗体価の調査では、特定のウイルスの抗体価の上昇は認められず、これは、特定のウイルスによりβ細胞の破壊が起こるのではないという可能性を示しています。また、発症直後の膵臓の組織では、自己免疫が関与した1型糖尿病では、膵島での炎症の主体はTリンパ球ですが、劇症1型では、それとは異なった細胞（マクロファージ）が主体でした。

劇症1型では、インスリン分泌細胞であるβ細胞以外に、グルカゴンを分泌するα細胞も障害され、膵島の破壊とともに

膵島炎は急速に消失します。

これらのことから現段階では、ある遺伝因子を背景に、ウイルス感染症が引き金となり、ウイルスに対する免疫反応が引き起こされ、β細胞が巻き込まれて、β細胞の急速な破壊が起こるといふ仮説が立てられています。

自己免疫が関与した急性発症型では、治療開始後β細胞機能の回復が数ヵ月～数年間認められ、インスリン投与量が減少したり、インスリンが不要になったりするハネムーン期を認めることがありますが（第1章1. 図①、p9参照）、劇症1型ではハネムーン期もなく、インスリン分泌も回復しません。また、**細小血管合併症**が発症後5年で高率に認められたとの報告もあります。

風邪の症状や、吐き気、嘔吐、上腹部痛などの先行する感染症状を認める場合が多い劇症1型では、最初に診療所を受診する確率が高いのです。劇症1型の診断の第1歩として、風邪などの症状で受診される際も、検尿をおこなうことが重要です。しかし、高血糖で脱水をきたしていると尿が出ないことも多く、医療者はこういうタイプの糖尿病があることを念頭に置き、問診をしっかりとること、また受診者は**自分の症状をきちんと伝えることが大切**です。このような知識をもっていれば、簡易血糖測定器で5秒で診断できるのです。

膵β細胞が破壊され、インスリン分泌が枯渇するのが1型糖尿病ですが、このように1型糖尿病といっても単一ではありません。現在、1型糖尿病の完治に向けてさまざまな根治療法のための研究がおこなわれていますが、現時点では対症療法による治療が主流で、その方法として、枯渇した、あるいは枯渇しつつあるインスリンを外から補う方法しかありません。

ケトン体

第1章1. (p9) 参照。

ケトアシドーシス

第2章2. (p26) 参照。

1型糖尿病に関連する自己抗体

ICA、IAA、GAD抗体、IA-2抗体、ZnT8抗体など。

第1章1. (p10)、第2章4. (p42) 参照。

細小血管合併症

第1章4. (p17) 参照。

私たちが普段使用しているインスリン製剤。毎日使っているインスリンですが、その特徴をきちんと理解していますか。インスリン補充療法のポイントは、いかに生理的なインスリン分泌に近いパターンになるように、インスリンを補うかということです。そのためにも、インスリン製剤のことをもう一度知っておくことは大切なことだと考えます。それぞれのインスリン製剤のもつ特徴を理解して、よりよいインスリンの補充を実現しましょう。

1. 対症療法としての インスリン補充療法

1921年にフレデリック・バンティング博士 (Dr. Frederick Banting) とチャールズ・ベスト博士 (Dr. Charles Best) がインスリンを発見するまでは、発症すれば「死を待つ病」であった1型糖尿病が、その命を維持できるようになりました。動物の膵臓から抽出したインスリンから始まり、現在では、遺伝子組み換え技術を用いてヒトのインスリンが合成できるようになり、副作用は大幅に軽減されました。この10年あまりの間に、インスリン注射器・注入器や血糖自己測定機器も

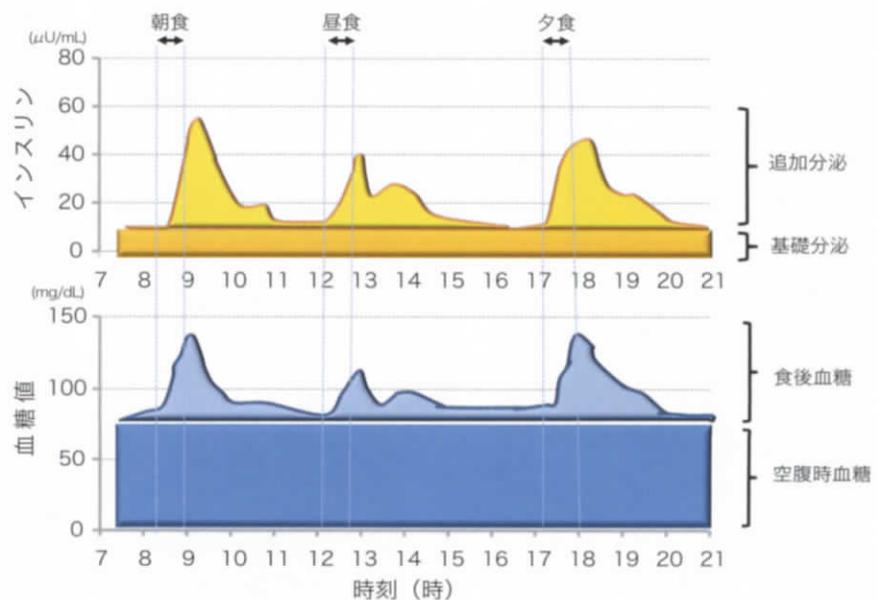
進歩しています。また、ヒトインスリンからインスリンの構造を一部変えてそれぞれの特性をもたせた**インスリンアナログ製剤**が開発され、インスリン治療は飛躍的に進歩しました。

これにより1型糖尿病のクオリティ・オブ・ライフ (QOL；生活の質) は大幅に改善されました。今までインスリン製剤に生活をあわせざるを得なかった日常から、生活にあわせたインスリン製剤の選択が可能になったわけです。

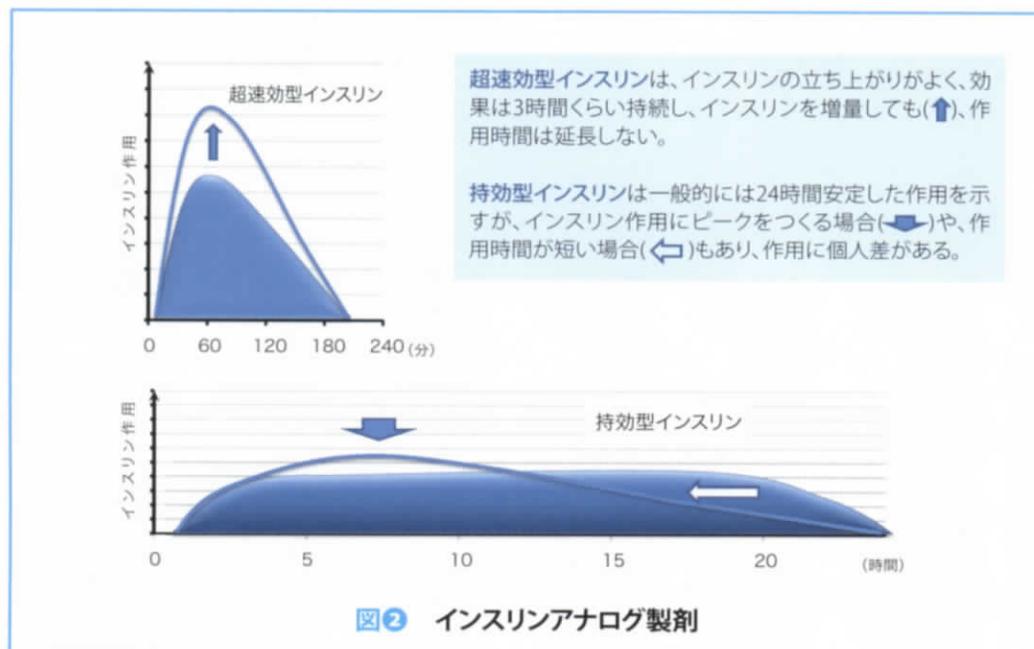
生理的なインスリン分泌 (図①) は、生命維持に必要な**基礎分泌**と、食後の高血糖を抑制するための**追加分泌**とからなりますが、**インスリン療法のポイント**

インスリンアナログ製剤

ここでいうアナログは「類似体」の意。インスリンと同じ生理作用をもちながら、インスリンも構造の一部を変えて、注射後すぐに効果があらわれるようにしたり、インスリンの作用時間を長くしたりしたインスリン製剤。



図① 健康な人における生理的インスリン分泌



は、いかに生理的なインスリン分泌に近いパターンでインスリンを補うかということです。

現在開発されているインスリンアナログ製剤には、**超速効型インスリン製剤**と**持効型インスリン製剤**があり、これらの組み合わせにより、より生理的なインスリン分泌に近づけることが可能となりました。現在、治療に用いられているこの2種類の**インスリンアナログ製剤**についてお話しします。

2. 超速効型インスリン製剤

インスリンは、51個のアミノ酸からなるタンパク質です。タンパク質であるインスリンを内服すると胃酸で壊されてしまうため、経口剤(のみぐすり)にはできません。インスリンは互いにくっつきやすく、くっつくと離れるまで効果が発揮できなくなります。従来の速効型インスリン製剤はインスリンが離れるまでに時間がかかるため、効果発現までに時間がかかり、食事の30分前に打たなければなりません。しかし、日常生活で

は食前30分には打てないことが多く、また、インスリン投与量を増やすとインスリンの作用時間まで延びてしまい、時に低血糖がおきることになります。

超速効型インスリン製剤は、アミノ酸の一部を置き換えて、インスリンをくっつきにくく改良したもので、その名のとおり、注射後すぐに効果が発現するため、食事の直前に打つことができ、作用時間は3時間くらいと短く、インスリンを増量しても、速効型インスリン製剤と異なり作用時間が延びないため、食後の血糖上昇をうまく抑えることができます(図2)。

2010年1月現在、超速効型インスリン製剤としては、インスリン リスプロ(ヒューマログ®)、インスリン アスパルト(ノボラピッド®)に加えて、インスリン グルリジン(アビドラ®)が使用できるようになり、3種類になりました。

超速効型インスリン製剤は、食事のときだけでなく、間食時や血糖値の補正のための追加打ちや、**シックデイ**等で食べ終わるまで食事摂取量が把握できないときに食事量に応じて食べた直後にインス

シックデイ

糖尿病患者が治療中に、発熱、下痢、嘔吐、食欲不振などで食事ができないときのこと。シックデイでは、著しい高血糖や、ケトアシドーシスになることがあるため、インスリン依存状態の場合は、適切な対処が必要。

リン注射が可能です。また、**インスリンポンプにはとくに有用**で、細やかな血糖コントロールが可能になりました。

3. 持効型インスリン製剤

持効型インスリン製剤に分類されているインスリン製剤は、現在、インスリン グラルギン (**ランタス[®]**) とインスリン デテムル (**レベミル[®]**) の2種類があります。白色で使用前に混和を必要とする従来の中間型インスリン/NPH製剤にくらべると、いずれも無色透明で混和の必要がないため、今までのように不十分な混和によるインスリン効果のばらつきがありません。またインスリン作用にピークをつくりにくく、作用時間が長いことが特徴で、基礎インスリンの補充に使われています (図2)。(ただし、妊娠中の使用はまだ安全性が確立していません。)

この2種類の持効型インスリン製剤は、その特性を考えながら使い分けます。一般的に、持効型インスリン製剤は多くの場合24時間安定して効果が持続します。身体活動度に変動の少ない場合、作用時間が長い持効型インスリンによる基礎インスリンの補充は1日1回注射でよく便利です。しかし、小児や農繁期の農業従事者など、身体活動度に差がある場合には、いったん打ったインスリンの効果が長時間持続してしまうため、

よく体を動かした日には血糖が低下して、逆に不都合なこともあり、持効型インスリンを1日2回打ちにして、インスリン投与量を調整する必要がある場合もあります。

一方、持効型インスリンといっても作用時間がやや短くなる場合もあり、インスリンの基礎分泌が低下してしまっている場合には、1日2回打ちでなければ血糖値が安定しない場合もあります。しかし逆にこの作用時間がやや短いことを利用して、インスリン基礎分泌がまだ残存している場合には、インスリンの効きが午後によくなることを考慮し、夕食後に持効型インスリンの1回投与をおこない、夕食前の低血糖を回避しながら、血糖をコントロールすることもできます。

また、持効型インスリンは、一般的にはインスリン作用のピークをつくりにくいのですが、これも個人差があり、インスリン作用にピークを認める場合もあります。ピークを認めると、特定の時間帯に低血糖を起こすことがあり、注意が必要です。その場合、2回に分けてインスリン投与をおこなう場合もあります。

持効型インスリンには、インスリンの作用時間も、インスリン作用のピークの有無にも個人差があることを念頭に置いて、基礎のインスリン分泌がまだ残っているのか、身体活動度はどうかなど医師と相談しながら選択することが必要です。

合併症の話を書くことは、私たち患者にとって気持ちのよいものではありません。しかし、「正しく知る」ことによって、「この先どうなるか不安」という気持ちを乗り越えることができるのではないのでしょうか。すでに何度も聞いて「耳にタコ」かもしれませんが、これからのあなたの未来のために、もう一度読んでいただきたいと思います。よく言われる三大合併症である慢性合併症と、自己免疫によって引き起こされる合併症についてご説明いただきました。

1. 特有の合併症

1型糖尿病は、おもに自己免疫によって起こるため、他の**自己免疫疾患の合併症**を起こしやすいといわれています。

また、1型糖尿病は比較的若年で発症するため、罹病期間が長いことも特徴です。長期に血糖コントロールが不十分であると、全身の血管に障害を起こす、いわゆる**慢性合併症**を併発します。この二つの合併症に限定してお話します。

2. 自己免疫疾患の合併症

1型糖尿病はおもに自己免疫によって起こるため、他の臓器（甲状腺、胃壁、副腎、脳下垂体など）に対する**自己抗体**が陽性になることが多く、これらの臓器に特異的な自己免疫疾患も合併しやすいといわれています。

1型糖尿病の約12%に自己免疫疾患を合併しており、日本人では、自己免疫による**甲状腺疾患**である**橋本病**や**バセドー病**の合併の頻度が、約11%と最も高く、他の自己免疫疾患の合併はきわめて少ないことが知られています。

甲状腺疾患を合併する1型糖尿病では、**GAD抗体**価が高く、長期間GAD抗体が血液中に認められます。甲状腺疾患が先行して発症する場合がありますが、1型糖尿病が先行する場合があります。甲状腺は膵臓と同じようにホルモンを分泌する臓器です。甲状腺ホルモンの分泌が

低下する橋本病を合併し、甲状腺機能が低下すると、倦怠感などの症状があらわれます。また、甲状腺ホルモンを過剰に分泌するバセドー病を合併すると、「食べても、食べても」体重減少をきたし、糖代謝は悪化します。持続する倦怠感、体重減少や血糖コントロールの悪化を認めた場合には、インスリン不足と考えず、甲状腺自己抗体や甲状腺ホルモンを検査してみることも重要です。

3. 高血糖に起因する慢性合併症

長期に血糖コントロールが不良である場合、全身の血管の壁が障害を受けることとなります。

糖尿病に特徴的なのは、細い血管の壁を障害する**細小血管合併症**です。いわゆる三大合併症といわれるもので、眼、腎臓、神経が障害を受け、それぞれ**糖尿病網膜症**、**糖尿病腎症**、**糖尿病神経障害**といわれています。いずれも、早期は症状を認めません。糖尿病になってからの期間が長期に及ぶと合併する確率は高くなります。

糖尿病網膜症で年間約4,000人が失明しており、現在、成人になって失明する原因の第2位となっています。網膜症を発症・進展させないために、内科的には、血糖、血圧、脂質の管理が大切です。

網膜症は、進行度により正常、単純網膜症、増殖前網膜症、増殖網膜症の大きく4段階に分類されます。網膜は眼底に

自己抗体

第1章1. (p10) 参照。

橋本病

自己免疫の関与により起こる甲状腺疾患の一つ。自分自身の細胞や組織を抗原とする抗体（自己抗体）が、甲状腺細胞を攻撃することにより、一部に甲状腺機能低下が起こる。甲状腺は大きくなり、女性に多い。

バセドー病

自己免疫の関与により起こる甲状腺疾患の一つ。自分自身の細胞や組織を抗原とする抗体（自己抗体）が甲状腺を刺激し、甲状腺ホルモンの過剰産生がおき、甲状腺機能が高くなり、甲状腺は大きくなる。脈が速くなり、眼球突出、体重減少等を認め、女性に多い。

GAD抗体

第2章4. (p42) 参照。

網膜光凝固療法

網膜のむくみをとったり、新生血管の予防・治療目的で、網膜へのレーザー照射により、病変部を熱凝固させる治療法。

硝子体手術

レーザー治療で網膜症の進展抑制困難な場合や、硝子体出血、網膜剥離などに対する治療法。眼の中の血液や、増殖組織を除去したり、剥離した網膜を戻したりする。

抗VEGF療法

新生血管の造成にかかわる血管内皮新生因子(VEGF)に対する薬物を硝子体に注射し、新生血管を消退させる治療法。

黄斑凝固療法

黄斑部へのレーザー治療法。

TA注射

黄斑部のむくみを軽減する目的で、硝子体内へステロイドであるTA(トリアムシノロンアセトニド)を注射する治療法。

タンパク制限食

通常の糖尿病食(これは誰が食べても健康にいい食事と思ってもらっていいもので、理想食)では標準体重1kgあたり1日1.0~1.2gのタンパク質をとるように指導しますが、タンパク制限食では、0.6~0.8gに制限します。しかし、1型糖尿病で普通食を食べていたとすると、平均的な日本人は、理想食で推奨されるタンパク質の2~3倍は食べているため、食事療法はかなり厳しいものになります。例えば標準体重50kgの人は、1日のタンパク摂取量は50~60gが理想ですが、タンパク制限「0.8g/体重1kg」でも40gしか食べられなくなります。

ある薄い神経の膜で、物を見るために重要な役割がありますが、糖尿病網膜症では、網膜の血管が障害を受けて、網膜組織が壊れていきます。網膜の血管に閉塞(血液の流れが止まること)や虚血(血液の流れが悪くなること)などがみられるようになる増殖前網膜症の状態まで進行すると、眼科医による治療を始めなければなりません。放置しておく、閉塞した血管の血流を補い、低酸素を改善させようと、もろい血管が造成(新生血管)され、新生血管は眼球の硝子体の中に伸びていきます。新生血管は、突貫工事で作られた欠陥住宅のようなもので、出血しやすく(硝子体出血)、出血すると膜(増殖組織)ができ、膜は周囲の組織を引っ張り、網膜をけん引します。網膜が剥離(網膜剥離)したり、新生血管により眼圧が上昇(新生血管緑内障)したりすると、視力障害をきたします。また網膜の中心にあり、見るために最も重要な黄斑部にむくみや、虚血、変性(糖尿病黄斑症)がくると、視力が低下します。

現在、網膜症の病態に応じた治療法がほぼ確立されていますが、**網膜光凝固療法(レーザー治療)、硝子体手術、抗VEGF療法、黄斑凝固療法、TA注射**などは、タイミングよく治療をおこなわなければ十分な効果が望めません。

糖尿病腎症は、1998年より透析導入疾患の第1位となり、年間約15,000人が糖尿病腎症のために透析導入となっています。そのため、糖尿病合併症対策では腎症の早期診断がきわめて重要と考えられ、**尿中微量アルブミン**(正常値30~299 mg/gCr)の測定が必須です。尿中に微量アルブミンが正常範囲を超えて検出されるようになり、早期腎症と診断された場合、厳格な血糖管理(HbA1c 6.5%未満)、血圧管理(収縮期血圧130mmHg未満、拡張期血圧80mmHg未満)が必要

となります。タンパク尿が持続的に認められるようになると食事は**タンパク制限食**となり、食事療法がとて難しくなります。また、過激な運動は好ましくなく、妊娠・出産も難しくなります。持続的タンパク尿の時期も、尿タンパクがたくさん認められない限り、何の症状もありませんから、状態を軽く考えがちで、日頃からタンパク過剰の食事をしていると、腎障害の進行は早くなります。

糖尿病神経障害は、無症状から、「ジンジンする」とか、「足の裏になにか貼りついた感じ」などの異常な感覚を認めるようになり、進行に伴ってしだいに感覚が鈍くなってきます。そして、感覚神経だけでなく、自律神経、運動神経のすべてに障害をきたすようになります。自律神経障害が進展すると、低血糖時の症状が出なくなったり(無自覚性低血糖)、胸の痛みもなく心筋梗塞を起こしたり、排尿障害、起立時のめまいや血圧低下なども出現します。また、消化管の運動・機能に障害を起こすと、吐き気、便秘、下痢などの消化器症状だけでなく、食物の吸収が遅れ、血糖上昇とインスリン効果発現時間に差が出るため、血糖コントロールは難しくなります。糖尿病神経障害には、厳格な血糖コントロールが何よりも有効な治療法です。

慢性合併症は無自覚のうちに発症・進展するため、定期的に検査を実施することが必要であり、慢性合併症をいかに進展させないかは、QOL(生活の質)を落とさないためにも、非常に重要なことといえます。

現在^{いま}を^ま考える

— 1型糖尿病の現在可能な対処法・治療法

現在確立している、あるいはもうすぐ利用できる
新しい対処法・治療法について紹介します。

1. カーボカウント 川村 智行・橋本 友美 20
2. インスリンポンプ療法 川村 智行・橋本 友美 25
3. 持続血糖モニター (CGM) 西村 理明 30
4. 膵臓移植 剣持 敬 37

カーボカウント

川村 智行 橋本 友美

川村 智行

(かわむらともゆき)

大阪市立大学大学院医学
研究科発達小児医学講師

1991年 大阪市立大学大学院医学研究科卒業後、カナダのジュリアマックファーレン糖尿病研究所リサーチフェロー、大阪市立大学大学院発達小児医学教室助手を経て、2007年より現職。CSII療法は10年以上、カーボカウントは8年前から患者さんの治療に導入している。

* * *

運動が好きなのですが、最近は忙しくてまったくできません。運動に関して気力・体力ともに衰えを感じているこの頃です。

橋本 友美

(はしもとともみ)

大阪市立大学大学院医学
研究科

2002年 大阪市立大学医学部卒業。大阪市立十三市民病院勤務を経て、大阪市立大学大学院医学研究科入学。現在、発達小児医学糖尿病グループにて診療、研究をおこなっている。

* * *

2歳になる娘がおり、診療と育児の両立に奮闘中です。休日には娘と一緒に近くの公園に行ったり、コンテナガーデニングを楽しんだりしています。

DCCT

1980年代前半から90年代前半にかけ、北米でおこなわれた1,000人以上の1型糖尿病を対象にした大規模臨床研究。

1型糖尿病の治療の基本は、インスリンを適切に補充することです。

私たち患者は、毎日の暮らしの中でインスリンの適切な量を判断することが求められます。その中でも食事に必要なインスリン量を、正確に見極めることは簡単ではありません。それを上手にサポートしてくれる考え方が「カーボカウント」です。カーボカウントを正しく理解し、インスリンの補充を適切におこなえるよう、川村先生、橋本先生に解説していただきました。

1. はじめに

カーボカウントは、糖尿病における食事療法の一つです。食物の中で最も急激な血糖上昇をきたすのが**炭水化物**です。このことから、**食事中的炭水化物量を計算して糖尿病の食事管理**に利用しようという考え方がカーボカウントです。

1980年代前半から90年代前半にかけ、北米で**DCCT**という1,000人以上の1型糖尿病の患者さんを対象にした大規模臨床研究がおこなわれました。このとき、従来の2回注射法よりも頻回注射法のほうが血糖コントロールを改善し、長期合併症の発生も抑えられるという結果が報告されました¹⁾。

このDCCT試験においても、カーボカウントは食事療法として利用されており、その有用性が認識されています。現在、米国においては1型糖尿病患者さんにも2型糖尿病患者さんにもカーボカウントは利用されています。

また、2000年よりイギリスでおこなわれた**DAFNE study**という研究では、自由な食事をしながらカーボカウントにしたがったインスリン注射を指導した群と、指導を受けなかった対照群とに分け、指導開始時点から6カ月間、両群の比較をおこないました。すると、カーボカウントを指導した群では、明らかにHbA1cは改善し、また体重はカーボカウントの実践前後で大きな違いを認めなかったことが報告されています²⁾。

さらに、日本人1型糖尿病患者さんにもカーボカウントは利用可能であることをわれわれは報告しています³⁾。日本でも2001年より超速効型インスリン製剤が、2003年からは持効型インスリン製剤が発売され、basal-bolus療法（基礎-追加療法）が広がりつつあります。超速効型インスリン製剤の食前追加注入の効果は食後3～4時間までにあらわれ、それはちょうど炭水化物が血糖を上昇させる時間と同じであることがわかっています。

そのため、食前の超速効型インスリン製剤を打つ量はカーボカウントで計算しやすく、日本でもカーボカウントの重要性が注目されてきました。ただし、カーボカウントを始めるにあたって理解しておくべきことがあります。それは、カーボカウントの考え方は、「いくら食べてもよい」ということを示しているのではないということです。カーボカウントは、食品選択の幅を広げ、糖尿病患者さんのQOL（生活の質）を向上させるための手段の一つとして存在するのです。

カーボカウントでは、炭水化物量の単位を「**カーボ**」と呼びます。われわれは、炭水化物10gを1カーボと呼ぶことを推奨しています。以下、「**1カーボ=炭水化物10g**」のことと考えてください。

2. カーボカウントの考え方

1) 食品交換表との違い

カーボカウントは、摂取カロリーを基準に計算する食品交換表とは違い、**炭水化物量だけに注目**します。したがって、炭水化物をあまり含まない食品については、原則的には計算する必要はありません。ですから食品交換表よりも計算は簡単で、食事の内容のバリエーションを広げることができます。とくに1型糖尿病患者さんで食事前に速効型や超速効型インスリン製剤を使っておられる場合は、カーボカウントを使うとどんな食事でもインスリン量を計算できるというメリットがあります。自由な食生活を楽しむことができるわけです。

しかし、前述のように栄養バランスや体重管理という面では食品交換表はすぐれたものです。したがって、食品交換表をうまく使っておられる方は、そのまま食品交換表を継続使用されることをお勧めしています。また、食品交換表を使いながら、カーボカウントを応用することも可能です。その場合、気をつけていただきたいことは、食品交換表に記載されている炭水化物量は、その食品が含まれている「表」の平均値をあらわしているのです。そのままカーボカウントには使用できないということです。

たとえば、食品交換表では、表1の1単位（80 kcal）の平均炭水化物量は18gとなっています。つまり、3単位食べると $18g \times 3 = 54g$ の炭水化物量となります。しかし、実際には、表1の食パンの場合は、3単位で42gの炭水化物しか含んでいません。このようにカーボカウントによりインスリン量を決める場合には、食品交換表での「表」ごとの平均炭水化物量は使用しないほうがよいこととなります。

2) 食事の中のカーボ量

カーボカウントを継続していくためには、どの食品に炭水化物が多く含まれているのか、摂取しようとしている食品に炭水化物がどれだけ含まれているかを知る必要があります。

炭水化物が多く含まれる食品には、主食となる穀類（パン、ごはん、麺類など）をはじめとして、果物、いも類、一部の野菜（かぼちゃ、とうもろこし、グリーンピース等）、牛乳・乳製品、調味料（砂糖、みりん、はちみつ、ジャム）、お菓子、アルコールがあげられます。

一方、炭水化物がほとんど含まれない食品としては、肉類、魚介類、卵類、豆類、油類、野菜類、カロリーゼロや糖質ゼロの食品があります。

表①におもな食品中のカーボ量を示します⁴⁾。食品中のカーボ量を知るには、**フラッシュカード**⁵⁾の利用のほか、市販の食品に添付されている栄養成分表

DAFNE study

ドイツのデュッセルドルフの患者指導法を取り入れたイギリスの研究。自由な食生活でもカーボカウントでインスリン量を調整する方法を外来で5日間かけて指導することで血糖コントロールが改善することが示された。

フラッシュカード

川村先生のグループが、カーボ量の読み取りを患者に練習させるために作成したカード。

表に食事や食材の写真があり、その裏にカーボ量を書いてあるカードで、カードをめくりながら写真とカーボ量を交互に確認することをくり返すと、自然にその食事や食材のカーボ量を覚えることができる。

表① おもな食品中のカーボ量

品目	量	炭水化物 (g)	カーボ
ごはん			
ごはん	茶碗150g	55.7	5.5
	丼230g	85.4	8.5
	カレー用300g	111.4	11
おにぎり	120g	47.3	4.5
ご飯もの			
赤飯	250g	51.1	5
親子丼	飯250g	97.6	10
かつ丼	飯250g	108.6	11
ちらしずし	飯250g	104.8	10.5
にぎり寿司	2貫	16	1.5
カレーライス	飯300g	138.1	14
麺			
きつねうどん	1人分	56.3	5.5
ミートソースパグチー	1人前	73.3	7.5
しょうゆラーメン	1人前	69.9	7
パン			
食パン	6枚切り1枚	28	3
ロールパン	30g	14.6	1.5

(フードラベル)を利用することもできます。また、インターネットで栄養成分表示を公表している食品企業がありますので、ウェブサイトから情報を得ることもできます。ただし、栄養成分表を使用する際には、表示されている内容の単位がさまざまであることに注意する必要があります。食品により、「100gあたり」の内容を示していることもあれば、「1袋あたり」、「100mLあたり」のこともあるからです。また、炭水化物量についての記載方法が統一されていないことにも注意が必要で、「炭水化物量」と表示されていることもあれば、「糖質量」と表示されていることもあります。炭水化物には「糖質」と「食物繊維」が含まれるので食物繊維が多く含まれる食品の場合、とくに繊維の多い野菜はその量を炭水化物量から差し引いて考える必要があります。ただ、一般的には一食分に含まれる食物繊維は数g程度のことが多いので、記載されている炭水化物量をそのままカーボ量としてもよいでしょう。

一般的な食事では、ご飯や麺類、パンのカーボ量が大半を占めますので、それら主食のカーボ量を正確に読み取ることが大切です。副食のカーボ量は具材を細かく分析する必要はなく、揚げ物の衣があるか、調理法、イモ類が入っているかななどを考慮して大まかに見積もるだけで十分です。**一般的な日本食の場合、副食の合計は2～3カーボにおさまることが多いです。**見かけからの大まかなカーボ量の読み取りの練習に前述のフラッシュカードは有用です。

3. カーボカウントの実践方法

1) 2つの係数を使って計算する

カーボカウントによりインスリン量を決める場合、食事のためのインスリン

と、血糖値を補正するためのインスリンを分けて考えます。このとき、2つの係数を使用します。

①インスリン/カーボ比 (グラム/インスリン比)

食事のためのインスリンは食事の炭水化物量に比例します。食事のためのインスリンを求めるときに使用するのが、**インスリン/カーボ比**です。**1カーボの炭水化物に対して必要な超速効型インスリンの量**を示す係数のことを指します⁶⁾。

また、**グラム/インスリン比** (Carb Ratio) といって**1単位の超速効型インスリン製剤に対応する炭水化物量のグラム数**を示す係数を用いる場合もあります⁷⁾。われわれは、ペン型インスリンを使用する場合や自分で計算してインスリン量を決定する場合は計算のしやすいインスリン/カーボ比を、ポンプ療法でカーボカウント自動計算機能 (ボラスウィザード) を使う場合はグラム/インスリン比を用いています。

②インスリン効果値

血糖値を補正するためには、**インスリン効果値**という係数を用いて計算します。インスリン効果値とは、**1単位の超速効型インスリン製剤で低下する血糖値**を示す係数です⁶⁾。

実際、食事を摂る際には、インスリン/カーボ比 (またはグラム/インスリン比) を利用して計算した**食事に対するインスリン量**を決めます。そして食前血糖値が高かった場合には、**血糖値を補正するために必要なインスリン量**をインスリン効果値から計算して、**その合計を投与**します。具体的な計算方法を図①に示します。

2) 自分の係数を大まかに知る

1800ルールと500ルール

患者さんのインスリン/カーボ比やインスリン効果値が一体いくらなのかは、実際にはインスリンを打ってみながら決めていく必要があります。しかし、カーボカウントを導入する際にはその目安が必要になります。その目安として、一日総インスリン量からインスリン/カーボ比とインスリン効果値を算出する計算式があります。それが、**1800ルール**、**500ルール** (50ルール) です^{4) 6)}。

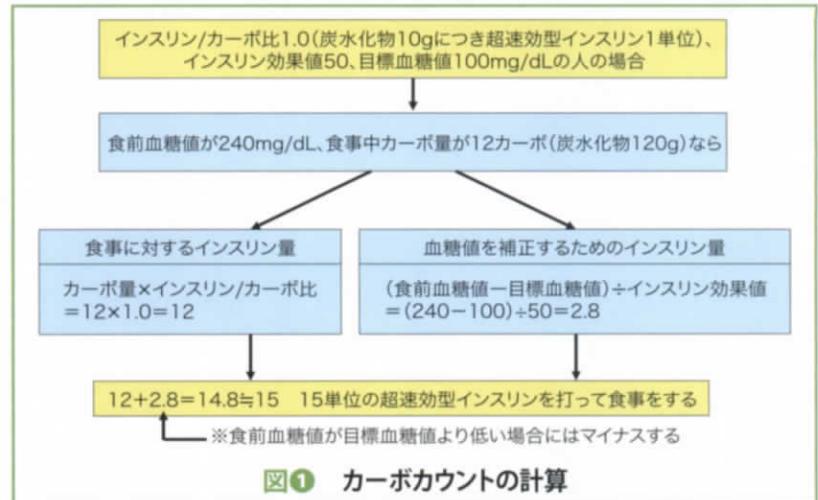
図2にそれぞれの計算方法を示します。先ほども述べましたが、このルールから算出される値はあくまで目安であり、実際にはインスリン注射をおこないながら調整する必要があります。では、どのようにしたら実際に調整できるのでしょうか。その方法をつぎにお示しします。

3) 自分の係数を調整する

①実際の食事摂取から

インスリン/カーボ比を算出

ある食事を摂って食前の血糖値と食後の血糖値がほぼ同じであった場合、そのときの食事の炭水化物量に対して注射したインスリン量が合っていたということになります。たとえば、食前血糖値が120mg/dLで超速効型インスリン製剤を8単位注射し、10カーボの食事を摂ったとします。そして、食後3～4時間後に食前の120mg/dL程度に戻っていたとしたら、その人は10カーボでインスリン8単位が必要であったということになります。すなわち、1カーボあたりインスリン0.8単位となるので、インスリン/カーボ比は0.8となります。注意する点としては、この方法の場合、食事のカーボ量



グラム/インスリン比を知るための——500ルール

$500 \div 1 \text{ 日総インスリン量}$
= 1単位の超速効型インスリンに対する炭水化物のグラム数

インスリン/カーボ比を知るための——50ルール

$1 \text{ 日総インスリン量} \div 50$
= 1カーボあたりに必要な超速効型インスリン量
※グラム/インスリン比 × インスリン/カーボ比 = 10

インスリン効果値を知るための——1800ルール

$1800 \div 1 \text{ 日総インスリン量}$
= 1単位の超速効性インスリンで低下する血糖値

図2 1800ルール、500ルール、50ルール

がわかっている食事を摂取する必要があります。

②実際のインスリン投与から

インスリン効果値を算出

インスリン効果値は、食事摂取やインスリン投与の影響がないように、食事やインスリン投与から3時間以上経過したときの血糖値と、補正インスリンを投与した3時間後の血糖値から調べます。たとえば、正午にインスリン注射をして食事をした後、16時に血糖値が220mg/dLだったとします。その際に超速効型インスリン製剤3単位を注射してみたときの19時の血糖値が100mg/dLだった場合、3単位で120mg/dL血糖値が低下したので、インスリン効果値は(120 ÷ 3 =) 40と計算できます。注意する点としては、この

インスリン/カーボ比1.2、インスリン効果値40の人が、食前血糖値180mg/dLでした。
 米飯150g、さんま1匹、ほうれん草のおひたし1皿、みかん1個を食べます。
 目標血糖値100mg/dLにしたい場合、超速効型インスリンを何単位打てばよいでしょうか。

食事のカーボ量
 米飯150g・・・5.5カーボ
 さんま1匹・・・0カーボ
 ほうれん草のおひたし1皿・・・0.5カーボ
 みかん1個・・・1カーボ
 合計7カーボ

食事に対するインスリン量
 $7(\text{カーボ}) \times 1.2 = 8.4(\text{単位})$

補正のためのインスリン量
 $(180 - 100) \div 40 = 2(\text{単位})$

よって、
 必要な超速効型インスリンの単位は
 $8.4 + 2 = 10.4(\text{単位})$ となります。

図3 カーボカウントの実際の例

方法はその時間帯での基礎インスリン量が適正かどうか等、**他の要因により影響を受ける**ことを理解しておく必要があることです。

4) カーボカウントを始めるためには

ルールなどあれこれと計算して頭を悩ませていると、なかなかカーボカウントを始められません。ですから、1日総インスリン量30単位以上の方の場合は、インスリン/カーボ比1.0、インスリン効果値50でうまくいく方が多いので、まずこれで開始してみるのがよいと考えます。これで開始してみて、食後3～4時間の血糖値が高くなるようならば、インスリン/カーボ比を0.1ずつ上げ、インスリン効果値を10ずつ下げます。血糖値が低くなるなら、その逆というようにします。このように、まず値を決めて始めてみて、血糖値を見ながら、徐々にこれらの値を変更していくことがカーボカウントを自分のものにできる秘訣だと考えます。1日総インスリン量30単位未満の方の場合には、インスリン/カーボ比0.5、インスリン効果値100で始めてみてください。幼児の場合は、インスリン/カーボ比0.3、インスリン効果値200で始めてみるとよいでしょう。

さらに、一日のうちの時間帯や季節、

運動量、月経周期等からインスリンの効きやすさを考慮して、これらの値を調整していけるようになれば、さらに良好な血糖コントロールが得られることとなります。

図3に実際の例を示しました。これを参考にあなたも一度カーボカウントをやってみませんか。まずは、フードラベルに炭水化物量の記載してある食品を使って試してみてください。そうすれば血糖管理がうまくいくことをわかっていただけると思います。

参考文献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1999
- 2) DAFNE Study Group: Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 325:746, 2002
- 3) 広瀬正和: 日本人小児1型糖尿病患者におけるカーボカウント法の有用性の検討. *糖尿病* 50: 731-738, 2007
- 4) 大阪市立大学医学研究科発達小児医学教室編: かんたんカーボカウント～豊かな食生活のために～第2版, 医薬ジャーナル社, 2009
- 5) 大阪市立大学医学研究科発達小児医学教室編: かんたんカーボフラッシュカード, 医薬ジャーナル社, 2006
- 6) Hope W, Karmen K: ADA Complete Guide To Carb Counting. Alexandria, American Diabetes Association, 2004
- 7) 川村智行, 広瀬正和: インスリンポンプ療法マニュアル, 小林哲朗・難波義光編, 南江堂, 2009

インスリンポンプ療法

川村 智行 橋本 友美

インスリンポンプが開発されてから、はや50年近く経ちました。インスリンポンプも改良を重ね、すでに欧米では次世代型ポンプとして、持続血糖モニター (CGM) システムとリンクして、血糖値の変動に合わせてインスリン量を調整できるものも現われているといえます。しかし、インスリンポンプの有用性がうたわれていながら、日本国内でポンプを使っている患者さんの数はそれほど多くありません。それは一体なぜなのでしょう。

ここでは、インスリンポンプの説明と合わせて、日本でインスリンポンプが普及しない原因も考えます。

1. はじめに

インスリンポンプの歴史は1960年代初めまでさかのぼります。ロサンゼルスのカディッシュ博士 (Dr. Arnold Kadish) がそのアイデアを最初にいただいた人物といわれています。

その後、さまざまな医学者により研究がなされ、1979年に英国のピックアップ博士 (Dr. Pickup) が初めてインスリンポンプの使用について報告しました。現在では、全世界の1型、2型糖尿病の患者さん60万人以上にインスリンポンプは利用されています。

1型糖尿病を対象におこなわれた大規模臨床研究**DCCT**によって、インスリンポンプによるCSII療法や頻回注射法による厳格な血糖コントロールが、合併症予防にすぐれていることが示されました。その後、超速効型インスリン製剤の発売、ポンプデバイス (器械) の改良が重ねられ、年々インスリンポンプは使用しやすくなり、世界的にCSII療法の普及が進んでいます。

2. インスリンポンプとは

1) 特徴

CSII療法は、ポンプによりインスリンの基礎分泌 (basal) を**自動**で持続的に注入し、またそれぞれの食事の前に追加

注入 (bolus) をポンプから**手動**でおこなう方法です。そのため、現在のインスリン補充療法のなかで最も生理的なインスリン分泌に近似した治療を可能にしています。

インスリン製剤としては、通常、超速効型インスリン製剤を用います。これを食事直前に注入することで、食後高血糖を抑えることができます。

また、頻回注射法と同じくCSII療法は**basal-bolus療法 (基礎-追加療法)**でおこなわれます。CSII療法でも炭水化物量に応じて追加インスリン量を調整する**カーボカウント**を使用することができます。とくに、メドトロニック・ミニメド社のParadigm 712は、血糖値と炭水化物量を入力すれば、あらかじめ入力した設定にしたがって追加インスリン量を自動計算してくれるポーラスウィザード (bolus wizard) という機能が備わっているので、これを用いれば、カーボカウントを簡単に利用することができます。

CSII療法を使用するメリットは、大きく3つあります。

一つ目は、あらかじめ基礎インスリンの注入をプログラム設定することができ、さまざまな状況に対応できることです。たとえば、基礎インスリンは0.05単位/時間、あるいは0.10単位/時間きざみで設定することができ、それを30分おきに変更することができます。その他、

DCCT

第2章1. (p20) 参照。

CSII療法

インスリン持続皮下注入のこと。Continuous Subcutaneous Insulin Infusionの頭文字をとってCSII療法といわれている。

カーボカウント

第2章1. (p20 ~ 24) 参照。

ケトアシドーシス

絶対的なインスリン不足により、血液中から細胞へ供給されるべき糖が移動できなくなり、細胞はエネルギー不足に陥る。その不足を補うために、からだは脂肪を消費するが、その際にケトン体という物質が出てくる。ケトン体は弱酸性であるため、ケトン体が徐々にたまってくると、血液は酸性に傾き、食欲不振、嘔吐、倦怠感といった症状が出る。これをケトアシドーシスという。
第1章1. (p9) 参照。

日々変化する運動パターンに応じて基礎インスリンに3つのパターンが設定できます。また、一時的に運動量が増減する場合には、その時間だけ基礎インスリン量を増減することもできるようになっています。

二つ目は、痛みを伴う留置針などの注入回路の交換は3～4日に1回で済むようになったことです。頻回注射法に比べ追加インスリンの投与が、痛みを伴わずにおこなえることは大きなメリットといえます。

三つ目は、食事回数が頻回になる場合でも、簡単なボタン操作のみでそれに対応して追加注入できる点があげられます。

それ以外にも、追加インスリン投与の最小単位は0.1単位から可能で、ペン型インスリン注射より厳密なインスリン量の調整ができることもあげられます。さらに、年少児の場合、昼食時に保護者がポンプのボタンを押せないような場合でも、昼食時に基礎インスリン量を増やすよう設定しておくことで追加インスリン

の代わりとすることができるという利点もあります。

一方、欠点としてまずあげられるのは、注入回路のトラブルです。回路トラブルでインスリンが注入されていないにもかかわらず、すぐにはアラームが鳴らないことがあり、処置が遅れると**ケトアシドーシス**を引き起こす危険性があります。また、つねに携帯しなければならぬ不便さや刺入部の感染、テープかぶれ等がデメリットとしてあげられます。

2) 現在、日本で使用できる

インスリンポンプと注入セット

2010年1月現在、日本で使用できるCSIIポンプは3種類あります。ニプロ(NIPRO)社のSP-3HQ、トップ(TOP)社のTOP-8100、メドトロニック・ミニメド(Medtronic Minimed)社のParadigm 712です。

表①に3機種の特徴を示しました。TOP-8100とParadigm 712は、1日の時間帯ごとに基礎インスリン注入量を設定できる機能が付いています。

表① 日本で使えるインスリンポンプ (2010年1月現在)

製品名 (メーカー)	SP-3HQ (ニプロ社)	TOP-8100 (トップ社)	Paradigm 712 (メドトロニック・ミニメド社)
			
基礎インスリン	0.1単位/時間ごとの調整 (プログラム不可)	0.1単位/時間ごとの調整 (プログラム可能)	0.05単位/時間ごとの調整 (プログラム可能、3パターン設定可能) 一時基礎注入可能(TEMP BASAL)
追加インスリン	1単位ごと	1単位ごと	0.1単位ごと ・デュアルウェーブボラス ・スクエアウェーブボラス ・ボラススイザード (カーボカウントによりボラス量を自動計算)
注入回路	・翼状針	・翼状針 ・留置針(斜め方向)	・翼状針 ・留置針 水平方向(シルエット) 垂直方向(クイックセット6mm、9mm)



3種類のうちMedtronic Minimed社のParadigm 712は、追加インスリンを0.1単位刻みで調整できる等、機能がさらに改善されています。以下、Medtronic Minimed社のParadigm 712を中心に解説します。

3) 回路の種類 (図1、図2)

以前のCSII療法に用いる注入回路では、皮下への注入部位には**翼状針型**の皮下注入針が用いられていたため、針そのものが皮下に残り、交換は毎日必要でした。翼状針は穿刺痛もあり、激しい運動には向いていません。

しかし最近では、**留置針型**の注入回路が開発され、穿刺後にはすぐに針を抜くことができ、皮下にはやわらかいテフロンチューブだけが留置されるような形状になりました。その結果、一回の交換で数日間の留置ができ、装着したままある程度の運動もできるようになりました。

また、新しい回路では、入浴時や激しい運動時には、一時的に回路の途中で容易にポンプの着脱ができるようになりました。この留置針型の回路が使用できるようになったことで、CSII療法中の患者のクオリティ・オブ・ライフ (QOL: 生活の質) は大幅に改善したといえるでしょう。

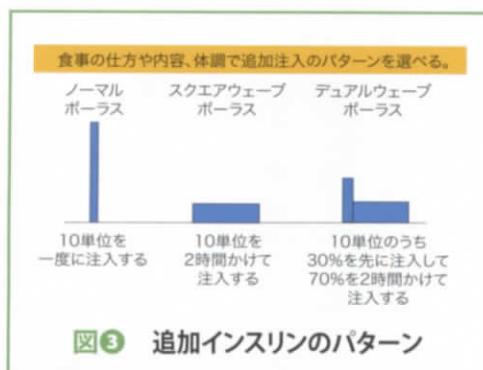
留置針型の回路には、皮下に垂直に穿刺するタイプ (クイックセット) と、斜めに穿刺するタイプ (シルエット) があります。長さもさまざまなものがあります。皮下脂肪の厚さなどに応じて、それぞれの患者さんに合ったものを選択することができます。

4) CSII療法の実際^{1)~3)}

CSII療法のインスリンには、大きく分けて、**基礎インスリン**と**追加インスリン**があります。基礎インスリンは終日注入する必要のあるインスリンですが、必要な量には個人差があり、時間帯によっても変化します。

必要な基礎インスリン量とは、食事をせず、追加インスリンも投与しないときに血糖値が一定になる量です。これに留意して、血糖値を適宜測定しながら、基礎インスリン量を決定していきます。

つぎに追加インスリンですが、追加インスリンは、食事を摂るときと、高血糖を補正するときが必要となります。食事の際に必要なインスリン量は、おもに食事時の炭水化物量で決定されるので、第2章1に述べたカーボカウントの考え方をCSII療法にも利用することができます。Medtronic Minimed社のParadigm 712には、追加インスリンの投与法が3



種類あります。

基本的には追加インスリンは、ボタン操作直後、一気に数秒から数分かけて注入されます（ノーマルボーラス）が、Paradigm 712にはこの「ノーマルボーラス」に加えて、「スクエアウェーブボーラス」と「デュアルウェーブボーラス」という投与法が備わっており、食事内容や食事スタイルに合わせて3つのボーラスパターンを使い分けることができます（図3）。

5) 世界のインスリンポンプ (図4)

日本で使用可能なParadigm 712も高機能ではありますが、欧米ではすでに次世代のポンプが使われています。

世界にポンプメーカーは他に数社あり、各社しのぎを削って高機能、高性能かつ利便性の高いポンプの開発、販売に力を入れています。

Paradigm 712にない機能をもつポンプとして、カーボカウントに必要な食品中の炭水化物量をウェブからダウンロードさせて、実際の追加インスリンの計算に参照できるポンプがあります。

また、持続血糖モニター（CGM）システムから電波でデータが通信でき、ポンプにリンクして血糖値の変動を確認しながらインスリン量の調整ができるポンプなども多数あります。

それ以外にも、インスレット社のOmniPodという使い捨てのポンプは、ポンプ本体に皮下穿刺機能があり、注入回路のチューブが不要なため、ポンプ本体を皮膚に接着するだけでCSII療法ができるという画期的な機能をもっています。

3. CSII療法導入にあたっての課題 —医療コスト

これまでご紹介したようにCSII療法はさまざまな利点を有しており、使いたいと患者さんが希望すれば、いつでも全国のどこでも使用できるような状況になることが望めます。しかし、なぜ今日、CSII療法は日本で普及しないのでしょうか。

この問題を考えるうえで、医療コストの問題を無視することはできません。そこには、CSII療法の医療コストが、頻回



注射法にくらべて明らかに高いという事実があります。

日本の現状では、インスリンポンプ加算1,500点（15,000円）を用いてレンタル契約をおこなう医療機関が増えています。つまり、ポンプと注入回路等の消耗品の購入は在宅医療をサポートしている業者がおこない、医療機関はそれに対して業者にレンタル費を支払うというシステムになっています。こうすることで1台40万～50万円もする高価なポンプを購入しなければならない医療機関の負担を軽減することができます。

また、インスリンポンプを使用すると保険料が3割負担の患者さんの場合、患者さんの医療費は頻回注射法よりも1ヵ月あたり約4,500円（15,000円の3割）の負担増となります。

一方、医療機関がレンタル業者に支払うレンタル費は1ヵ月に約22,000円です。そして、医療機関がおもにインスリンポンプに当てている費用は保険請求額のうち、在宅自己注射指導管理料の820点（8,200円）とインスリンポンプ加算の1,500点（15,000円）であり、医

療機関は一月に23,200円を保険請求できることとなります。したがって、医療機関側からすると、利益はレンタル費22,000円との差額である千数百円のみとなってしまいますため、患者さんには毎月受診していただかなければ、経営上採算が合わなくなってしまうのです。

このように医療コストの面において、個人開業医や中小医療機関ではCSII療法を導入するメリットがきわめて低いのです。これが、日本においてCSIIが広まらない大きな要因となっています。

参考文献

- 1) Walsh J, Roberts R, Bailey T *et al*: Using Insulin, Everything You Need for Success With Insulin. Torrey Pines Press, 2003
- 2) Walsh J, Roberts R: Pumping Insulin: Everything You Need for Success With an Insulin Pump. San Diego: Torrey Pines Press, 2000
- 3) 川村智行, 広瀬正和: インスリンポンプ療法マニュアル, 小林哲朗・難波義光編, 南江堂, 2009, pp.133-148

西村 理明

(にしむらりめい)

東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科講師

1991年、東京慈恵会医科大学卒業。2000年7月～現在、Adjunct Assistant Professor, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh。2006年8月より現職。

専門領域：疫学、1型糖尿病。

* * *

最近が多忙で、ほとんど自由な時間がないのですが、日本各地を旅行して、その風土や文化、さらには古い建築物に触れることを楽しみにしています。

持続血糖モニター(CGM)は、絶え間なく変化する血糖値をより詳細に把握する手段として世界中で使われています。最近、日本でもようやくCGM機器が承認されました。西村先生には、血糖自己測定器とCGMでは何が違うのか、CGMによって得られたデータを利用してインスリンポンプ(CSII療法)を導入し、これまでよりも簡便に良好な血糖コントロールを達成できた例についてわかりやすく解説していただきました。

1. CGMとは何か

1) CGMの必要性

CGMとはContinuous Glucose Monitoringの略で、通常**持続血糖モニター**と訳されています。

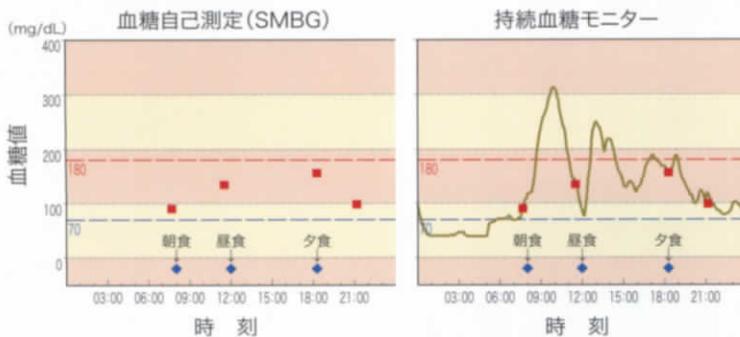
糖尿病患者さんが現在、時々刻々と変化する血糖値を把握する手段として世界中で最もよく使用しているのが、**血糖自己測定器** (Self Monitoring of Blood Glucose: **SMBG**) です。わが国でSMBGは、基本的に1型糖尿病を含むインスリン治療中の糖尿病患者さんが使用しており、保険適用となっています。

通常SMBGによる血糖測定は1日に2～4回おこなわれています。しかし、血糖変動が激しい場合は、SMBGの値から1日の血糖変動の実態を十分にとらえられないことがあります。その一例をお示しします。

図①に1型糖尿病の患者さんの血糖値を示します。この患者さんはインスリンを1日5回注射 (**基礎インスリン**としてノボリンN®: 朝4単位、就寝前7単位、**追加インスリン**としてノボラピッド®: 朝食前9単位、昼食前3単位、夕食前9単位) する強化インスリン療法によってもHbA1cが改善せず入院されました。この方が1日4回施行したSMBGの値を見ると(図①左)、一見、比較的良好に血糖がコントロールされているようにみえます。しかし、CGMを使用して実際の血糖値の推移をとらえると、1日4回おこなったSMBGの値からは、まったく予想できない、激しい血糖変動が存在することがわかりました(図①右)¹⁾。

夜間の無自覚の低血糖にはじまり、朝食後には顕著な高血糖となり、昼食前は100mg/dLまで急降下し、昼食後は再び高血糖となっていたことがCGMをおこなうことで明らかになりました。この場合、CGMをおこなわなければ、このような激しい血糖変動を把握できなかった可能性があります。

CGMにより連続して血糖値をモニターすることが可能になれば、詳細な血糖変動を患者自身と主治医がともに把握することができるようになります。とくに、血糖変動の問題点が明らかになれば、その問題点を解決すべく、より適切な治療法を選択することが可能となります。さらに治療の変更の効果についても、的確に評価することができるようになります。



図① 1日4回の血糖自己測定の数値と持続血糖モニターの結果

(参考文献1)より引用)

2) CGMの原理

欧米ではCGM機器は、おもに1型糖尿病の方を対象に、日常的に臨床で使用されています。具体的な測定方法としては、まず、専用の穿刺具により皮下にセンサーを挿入します。挿入されたセンサーにはGOD（グルコース・オキシダーゼ）という酵素が含まれており、この酵素を皮下の間質液中の糖と反応させて、電気信号に変換することで連続測定をおこなう仕組みです。現時点では、すべての機器でSMBGの値を入力することによる補正が必要とされています。この補正をおこなうことで測定値の精度は、日常臨床でほぼ問題なく使用できるレベルに達しています。血糖値70～270mg/dLの範囲においては、静脈血で測定した血糖値と非常によく相関することが報告されています²⁾。

安全性に関しては、穿刺部の発赤、かぶれ、感染等以外には、大きな問題は報告されていません。

3) CGMの現時点における問題点

現時点では、欧米の3社、メドトロニック (Medtronic) 社、デックスコム (DexCom) 社、アボット (Abbott) 社からCGM機器が販売されています。

いずれのCGMも静脈の血液で測定した血糖値と比較すると、約5～15分程度のずれが生じることが報告されています。さらに、低血糖域の測定精度があまり良好ではなく、とくに低血糖からの回復時の追従性が遅れるという問題があることが報告されています。しかし近年開発された機器では、追従性が改善しています^{3) 4)} (図2)。

今後、新しい機器が開発されるにつれ、この静脈血の血糖値との乖離の問題は解決されていくでしょう。

さらに、最近の機器ではSMBGの値を入力して補正する回数も減少してきており、将来的には補正自体がなくなることが期待されます。

2. 日本におけるCGM機器の現状

CGM機器は、わが国ではつい最近まで承認されておらず、複雑な個人輸入の手続きを経て、少数の医療機関がこのCGM機器を個人輸入し、それぞれの医療機関における倫理委員会の許可を得て使用していました。そのため、CGMを使用可能な医療機関は、機器ならびに消耗品の輸入を自前でおこなってきたので、その恩恵を受けられる人の数も非常に限られていました。

この状況を打破すべく、学会、患者団体、機器メーカー等が、関係各省庁への働きかけをくり返しおこなってきました。念願かなって、2009年10月末にようやく日本でもCGMが承認されました。しかし、保険適用に関しては、現在のところ決定はなされていません。

日本に個人輸入されており、かつ最近承認された機器は、CGMS® System Gold™ (メドトロニック社：図3、以下CGMS) です。CGMSのおもな構成部

CGM機器

CGM機器が実際に測定しているのは間質液中の糖濃度であり、正確には血糖値（血液中の糖濃度）ではない。

しかし、CGM機器の測定値はSMBGの値にしたがって補正されるので、ここでは、CGM機器による測定値も血糖値とする。

間質液

体内の細胞の間にある液体成分。血液により運ばれた物質は毛細血管壁を介して間質液へと拡散した後、間質液から組織の細胞へと拡散する。

細胞へ糖類、アミノ酸などの栄養素を運ぶとともに老廃物を運び去っている。

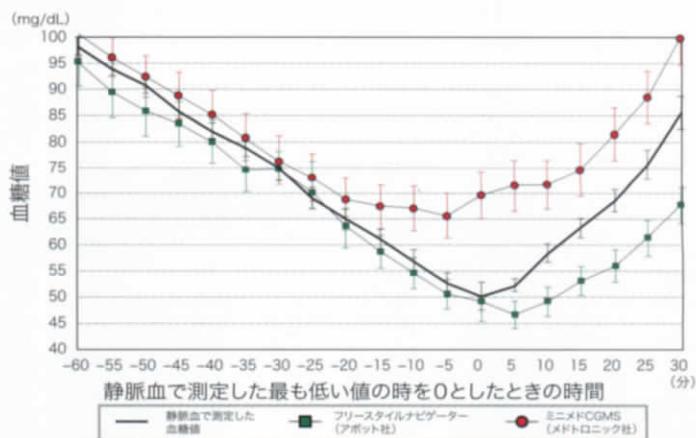


図2 低血糖時における2種類のCGM機器で測定した値と血糖値との関係 (参考文献4) より引用)

品は3つあり、血糖を測るためのセンサー、センサーから読み取られたデータの記録機器、両者を接続する専用のワイヤー（信号電線）からなります。

CGMSは10秒ごとに測定をおこない、その5分ごとの平均値を記録するため、1日288回の測定値が記録されます。したがって、血糖の日内変動を把握するには十分な情報を得ることができます。

3. CGM機器はどのように利用するのか

1) 基礎インスリンを変更した例

まず最初にお示しするのは、CGMで血糖を観察し、基礎インスリンの種類を変更して血糖コントロールが改善した例です。

65歳男性の1型糖尿病の患者さんです。基礎インスリンとして中間型インスリンのノボリンN®を朝10単位、眠前7単位、追加インスリンとして超速効型インスリンのヒューマログ®を朝食前8単位、昼食前6単位、夕食前8単位の1日合計5回の自己注射をおこなうというインスリン頻回注射法をおこなっています。

しかし、血糖コントロールが安定しないため、CGM目的で入院となりました。入院時のHbA1c値は6.6%でした。中間型インスリンの2回投与では、とくに夜間の血糖を制御しきれず、**図4**の上段に示すように、夜間にお盆状の血糖変動（**図4**上段の赤ならびに矢印で示した部分、深夜に向けて低下し、その後明け方に向けて上昇）がみられます。これは中間型インスリンの薬物動態がそのまま血糖変動にあらわれていると判断されます。

そこで、持効型溶解インスリンのレベミル®に切り替え、約1ヵ月後に再度入院していただいたときのCGMの結果が**図4**の下段です。CGMの結果をみるとレベミル®では夜間の血糖値が100mg/dL前後に平坦にコントロールされているのが一目瞭然です（**図4**下段の矢印で示した部分）。このように、CGMは治療法の変更が有効であったか否かを判断する際に、きわめて有用な情報を提供してくれます。

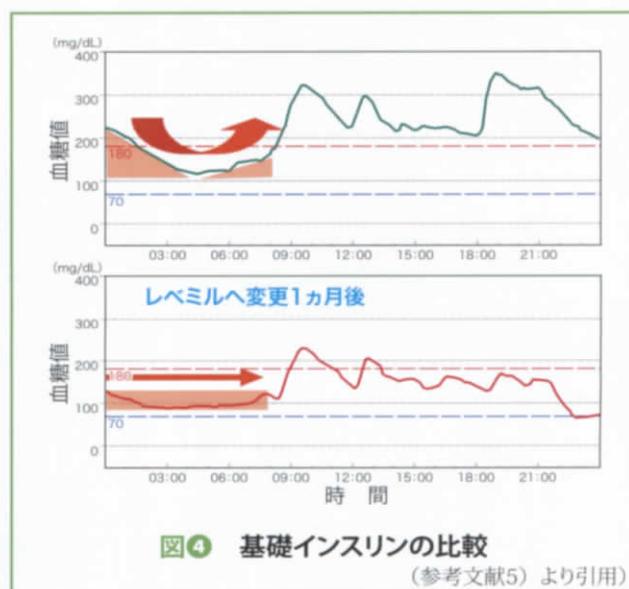
2) CSII療法の理想的な設定をおこなった例

つぎに、CGM測定データを用いることで、きわめて短期間に適切なCSII療法の基礎インスリン注入パターンを決定で

CSII

インスリンポンプを用いたインスリン持続皮下注入のこと。Continuous Subcutaneous Insulin Infusionの略称。

第2章2. (p25~29) 参照。



きた36歳、1型糖尿病の女性の患者さんを紹介します。

この方は、HbA1c6%台を達成していましたが、SMBGによりモニターされた血糖変動がきわめて激しく、CSIIを導入したいという本人の希望もあり入院となりました。

CSII導入前に、CGMを3日間おこないました。CGM測定データからインスリン頻回注射時の血糖変動を把握し、その血糖変動パターンに応じてCSIIによる基礎インスリン注入量のプログラムを決定しました。

入院直後の強化インスリン療法（基礎インスリン：ノボリンN® 朝17単位 眠前3単位、追加インスリン：ヒューマログ® 朝食前3単位 昼食前7単位 夕食前10単位）施行時のCGMの結果を表1A,Bに示します。夜間の低血糖、朝食後の著しい高血糖、夕食前の低血糖、夕食後に再び著しい高血糖がおきているこ

とがわかります。2日目（表1B）に着目すると、朝の6時から著しい血糖上昇がみられること、夜の21時から血糖が低下し、夜間に低血糖を起こしていることが明らかです。

このデータにもとづき、3日目午後からCSIIを導入しました（表1C）。インスリン総投与量は40単位でしたが、低血糖が頻発しているため、その60%に減量し（一般に80%ぐらいとされていますが、低血糖を避けるためあえて少ない量としました）、ヒューマログ®24単位を基礎インスリンと追加インスリンに12単位ずつ等量に振り分けることを基本としました。したがって、追加インスリンは12単位を3分割し各食前4単位としましたが、表1Bで夕食前に低血糖気味になっていることから、昼食前は3単位としました。また、基礎インスリン注入量も12単位を24時間で割ると、1時間0.5単位となりますが、朝の6時から著

表1 CGMを用いた効果的なCSII導入（1）

	A ポンプ導入2日前	B ポンプ導入1日前	C ポンプ導入日	D ポンプ導入2日目
基礎インスリン 朝 (自己注射)	ノボリン®N17	ノボリン®N17	ノボリン®N17	—
眠前	ノボリン®N 3	ノボリン®N 3	—	—
基礎インスリン 0:00-5:00 (ポンプ導入)	—	—	—	—
5:00-21:00	—	—	ヒューマログ® 0.5単位/時	ヒューマログ® 0.5単位/時
21:00-0:00	—	—	ヒューマログ® 0.4単位/時	ヒューマログ® 0.4単位/時
追加インスリン 朝食前	ヒューマログ® 3	ヒューマログ® 3	ヒューマログ® 3	ヒューマログ® 4
昼食前	ヒューマログ® 7	ヒューマログ® 7	ヒューマログ® 7	ヒューマログ® 3
夕食前	ヒューマログ® 10	ヒューマログ® 10	ヒューマログ® 4	ヒューマログ® 4
平均血糖値(mg/dL)		159		
SD		90		

(参考文献6) より改変引用)

標準偏差(SD)

ばらつきの指標。値が小さいほどばらつきが少ないことを示す。

しい血糖上昇(表①B,C入院後2,3日目の矢印の部分以降)がみられること、夜の21時から血糖が低下し、夜間に低血糖を起こしていることから、21時から朝の5時までを0.4単位/時間と最初から減量して、基礎インスリンのプログラムを設定しました。この設定が非常に効果的でした。

CGMのデータを見ながら、CSII導入2~4日目(表①D~F)で、基礎ならびに追加インスリンを調節しました。最終的に、基礎インスリン注入量を5時から21時はヒューマログ®0.7単位/時間、それ以外の時間帯を0.4単位/時間とし、追加インスリンとしてヒューマログ®を毎食前4単位としたところ、表①Gに示すように、少々低血糖気味ではありますが、きわめて良好な血糖コントロールを達成することができました。この方はCSII導入後6日目に退院しました。

血糖変動の指標を見てみると、CSII導

入前の入院2日目における24時間の平均血糖値±標準偏差(SD)は、159±90 mg/dLで、血糖変動がきわめて激しいことを示していますが、退院前日には93±31 mg/dLと、平均血糖値は約60mg/dLも低下し、血糖変動の指標であるSDも約3分の1になっています(表①B,G)。この指標から見てもCSIIはきわめて効果的であったことがわかります。

4. さらに改良が進むCGM機器

1) リアルタイムCGM機器

現在、3社(メドトロニック社、デックスコム社、アボット社)から欧米で販売されているCGM機器(表②)は、われわれが使用しているCGMの次世代機器です。これらの機器は、データの記録機器の画面に現在の測定値が表示されるため、リアルタイムCGMとよばれています。

表① CGMを用いた効果的なCSII導入(2)

	E ポンプ導入3日目	F ポンプ導入4日目	G ポンプ導入5日目	H ポンプ導入6日目
基礎インスリン (自己注射)	朝 眠前	—	—	—
基礎インスリン (ポンプ導入)	0:00-5:00 5:00-21:00 21:00-0:00	ヒューマログ® 0.4単位/時 ヒューマログ® 0.6単位/時 ヒューマログ® 0.4単位/時	ヒューマログ® 0.4単位/時 ヒューマログ® 0.6単位/時 ヒューマログ® 0.5単位/時	ヒューマログ® 0.4単位/時 ヒューマログ® 0.7単位/時 ヒューマログ® 0.4単位/時
追加インスリン	朝食前(8時頃) 昼食前(12時頃) 夕食前(18時頃)	ヒューマログ® 5 ヒューマログ® 4 ヒューマログ® 4	ヒューマログ® 5 ヒューマログ® 4 ヒューマログ® 4	ヒューマログ® 4 ヒューマログ® 4 ヒューマログ® 4
平均血糖値(mg/dL)			93	
SD			31	

(参考文献6)より改変引用)

さらに、これらの機器では、センサーとデータの記録機器が、電波で交信するためワイヤーが存在せず、使い勝手は格段に向上しています(表2)。さらに、これらの機器は関数を用いて血糖変動から血糖値を予測し、設定した値以下になりそうなら低血糖予測アラームを、逆に高値になりそうなら高血糖予測アラームを鳴らす機能があるので、血糖コントロールを改善する潜在能力がきわめて高いといえます。実際、これらの機器を導入することにより25歳以上の1型糖尿病の方において低血糖を増やすことなく、HbA1c値を改善したことが報告されています⁷⁾。

ところが現在、これらの機器が使用している電波帯は、わが国のアマチュア無線の電波帯もしくは、携帯電話の電波帯と同一です。したがって、これらの機器を日本に個人輸入したとしても、残念ながら電波法に抵触するため使用するこ

とはできません。早急にこの問題が解決され、わが国でも最新式のリアルタイムCGM機器が使用できる日がくることを期待したいと思います。このリアルタイムCGM機器が使えるようになれば、わが国における糖尿病の血糖コントロールは新時代に突入することになるでしょう。

2) CGMと連動した 最新のCSII機器について

近年、低血糖が生命予後に関連することが、大規模臨床研究により明確に示されました。この結果を受けて、今まで以上に、低血糖とその予防に注意が喚起されるようになってきています。

最近、リアルタイムCGMと連動して、低血糖時にインスリン注入が自動的に停止する画期的なCSII機器(インスリンポンプ)であるParadigm® Veo™(図5)が、Medtronic社よりヨーロッパで販売開始となりました。すでに、欧米ではリアルタ

センサーの有効期間

センサーはGODという酵素で測定をおこなっているため、酵素がはたらかなくなると測定できなくなる。そのためセンサーの有効期間は、すなわち酵素の有効期間となる。

2) p31参照。

表2 現在、海外で臨床使用可能なリアルタイムCGM機器

	FreeStyle Navigator® Continuous Glucose Monitoring System	Guardian® REAL-Time Continuous Glucose Monitoring System	Seven™ System
			
会社	アボット社	メドトロニック社	デックス コム社
使用可能な国	ヨーロッパ(EU)、アメリカ	アメリカ	アメリカ
センサーの初期化時間	10時間	2時間	2時間
測定間隔	1分ごと	5分ごと	5分ごと
センサーの有効期間	5日間	3日間	7日間
低血糖・高血糖アラーム 設定	可能	可能	可能
SMBG機器	内蔵	なし	なし
ホームページ	http://www.abbottdiabetescare.com/	http://www.minimed.com/	http://www.dexcom.com/

(参考文献8)より引用)

イムCGMの測定結果がCSII機器の画面に表示されるものが登場しています。しかし、今回登場してきたCSII機器は、CGMの測定結果が低血糖時のインスリン注入停止に連動している点から、このCSII機器のもつ低血糖予防のポテンシャルは計り知れません。

このCSII機器には低血糖予知アラームならびに、低血糖アラームが装備されており、この2段階のアラームに患者が反応しない場合、基礎インスリンの注入が2時間自動的に停止します。

高血糖に対しては、高血糖予知アラーム、高血糖アラーム、ならびにインスリン注入量に関する情報提供（インスリンを追加打ちするべきか、追加せず待つべきか等）で対応します。

前述した電波帯の問題もあり、このCSII機器は当分の間、わが国では使用できないと思われます。しかしながら、このポンプを必要としている患者さんは日本にも相当数存在すると思われ、使用する

る電波帯の変更等により、この機器が1日も早くわが国でも使用できるよう早急な対応をメーカーにお願いしたいと思えます。

参考文献

- 1) 西村理明: 持続血糖モニター. *Diabetes J* 36: 35-38, 2008
- 2) Boyne MS et al: Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* 52: 2790-2794, 2003
- 3) Cheyne EH et al: Performance of a continuous glucose monitoring system during controlled hypoglycaemia in healthy volunteers. *Diabetes Technol Ther* 4: 607-613, 2002
- 4) Wolpert HA: Use of continuous glucose monitoring in the detection and prevention of hypoglycemia. *J Diabetes Science Technology* 1: 146-150, 2007
- 5) 西村理明: CGM 持続血糖モニターが切り開く世界. 医薬ジャーナル社, 2009
- 6) Nishimura R: Determination of an effective basal insulin infusion rate for the induction of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CsII) in type 1 diabetic patients. *INFUSYSTEMS ASIA* 4(2), 2009
- 7) Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW et al: Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 359:1464-1476, 2008
- 8) Horner B et al: Continuous Glucose Monitoring, The Third Era of Diabetes Management. *Practical Diabetology* 3: 30-42, 2007



図5 Paradigm® Veo™

画面表示は低血糖でインスリン注入が停止したことを示している。

(<http://www.medtronic-diabetes.co.uk/product-information/paradigm-veo/index.html> より転載)

2009年11月現在、膵臓移植は日本国内で60例おこなわれています。この移植治療はすでに保険医療ですと申しあげたら、皆さんは驚かれるのではないのでしょうか。今回は移植治療の分野で最先端をいく剣持先生に、現在の膵臓移植についてご紹介いただきました。私たち患者も日々の病気の管理とともに、もう少し先の治療について考えてみましょう。膵臓移植について、適応条件、手術法、治療成績、かかえる問題などについて、具体的に教えていただきます。

1. 膵臓移植

膵臓移植とは、腎臓移植や肝臓移植などと同じ臓器移植の一つです。体内でほとんどインスリン分泌のみられない1型糖尿病患者さんにおこなわれ、インスリン分泌能の回復、インスリン注射からの解放、血糖値の安定化、糖尿病合併症の進行が抑えられる、などが期待されます。

膵臓移植は1966年に世界で初めて実施され、現在までに世界で約30,000例が実施されており、確立した医療技術となっています。日本でも、2009年11月末現在、60例の脳死膵臓移植が実施され、すでに保険医療となっています。また、生体膵臓移植もすでに私たちの国立病院機構千葉東病院（以下、当院）を中心に、日本で18例おこなわれています。ここでは、膵臓移植の**適応・種類・方法・成績**等について、当院の経験を含め概説します。

2. 膵臓移植の適応と種類

膵臓移植は、インスリン注射のみでは血糖値の変動が激しく、内科的治療での管理が困難な1型糖尿病の患者さんが**適応**となります。また、糖尿病腎症のために透析療法が必要な場合には、膵・腎同時移植が実施されます。膵臓移植の種類は**表①**に示すように、ドナー別の分類により、亡くなられた方からの臓器提供に

表① 膵臓移植の種類

1. ドナー別の分類
 - ・脳死膵臓移植
 - ・心停止膵臓移植
 - ・生体膵臓移植
2. 腎移植との関係による分類（カテゴリー）
 - ・膵・腎同時移植（SPK）
 - ・腎臓移植後膵臓移植（PAK）
 - ・膵臓単独移植（PTA）

よる脳死・心停止膵臓移植と、親族などの健康な人からの臓器提供による生体膵臓移植とに分けられます。

また患者さんの病状によって、膵・腎同時移植、腎臓移植後膵臓移植、膵臓単独移植の種類があります。現在、世界・日本国内いずれにおいても、膵臓移植例の80%以上が膵・腎同時移植です。膵臓移植の適応基準は、**表②**（次ページ）を参照してください。

3. 膵臓移植を受けるには

脳死・心停止膵臓移植を受けるためには、適応判定を受け、日本臓器移植ネットワークに登録し、待機する必要があります。糖尿病主治医が適応判定申請書（膵臓移植中央調整委員会に請求：<http://www.ptccc.jp/>）を作成し、膵臓移植中央調整委員会に提出します。この申請書は、患者さんの居住地を担当する**膵臓移植地域適応検討委員会**に送られ、

剣持 敬

（けんもち たかし）

国立病院機構千葉東病院
臨床研究センター長

1958年生まれ。1983年千葉大学医学部卒業後、千葉大学第2外科入局、米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)留学。千葉大学第2外科助手、千葉大学大学院先端応用外科学講師を経て、2005年より現職。現在までに、生体膵臓移植を15例、膵島移植7例をおこなっている。

* * *

趣味は、JAZZです。聴くことはもちろんですが、国内のプロジャズメンとの交流もあり、アマチュアですがギターも演奏していました。休日はあまりありませんが、子どもとのキャッチボールは最高のホリデーです。

適応

検査や治療法などの医療行為について、妥当性があること。移植の適応といった場合、十分な効果が期待され、実施条件が満たされているという意味。

膵臓移植地域適応検討委員会

移植ネットワークの7つのブロック（北海道、東北、関東・甲信越、東海・北陸、近畿、中国・四国、九州・沖縄地区）のそれぞれにおかれた委員会。日本糖尿病学会により選出された2名の専門医、日本腎臓学会選出の2名の専門医によって構成される。

移植希望者の移植適応性について内科系の立場より検討します。地域適応検討委員会により「適応あり」と判断されると、脳死・心停止臓器移植実施認定施設（表③）を受診後、日本臓器移植ネットワークに登録されます。現在、脳死・心停止臓器移植の認定施設は16施設です。

生体臓器移植を受ける場合は、**ドナー、レシピエント**の適応を厳格に評価

表③ 脳死・心停止臓器移植実施認定施設 (2010年1月現在)

- ・北海道大学病院
- ・東北大学病院
- ・公立大学法人福島県立医科大学附属病院
- ・東京女子医科大学病院
- ・東京医科大学八王子医療センター
- ・国立病院機構千葉東病院
- ・新潟大学医学部総合病院
- ・名古屋第二赤十字病院
- ・京都府立医科大学附属病院
- ・大阪大学医学部附属病院
- ・神戸大学医学部附属病院
- ・奈良県立医科大学附属病院
- ・広島大学病院
- ・九州大学病院
- ・藤田保健衛生大学病院
- ・香川大学医学部附属病院

したうえで実施されます。直接、実施施設への問い合わせが必要です。2010年1月現在、日本で生体臓器移植の実績があるのは、**千葉東病院**15例、新潟大学病院2例、藤田保健衛生大学2例、大阪大学病院1例です。

4. 臓器移植の方法

1) 手術法

脳死・心停止臓器移植、生体臓器移植ともに全身麻酔でおこなう大きな手術です。手術を受ける前に、心肺機能が正常であること、癌がないこと、感染症の症状がないことなど全身状態のチェックが必要です。また、糖尿病では網膜症の症状がないことも手術適応の必須条件です。移植後にはステロイドなどの免疫抑制薬を使用するため、網膜症の悪化をきたしやすいのです。

生体臓器移植の場合は予定手術であるため、このような術前検査をおこなう時間が十分に取れますが、脳死・心停止臓器移植の場合にはドナーが出現してか

ドナー、レシピエント

臓器を提供する者をドナーといい、臓器を移植される患者さんをレシピエントという。

国立病院機構千葉東病院

臓器移植、臓器移植についての問い合わせ先：千葉東病院移植情報センター。

〒260-8712

千葉県千葉市中央区

仁戸名町673

TEL 043-261-5171

<http://www.hosp.go.jp/~chibae2/ishoku.htm>

表② 臓器移植の適応基準 (移植関係学会合同委員会 臓器移植特別委員会 1998年4月20日)

1. 対象

臓器移植の対象は、以下の(1)、(2)のいずれかに該当する者であり、かつ、該当者が居住する地域の適応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に十分配慮する必要がある。

(1) 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腎臓両臓器の移植が望ましいもの。患者はすでに腎臓移植を受けていてもよいし、腎臓移植と同時に臓器移植を受けるものでもよい。

(2) IDDM患者で、糖尿病学会認定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きわ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得る。

2. 年齢

年齢は原則として60才以下が望ましい。

3. 合併症または併存症による制限

(1) 糖尿病性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。

(2) 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。

(3) 悪性腫瘍：悪性腫瘍の治療終了後少なくとも5年経過し、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。

(4) 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。

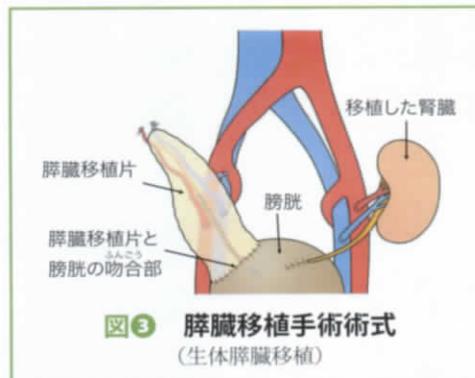
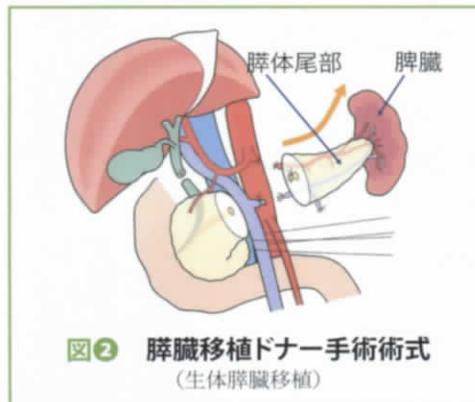
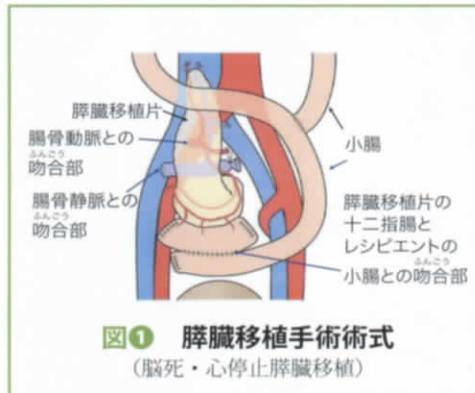
ら、レシピエント選択と移植手術までに時間的余裕がなく緊急手術となるため、移植待機中に移植実施施設と連絡を取り、日常から体調管理、定期検査による合併症評価をおこなっておくことが重要です。

脳死・心停止膵臓移植では、ドナーより摘出（取り出すこと）された膵臓全体と十二指腸の一部がレシピエントの腹腔内に移植されます（図①）。膵臓移植片の動脈と静脈はレシピエントの腸骨動脈、静脈のそれぞれに血管吻合（血管同士をつなぎあわせること）され、膵臓移植片の十二指腸をレシピエントの小腸に吻合し、消化液である膵液は腸管内に流れるようにします。膵・腎同時移植の場合には、腎臓は反対側の腹腔内または腹腔外に移植されます。生体膵臓移植の場合にはドナーから膵臓の半分（膵体尾部）および脾臓を摘出します（図②）。膵・腎同時移植の場合には片方の腎臓も同時に摘出します。当院では現在、腹腔鏡を用いたドナー（臓器提供者）の手術をおこなっており、上腹部の真ん中に7～8cm程度切開することで対応可能です。当院の生体膵臓移植手術は膵体尾部移植片を右側の骨盤腔、腎臓（膵・腎同時移植の場合）を左側の骨盤腔にお腹を開けずに移植します。膵臓と膀胱を吻合して、膵液は膀胱内に流れるようにします（図③）。手術時間は、生体膵・腎同時移植ドナー手術で6～8時間、生体膵・腎同時移植のレシピエント手術で8～12時間と大手術になります。

2) 移植後管理法

A. 生体膵臓移植ドナー

ドナー（臓器提供者）は、通常の膵臓切除手術、腎臓摘出手術に準じて術後管理がおこなわれます。術後6日間絶食となり、感染予防のための抗生物質、膵



炎予防のためのガベキサートメシル酸塩を持続投与します。術後2～4週間で退院が可能です。退院後も外科、糖尿病内科、腎臓内科外来で定期的に膵臓・腎臓の機能をチェックし、あわせて血圧コントロール、栄養指導などをおこなっています。

B. 膵臓移植レシピエント

膵臓移植後には、移植された臓器の拒絶反応を防ぐため、終生（一生）免疫抑制薬を服用する必要があります。当院

ABO不適合

血液型の異なるドナー、レシピエントの組み合わせのこと。ただし、レシピエントがAB型の場合はドナーがいかなる血液型でも適合となり、ドナーがO型の場合はレシピエントがいかなる血液型でも適合となる。

2重ろ過プラスマフェレーシス

血漿分離ろ過器を用いて、血漿と血漿以外とを分離し、二重ろ過法、血漿吸着などにより有害物質を除去する治療法。

ABO不適合間の移植では血液中の抗A抗体、抗B抗体の除去を目的としておこなう。

パワードブラー超音波検査

通常の超音波検査にくらべ、より微細な血流を描出できる検査法。

移植された臓器と腎臓の血流が非侵襲的に検査でき、血栓の予防につながる。

での生体臓器移植後の免疫抑制療法を表④に示しておきます。原則として生体臓器移植に準じておこなっており、タクロリムスまたはシクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾン、バシリキシマブの4剤の免疫抑制薬を併用して治療をおこなっています。**ABO不適合**（血液型不適合）移植の場合は、移植2週間前にリツキシマブ静脈内投与、3回の**2重ろ過プラスマフェレーシス**、移植前日に血漿交換をおこないます。

血栓予防のための抗凝固療法として移植後10日間へパリンを1日10,000単位持続投与し、以後バイアスピリン100mg/日投与します。膵炎を予防するため、移植後7日間、膵液分泌を抑えるガベキサートメシル酸塩を600mg/日持続投与、オクトレオチドを100μg/日皮

下投与します。また感染予防として、抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬を7～10日間静脈内投与します。移植後は血糖値を100mg/dL台前半に維持するようにインスリンを静脈内投与しますが、食事開始後は血糖値に応じて皮下注射をおこないます。多くは移植直後～3週間程度でインスリン不要となります。術後は1週間バイオクリーンルームで管理し、以後、通常個室管理となります。移植後の移植した臓器・膵臓の血流のモニタリング（観察）は**パワードブラー超音波検査**にて経時的におこない、血栓のないことを確認しています。膵機能は血糖値、血中C-ペプチド値、尿中アミラーゼ値の推移で経過観察します。移植後1週間で食事を開始し、移植後1～2ヵ月後に退院が可能となります。

表④ 生体臓器移植の免疫抑制法（国立病院機構千葉東病院外科）

ABO血液型一致または適合				
移植前(5日間)	タクロリムス	0.15mg/kg p.o		
	またはシクロスポリン	8mg/kg p.o.		
移植手術中	メチルプレドニゾン	500mg i.v.(血流再開時)		
移植後	①ステロイド	プレドニゾン	50mg/日 i.v.(1～3日)	
			40mg/日 p.o.(4～6日)	
			30mg/日 p.o.(7～9日)	
			20mg/日 p.o.(9～15日)	
			10mg/日(16～27日)	
			5mg/日(28日～)	
		②カルシニューリンインヒビター	タクロリムス	0.05mg/kg i.v.(0～6日)
				0.15mg/kg p.o.(7日～)
			シクロスポリン	2.5mg/kg/日 i.v.(0～6日)
				6～8mg/kg/日 p.o.(7日～)
		(血中濃度により投与量を調節する)		
	③ミコフェノール酸モフェチル	1.5g p.o.(1日～)		
	④バシリキシマブ	20mg i.v.(0,4日)		

ABO血液型不適合(既存抗体DSA陽性も準ずる)			
移植前	ミコフェノール酸モフェチル	1.0g p.o.(28日間)	
	タクロリムス	0.15mg/kg p.o.(10日間)	
	プレドニゾン	10mg p.o.(10日間)	
	抗体除去処置	リツキシマブ	200mg/日i.v.(14日前)
		2重ろ過プラスマフェレーシス(DFPP)	(-6,-4,-2日)
		血漿交換	(-1日)
移植手術中	メチルプレドニゾン	500mg i.v.(血流再開時)	
移植後	ABO血液型一致または適合と同じ		

※p.o.は経口投与、i.v.は静脈注射による投与を表わす。
※以上のプロトコールは副作用により変更しうる。

5. 膵臓移植の成績

1) 脳死・心停止膵臓移植

2000年以降、2009年11月までに62例の膵臓移植（脳死膵臓移植：60例、心停止膵臓移植：2例）がおこなわれています。62例のうち50例（80.6%）が膵・腎同時移植でした。

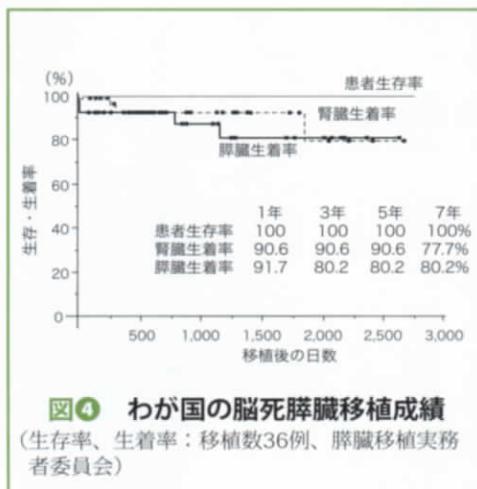
わが国の膵臓移植ドナーは、高齢、脳血管障害が死因、昇圧薬（血圧を上げる薬）を使用、心停止後など比較的条件の悪いドナーが多いことが特徴です。わが国では、膵臓移植実施にあたり、移植実施施設+膵臓移植実務者委員会の多施設間の協力体制（ナショナルチーム体制）でおこなっており、移植成績の向上と安定化に寄与しています。

62例の膵臓移植後に手術死亡例はありませんでしたが、移植後急性期に血栓症で5例が移植膵摘出手術を余儀なくされました。また1例が移植後2年目で腸閉塞に伴って移植片十二指腸穿孔、汎発性腹膜炎を併発し、移植膵摘出手術をおこないました。ほかの例はいずれもインスリン離脱に成功し良好に経過しました。移植した腎臓は3例が透析再導入、1例が腎臓の二次移植を受けていますが、ほかは全例生着しています。36例までの脳死膵臓移植の成績は、図4のように、患者生存率、膵臓、腎臓の生着率ともに好成績を示しています。

5年生着率は腎臓が90.6%、膵臓が80.2%と良好です。この成績は、条件の悪いドナーが多いわが国の背景を考慮すると、欧米の膵臓移植の成績をも凌駕するすばらしい成績といえます。

2) 生体膵臓移植

当院では2004年4月から2009年8月までに14例の生体膵臓移植を実施しま



した。うち生体膵・腎同時移植12例（85.7%）の成績について説明します（表5）。レシピエントは全例、低血糖発作の頻発する1型糖尿病腎不全患者さんであり、平均インスリン治療歴は22.3年でした。

多くの患者さんが、インスリンが枯渇し、血糖コントロール不良で腎不全に至った症例であり、日常生活が困難で、精神的に不安定でした。ドナーは、平均57.8歳、レシピエントとの関係は、父親3名、弟1名、母親8名で、健康で、膵内分泌機能、腎機能が正常かつ良好で肥満がなく、当院の生体膵臓移植ドナー適応基準を満たした症例でした。院内適応検討委員会、倫理委員会での承認を得て、移植を実施しました。

ドナーの移植後の経過は良好で、全例膵液瘻や糖尿病発症などの合併症はみられず、術後2～4週間で退院し、社会復帰しています。しかし1例に、術後6ヵ月で膵仮性のう胞を認め、内視鏡的にドレーナージ治療（のう胞内腔の液を吸い出す治療）を実施し、再発はみられていません。レシピエントは移植直後より全例透析から離脱し、インスリンも12例中11例で移植後1ヵ月以内に不要となりました（図5）。

1例で、明らかな血栓はみられないも

膵臓移植実務者委員会

移植実施施設では、各施設のスタッフと協力して移植をおこなうことで移植手術を全施設の共通の経験とし、移植の質を保持・向上させ、移植手術の公開性を保つこととした。このために移植施設で移植手術の中心になる若手医師を構成員とする「膵臓移植実務者委員会」をつくり、この膵臓移植実務者委員による「支援チーム」が各移植手術に参画する形をとっている。

汎発性腹膜炎

腹膜とは腹腔内をおおう膜で、正常な腹腔内は無菌状態になっている。この腹膜に細菌感染や物理的・化学的刺激によって炎症が起こるものを腹膜炎という。そのうち、腹膜全体に炎症が広がる急性汎発性腹膜炎はとくに生命にかかわる重症の状態に陥る可能性があり、医学的処置が求められる。

膵液瘻

膵切除後に膵液が腹腔内に漏れ、体外に漏出するもの。

膵仮性のう胞

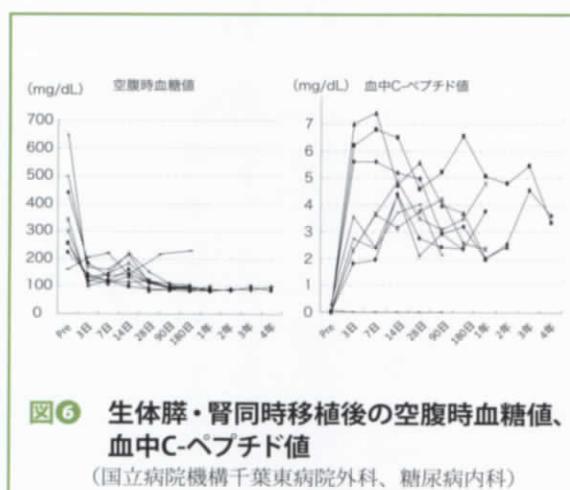
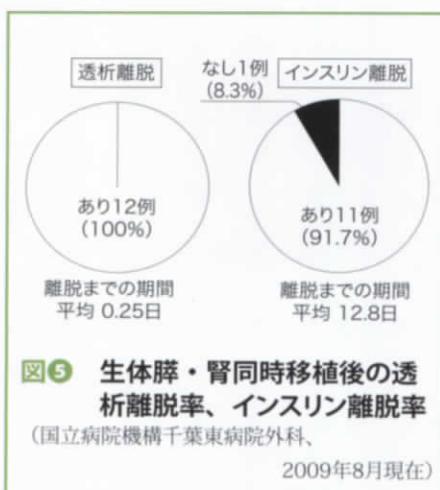
膵臓の中、もしくはその周囲にできた袋（のう胞）のことを膵のう胞というが、その内、のう胞の内腔に上皮がなく結合組織性被膜で覆われているものを膵仮性のう胞という。急性膵炎、慢性膵炎、腹部外傷などに付随してみられることが多い。

表⑤ 生体膵・腎同時移植症例

(2004年4月～2009年8月 国立病院機構千葉東病院外科)

レシビエント		ドナー	
症例数	12例	症例数	12例
年齢	25～40歳(32.8±4.38歳)	年齢	28～66歳(57.8±10.1歳)
性	男性4名、女性8名	性・レシビエントとの関係	男性4名(父親3、弟1) 女性8名(母親)
原疾患	1型糖尿病腎不全	血液型	一致8名、不適合4名
インスリン治療歴	16～30年(22.3±4.8年)	75g-OGTT	正常型
インスリン投与量	16～40単位(38.8±15.4単位)	IV-GTT(ΔCPR:0-5min.)	6.86±1.71ng/mL/5分
透析歴	0(透析未導入)～50月 (18.9±19.6月)	HbA1c	5.07±0.31%
血中Cペプチド値	<0.03ng/mL	BodyMassIndex	22.8±1.80
M値	66.5±15.0	クレアチニンクリアランス	105.4±8.77mL/分
		糸球体濾過量	114±23.7mL/分

M値とは：血糖値の変動を示す指標、75g-OGTT：75g経口ブドウ糖負荷試験のことで、血糖値を下げる能力（インスリンの分泌量）をみる。IV-GTT：経静脈的ブドウ糖負荷試験のことで、75g-OGTTと同じく血糖値を下げる能力（インスリンの分泌量）をみる。HbA1c：グリコヘモグロビンともいう（最近2～3ヵ月間の平均血糖値の指標）。クレアチニンクリアランス・糸球体濾過量は腎機能の指標。



GAD抗体

抗グルタミン酸脱炭素酵素抗体の略。通常の状態では、細胞内の成分であるGADが血中に存在することはない。膵島などの細胞が破壊されるような障害が生じていることが示唆される。1型糖尿病ではこの抗体の上昇がみられることが多い。

第1章1. (p11～12)、第1章4. (p17) 参照。

75g-OGTT

糖の代謝能を調べるためにおこなう検査で、75g経口ブドウ糖負荷試験の略。

ニューモシスチス肺炎

エイズや免疫不全状態の患者に発生する感染症の一つ。

の、膵臓からのインスリン分泌を認められず、Primary nonfunction（無機能膵）と考えられました。本症例は移植前のGAD抗体が2,940U/mLと異常高値であり、関連性が示唆されます。

11例では移植後低血糖発作は完全になくなり、空腹時血糖値は100mg/dL以下、血中C-ペプチドの値も高値で推移し、良好なインスリン分泌能が維持されています(図⑥)

また血中HbA1c値も3ヵ月以内に5%台となり、以後も5%台前半で推移し、移植後6ヵ月～3年以内に施行した

75g-OGTTでも良好な膵臓機能が得られています(図⑦)。

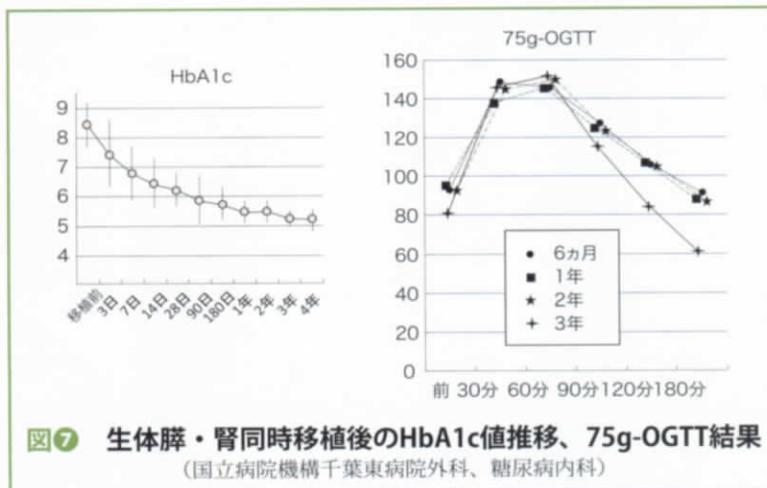
合併症としては、初期に施行した3例に少量ですが膵液が漏れ出る症状がみられました。この症例は、2週間の経過で保存的に（手術や観血的処置をおこなわずに）治癒しました。感染症として無症状のサイトメガロウイルス抗原血症を6例（50%）に認めましたが、抗ウイルス薬のガンシクロビルを投与してウイルスが検出されなくなりました。また2例にニューモシスチス肺炎を認めましたが、ST合剤（抗菌薬）で手術や観血的処

置をおこなわずに治癒しました。その他の重篤な合併症は認めていません。

6. 考察

1型糖尿病の患者さんは頻回の自己血糖測定 (SMBG) と綿密なインスリン療法が欠かせません。これが腎不全に至るとさらに人工透析という負担を強いられ、また、低血糖発作や自立神経障害による突然死の危機にも直面することになります。精神的負担は計り知れない大きくなっていきます。また網膜症や心血管系合併症 (心筋梗塞、狭心症、動脈閉塞症、など) を伴う例も多く、その予後 (その後の経過) も不良であることが多いのです。このような患者さんに対しておこなわれる膵臓移植、とくに膵・腎同時移植はきわめて有効な根治療法であり、透析・インスリン注射からの離脱、食事制限・水分制限の生活からの解放がもたらされ、まさに生活が一変するものなのです。とくに低血糖発作がなくなることで日常生活の不安が解消され、クオリティ・オブ・ライフ (QOL; 生活の質) は格段に向上します。また、糖尿病合併症である神経障害、心・血管障害、動脈硬化などの進展が抑えられ、生命予後 (その後の寿命) が向上することも明らかになっています。

わが国でも、1997年に臓器移植法が制定・施行され、脳死移植が開始され、膵臓移植も現在までに62例 (心停止膵臓移植2例を含む) おこなわれています。わが国では高齢、脳血管障害が死因となる、などの条件のよくないドナーが多いのは前述のとおりですが、移植後の成績は欧米にくらべても良好であることがわかっています。この成績は、わが国での膵臓移植実施を多施設で協力するナショナル・チームの存在と、膵臓移植片



への血流保持のための移植前血管形成技術によるところが大きく、国際的にも評価されています。わが国における脳死・心停止膵臓移植の安全性、有効性は確立されているとよいでしょう。

しかしながら、脳死・心停止膵臓移植をおこなうには善意の提供であるドナーの方の存在が不可欠です。わが国では欧米や他のアジアの国に比較して圧倒的にドナーが少ないため、膵臓移植の恩恵を受ける患者さんの数は少なく、現に待機中に亡くなる方も年々増えているのが現状です。このようなわが国の現状を踏まえて当院では2004年1月に国内初となる生体膵・腎同時移植を実施しました。

生体膵臓移植での大きな問題は他の生体間移植と同様にドナーの安全性の確保です。ミネソタ大学においては、IV-GTTによる**第1相インスリン分泌能** (rapid insulin release) を重視しています。当施設でも同様に第1相インスリン分泌能が正常範囲であることを基準としています。しかし、この指標だけで安全性が担保されるものではなく、十分なドナー (臓器提供者) 検査を施行し、そのデータを移植・膵臓外科医、糖尿病内科医、腎臓内科医 (透析医含む)、麻酔医、移植コーディネーター、看護師などからなる適応評価委員会で十分に検討したうえ

IV-GTT

経静脈的ブドウ糖負荷試験の略。経口の試験にくらべ、消化管の影響がなく、直接的に膵臓のインスリン分泌能を反映すると考えられている。

第1相インスリン分泌能

膵臓のβ細胞からのインスリン分泌は、第1相と第2相の二つがある。第1相は、既に細胞内にあるインスリン顆粒をどれだけ早く血中に分泌できるかの能力で、膵臓の内分泌機能を鋭敏に示すといわれている。

局在機能を画像で評価

膵臓の頭部、体尾部などの場所の違いで、集積度（明るさ）が異なり、膵臓機能を視覚的にとらえること。

¹¹C-methionine positron emission tomography

¹¹C-methionineを静脈注射し、その後膵臓を撮影することにより、その輝度（明るさ）で膵臓の機能を評価するPET検査。

耐糖能

血液中の糖を正常に戻す力。体に取り込まれた食物は、消化吸収され、血液中にブドウ糖として増加するが、インスリンの作用で細胞の中へ取り込まれる。その結果、血液中のブドウ糖は減少し、血液中の糖分は正常に戻る。こういった一連の作用を通じて血糖値を正常に保つはたらきを耐糖能という。

第1章1. (p8)、第3章4. (p74)、第3章5. (p79) 参照。

HLA

Human leukocyte antigen（ヒト白血球抗原）の略語。臓器移植では、HLAの一致が生着率の向上に関与する。

第3章5. (p80)、第3章6. (p86) 参照。

インフォームド・コンセント

医師が病状や医療行為の内容を正しく患者に伝え、患者がそれを納得・同意したうえで医療に参加すること。

で適応を評価・決定しています。また現在、膵臓の**局在機能を、画像で評価**することができる¹¹C-methionine positron emission tomographyという新しい検査方法を応用し、更なる安全性向上に努めています。また、これまでドナーで術後に糖尿病を発症することは認めていませんが、75g-OGTTでは、インスリン分泌量は低下しており、今後加齢に伴う膵機能の低下に注意する必要があります。現在当院では、外来において検査をおこなうのみでなく、体重、血圧のコントロールなど糖尿病、腎不全発症のリスクファクター（危険因子）を減らすよう外科、内科両外来にて指導しています。

レシピエント側の問題点としては、提供される膵臓は体尾部の半分のみであり、十分な膵内分泌機能がもたらされ、インスリン離脱が可能であるかという点が危惧されています。この点に関しては、移植後迅速にインスリン離脱し、移植後の**耐糖能**も正常型で推移し、移植後5年7カ月経過した第1例目も現在まで透析離脱・インスリン離脱を維持しており、社会復帰しています。われわれの臨床例より、ミネソタ大学での症例と同様、生体膵臓移植においては体積が約50%である体尾部のみで十分な内分泌機能をレシピエント（臓器を提供される



写真① 移植手術の光景

患者さん）に供給できることが明らかになりました。一方、脳死・心停止膵臓移植に比較しての生体膵臓移植の利点として次のことがあげられます。

まず親子間の移植では、**HLA**はone haplotype match（半分は一致する）ので免疫学的に有利で、その結果、免疫抑制薬の投与量を減量することができます。また、保存・搬送が不要なため阻血時間（臓器に血流がない時間）を最小限に抑えられ、移植膵の状態を良好に保つことが可能であることが最大の利点です。しかし当院の経験より、さらに重要と考えられるのは、生体膵臓移植は待機的手術であるため、移植前に十分なドナー、レシピエントの医学的評価、**インフォームド・コンセント**およびレシピエントへの免疫抑制薬投与、嚴重な血糖のコントロールなどの移植前処置が可能であり、安全性が高められる点です。レシピエントは1型糖尿病または糖尿病の透析患者さんであり、種々の合併症を伴っている場合が多く、この点は移植手術をおこなううえで、きわめて重要であると考えられます。

またミネソタ大学でも2例のみしか実施されていないABO不適合間生体膵・腎同時移植を、当施設で4例施行しています。その成績はABO適合例と同程度であり、腎臓移植と同様膵臓移植もABO不適合間で十分に可能であることが臨床的に証明され、脳死ドナーの少ないわが国での別の選択肢として、重要であると考えられます。

7. おわりに

1型糖尿病腎不全患者さんは、長きにわたりインスリン注射、低血糖発作、網膜症や腎症をはじめとする種々の合併症に苦しんでいます。このような患者さん

に対する肺・腎同時移植の実施はクオリティ・オブ・ライフ（QOL；生活の質）の改善だけでなく、生命予後の向上をももたらす確立された医療といえます。

しかし他の臓器移植と同様、深刻なドナー不足がわが国の最大の課題です。著者も日本移植学会や地域での啓発活動をとおして、脳死ドナー、心停止ドナーの増加に力を入れています。欧米には程遠いのが現状です。

2009年7月には国会において、臓器移植法の改正案が可決・成立し、今後わが国での脳死ドナー、心停止ドナーの増加が期待されます。もちろん法律が改正されたからといってすぐに増加するものではなく、移植コーディネーターの増員や行政システムの構築など、改正法が施行される2010年7月までにやるべきことは多いでしょう。一人でも多くの患者さんが救われるよう努力をつづける所存です。

生体臓器移植の施行は、わが国の実情と良好な移植成績を考慮すれば、嚴重なドナーとレシピエントの適応評価、十分なインフォームド・コンセントをおこなったうえで施行していくことは十分に意義があると考えられます。しかし生体臓器移植はいまだ症例数も少なく、今後1例ごとに十分な評価をおこない、ドナー・レシピエントの安全性追及のための技術開発をおこなっていく必要があると考えています。



写真② 研究室のメンバーと
前列中央が著者。

「治らない」から「治る」に向けた研究・開発の最前線をお示しします。研究の先にある医療の姿をイメージしてください。

第3章を読む前に	48
1. 機械式人工膵島	西田 健朗 50
2. バイオ人工膵島	角 昭一郎 54
3. 膵島移植	後藤 昌史 61
4. iPS細胞による膵β細胞の誘導と分化	桑 昭苑 68
5. iPS細胞による膵臓の再生	中内 啓光 76
6. ヒト膵島の創出	谷口 英樹 82
7. 1型糖尿病の遺伝子治療	森下 竜一・中神 啓徳 88

第3章を読む前に — 1型糖尿病の根治療法をめざすさまざまな研究開発 —

第3章では1型糖尿病の根治治療に向けての治療法の開発、基礎的な研究について、ご紹介します。その前に、ここまでの内容も含め、1型糖尿病の対処法・治療法を整理しました。

治療は**対症療法**として、**インスリンを外部から補充**する方法と、**根治療法**につながる、**インスリンを体内で作り出す**方法に分類しています。

インスリンを体外から補充

機械式注入器によるインスリン補充

インスリン補充は、**インスリン製剤**と**注入器**が基本です。**第1章-3**ではインスリン製剤の進歩により、自然なインスリン分泌に近いパターンで補充が可能になったことを示しました。それは人工的に作用時間を調整した**インスリンアナログ製剤**により、基礎分泌と追加分泌に対応した作用パターンのインスリン（持効型と超速効型）が開発されたおかげです。

補充のための注入器は、手で注入する注射器が主流ですが、**第2章-2**で紹介しました基礎分泌を機械により自動注入する**インスリンポンプ**が日本でも少しずつ普及しはじめました。追加分泌はまだ患者が量とタイミングをその都度決めてボタンを押して注入します。半自動注入といえるでしょう。

インスリン補充量の調節・決定

インスリンの補充療法でもう一つ大切なことは補充する**インスリン量の決定**です。食事のときの追加インスリン量は、二つに分けて考えます。一つは**食物の処理**のため、もう一つはそのときの**血糖値の補正**（調節）です。食物の処理のためのインスリン量は食事の中の**炭水化物量**で推定します。その方法が**第2章-1**の**カーボカウント法**です。

一方、血糖値補正用のインスリン量は、現在の血糖値を正確に知る必要があります。そのため血糖自己測定(SMBG)をおこない必要量を決めます。このSMBGを発展させ、連続的に測定する機械が**第2章-3**の**持続血糖モニター (CGM)**です。ほぼリアルタイムで現在の血糖値がわかり、さらに低血糖を予告してくれ、患者にとっては大きな安心材料でもあります。

インスリン補充の完全自動化

第3章では、「究極のインスリン補充方法」の**人工膵島**から紹介します。人工膵島は完全に機械で構成される機械式と、生体の膵島(β細胞)を用いるバイオ式があります。**第3章-1**で紹介する**機械式人工膵島**はインスリン製剤、インスリンポンプを用いて、血糖センサーからのデータをもとにコンピュータで一定の血糖値になるように自動制御されます。つまり機械により**完全自動化されたインスリン補充**です。

一方、**第3章-2**で紹介する**バイオ人工膵島**は、ブタなどの生きた膵島を特殊な膜で免疫の作用がはたらかないようにして体内に埋め込みます。基本的には免疫抑制薬などは使う必要がありません。使う膵島としては、ブタが候補として検討されていますが、再生医療が進めば、再生されたヒトの膵島を量産して使うことも可能です。そうなるとインスリンの補充というより根治療法に限りなく近づく治療といえます。

インスリンを体内で産生(分泌)

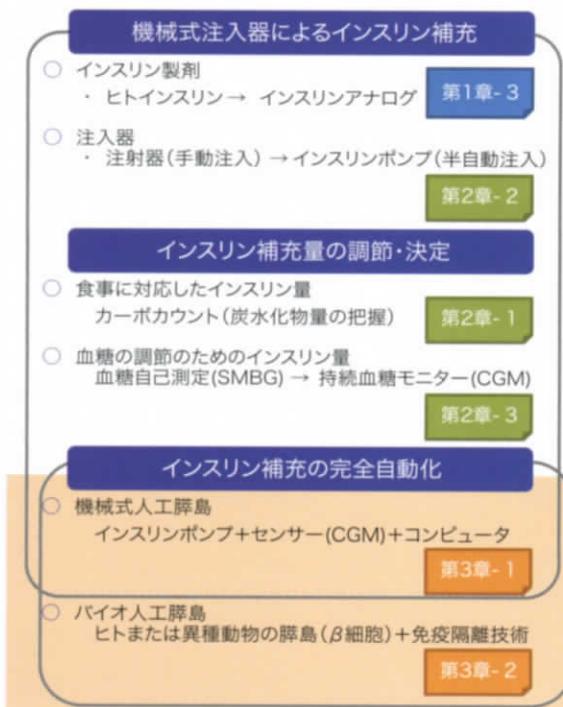
他の人から膵臓・細胞の提供を受ける

再びインスリンを**自分の体内で作り出す**まさに「根治療法」につながる代表が**移植医療**でしょう。

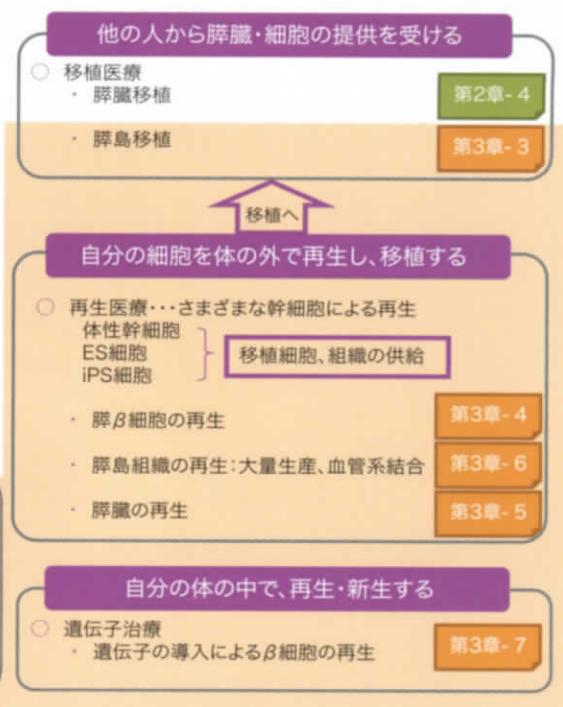
1型糖尿病の移植医療として現在すでに確立されているのが**第2章-4**の**膵臓移植**です。日本では臓器提供者(ドナー)が極端に少なく、実施数が少ないのですが、唯一の確立された根治治療です。

膵臓の機能のうちインスリン分泌をおこなう膵島は膵臓の中のわずかな部分です。そのためインスリン分泌細胞だけを抽出して移植するほうが体への負担がはるかに少ないのです。その方法が**第3章-3**で紹介する**膵島移植**です。2010年1月現在、日本では膵島移植はストップしていますがまもなく再開される予定で、臨床研究からさらに保険適用されることが望まれます。

インスリンを体外から補充



インスリンを体内で産生(分泌)



1型糖尿病の現在の対処法と根治療法をめざすさまざまな研究開発

自分の細胞を体外で再生し、移植する

最近にわかに脚光を浴び、注目されてきているのが**再生医療**です。患者自身の細胞、あるいは遺伝情報が入っている細胞核を利用し、その患者に移植しても拒絶が起こらない細胞、組織、そして臓器などを新たにつくり直して患者に戻すということです。

そのようなさまざまな細胞や臓器になる能力をもった細胞を**幹細胞**とよびます。幹細胞には能力は限定されますが、体中のいろいろな場所にある**体性幹細胞**、動物の受精した直後の受精卵から取り出した細胞から作られた細胞でほとんどすべての細胞になる能力をもつ**ES細胞**、そして一般の体の細胞からつくられES細胞と同様な能力をもつ**iPS細胞**があります。このiPS細胞は本書の4～5ページにも掲載した京都大学の山中先生たちのグループが2年前にヒトの皮膚細胞からの作製に成功し、再生医療に向けた研究が活発化しています。

本書ではそのiPS細胞からの**膵β細胞の分化誘導**(第3章-4)、膵島の量産に向けた**血管系を含めた立体的組織の再生**(第3章-6)、そして**膵臓をまるごと再生**(第3章-5)し、良質な膵島を取り出す研究について紹介しています。まだ実用医療への道

のりは長そうですが、安全性とともに技術的にこの再生医療が確立すれば、そこからつくられた細胞や組織、臓器を免疫抑制薬やドナー不足の問題なしに移植がおこなえるという夢に近づくことになります。

自分の体の中で、再生・新生する

最後は膵島細胞やインスリン分泌機能を体の中で新しくつくってしまう医療です。これはいくつかの遺伝子を特定の細胞に運び、導入することで細胞自身を変身させたり、新しい機能を発現させる治療法で、**遺伝子治療**(第3章-7)とよばれています。これがうまくいくと細胞を体外に取り出すこともなく、体内でおこなわれるため移植も不要になります。

* * * * *

以上、第3章で取り上げられる内容について簡単に全体での位置づけや関連含めて紹介しました。ここから先は、第一線で研究されている先生方に直接お書きいただいた解説です。少しずつでも何をめざして研究しているのかを理解し、どのような試みが進んでいるのかを知っていただきたいと思います。

機械式人工膵島

西田 健朗

西田 健朗

(にしだけんろう)

国保水俣市立総合医療センター糖尿病内分泌センター所長

1989年に熊本大学医学部を卒業、1991年4月より熊本大学大学院医学研究部に進学、携帯型人工膵島に用いる小型ブドウ糖センサーの開発に携わる。医学博士取得後、熊本大学医学部附属病院に勤務。

2008年7月より現職。

現在、単身赴任中であり、休日は熊本市内の自宅へ帰り、子供と一緒にピクニックに行ったり、テニスをしたりするのが楽しみ。

受容体

細胞膜、細胞質または核内にあるタンパク質で、外界や体内からの刺激を受け取る分子。それに特異的な物質が結合すると、細胞の反応を開始する。

開発当初、本棚ほど大きかった機械式人工膵島は、小型軽量化が進み今では250gと文庫本1冊ほどの大きさになりました。さらに人工膵島は携帯型から、植込み型へと開発がつけられています。

ここでは、西田先生に機械式人工膵島の開発の歴史と、その原理について説明していただきました。また、植込み型人工膵島を完成するために、どのような技術が開発されているのかについてもご説明いただきました。

私たち患者の手に届く日が一日でも早く来ることを願います。

1. 人工膵島開発に込められた期待

糖尿病の原因は、インスリンというホルモンのはたらきの低下です。糖尿病とは、体の組織や細胞に取り入れられエネルギーとして利用されるはずのブドウ糖が血液にあふれた状態をいいます。

膵臓から分泌されるインスリンは、体の組織や細胞（筋肉や脂肪）に対して、ブドウ糖の取り込みをさかんに促します。ところが、何らかの原因により、インスリンの分泌量が足りなくなる、あるいはインスリンが結合する受容体に不具合が起こると、血液中のブドウ糖は細胞に取り込まれず、血糖が高い状態になります。

糖尿病はさまざまな合併症を併発します。手足の感覚の麻痺や壊疽（腐ること）、網膜症や腎障害はその代表的なものです。そのため、病気の慢性化に伴う合併症の進行を阻止するために、一生涯

にわたり血糖値が正常範囲に治まるよう厳格にコントロールする必要があります。

ところが、これまでおこなわれてきたインスリン注射療法（人工的につくられたインスリンを一定量、体外から補う治療法）では、たとえば食事を多く食べたときには血糖値は上昇し、逆に食事が少ない場合は血糖値が下がりすぎるといった変動を生じ、つねに限界がありました。そこで、その時々々の血糖値の変化にあわせてインスリン量を投与するものとして開発されたのが、人工膵島です。

2. 人工膵島のコンセプト

膵臓を顕微鏡で見ると、膵島とよばれる島状に見える部分があり、そこには、血糖値を上げるホルモンであるグルカゴンを分泌するα（アルファ）細胞とインスリンを分泌するβ（ベータ）細胞という血糖値と関係したホルモンを出す細胞があります。糖尿病患者さんの失われたβ細胞、α細胞の機能を代行するために、機械的に再構築したものが人工膵島です。β細胞およびα細胞は血糖値にあわせ細胞の核に信号を送り、血糖値を下げたり上げたりするために顆粒として蓄えているインスリンおよびグルカゴンを細胞外に分泌します。したがって、その機能を代替する機械式人工膵島は、血糖値の動きを知るためのブドウ糖センサー、インスリンおよびグルカゴン

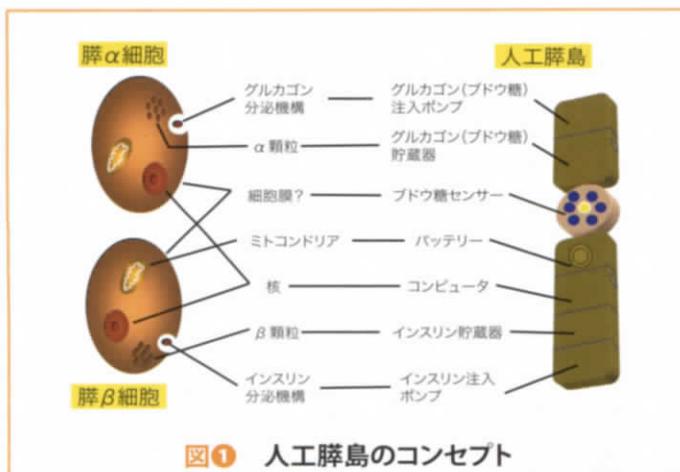


図1 人工膵島のコンセプト

分泌量を規定する細胞核に相当する**コンピュータシステム**、およびグルカゴンやインスリン顆粒に相当する**貯蔵器**、それを体内に注入する**ポンプ**を結合したものです。細胞では、**ミトコンドリア**でエネルギーを産生しますが、人工膵島ではそれを**電池**に置き換えています (図1)。

3. インスリンの投与量は どうやって決めるのか

人工的にインスリンを投与するシステムをつくるために、まず、健康な膵臓が血糖値の変動に対して、どのようにインスリンを分泌しているのか、解明する必要があります。そこで、膵臓の中でインスリンを分泌している膵島を分離して、試験管の中に入れて、ブドウ糖濃度の変化に対するインスリン分泌の推移を調べました。その結果、**現在のブドウ糖濃度**と、**ブドウ糖濃度の変化量**に応じてインスリンを分泌していることがわかりました。

つぎに、ブドウ糖濃度とインスリン分泌の関係を数学的に解析した結果を数式であらわし、シミュレーションをおこなったところ、さまざまなブドウ糖濃度の変化に対するインスリン分泌の変化を再現できることがわかりました。このような研究結果をもとに、現在の血糖値と血糖値の変化量に応じてインスリン注入

量を決める式が決められました。

4. 血糖値は どうやって測定するのか

現在の血糖値と**血糖値の変化量**に応じてインスリンを投与するためには、いかにして正確に血糖値を測定するかが、非常に重要です。開発当初は、オートアナライザーという大型の分析装置で1分ごとに測定していました。その後、**小型ブドウ糖センサー**が開発されました。ブドウ糖と反応して過酸化水素を発生させる「ブドウ糖酸化酵素」を封入し、二重膜をかぶせ、過酸化水素を検知する電極を取り付けることで、ブドウ糖を測定できるようにしたセンサーです (図2)。

また血液は、採血するとすぐに固まってしまうため、血液を流しながら血糖値を測定することができませんでした。そこで、ヘパリンという血液を固まりにくくする薬剤を用いて、血液を固まらないようにし、連続的に血糖値を測定できるようにしました。連続的に採血するための管と、採血した血液が凝固しないようにヘパリンを注入するための2本の管からなる二重内腔カテーテルを静脈の中に挿入して固定し、血液中のブドウ糖濃度を小型ブドウ糖センサーで測定するので、このシステムにより、連続的に、しかも正確に血糖値を測定することができ

ミトコンドリア

ほとんどすべての生物の細胞に広く含まれている細胞内構造物の一つであり、糖や脂肪を燃料としてエネルギーが発生されている。

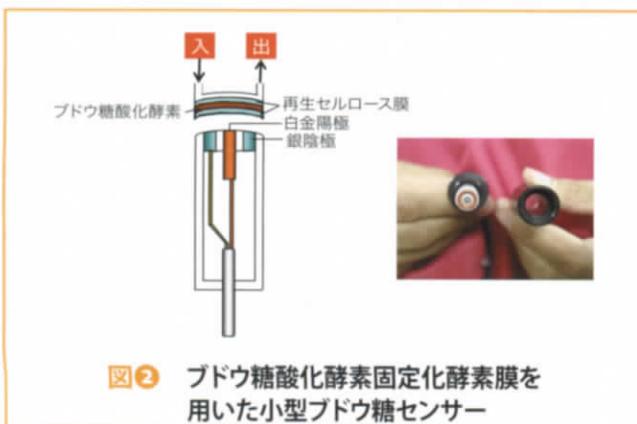


図2 ブドウ糖酸化酵素固定化酵素膜を用いた小型ブドウ糖センサー

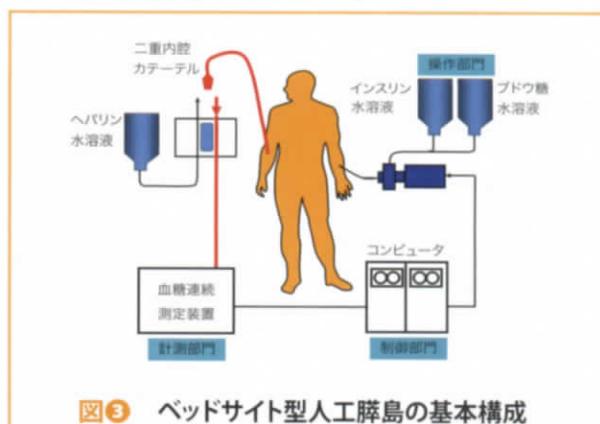


図3 ベッドサイト型人工膵島の基本構成

るようになりました。

5. ベッドサイド型人工膵島

このように、末梢の静脈から採取された血液は、カテーテルを通じて体外にある小型ブドウ糖センサーに連続的に送られます。そこで、血液中のブドウ糖濃度(血糖値)を測定します。つづいて健康な膵臓のインスリン分泌パターンを模倣した**アルゴリズム**により、コンピュータが必要なインスリン量を計算します。そして、インスリン注入ポンプを駆動させて体内にインスリンを注入します。

このように、人工膵島は**計測部門**(小型ブドウ糖センサー)・**制御部門**(コンピュータ)・**操作部門**(ポンプ)の3つの部門から構成されています(図3)。

現在、患者さんに使える人工膵島は、図4に示す日機装社製のベッドサイド型人工膵島「STG-22」のみです。

2006年の報告では、現在国内で約150台のベッドサイド型人工膵島が稼働しており、年間約500件使用されています。その大半は、インスリンの効果を調べる検査が占めますが、一部に手術や高血糖時の血糖管理にも使われています。

図5にベッドサイド型人工膵島を1型糖尿病患者さんの血糖コントロールに応用した際の結果をお示しします。24

時間を通じて、血糖値をおおむね80～180mg/dLの範囲にコントロールできていることがわかりいただけだと思います。

最近の研究で、糖尿病の患者さんに対する肝臓の手術の際の血糖管理を厳格におこなうことで、手術後の回復が早くなり、合併症も減らせることが報告されています。また、2010年前半には、使用するための準備が短時間で可能な、より使いやすいベッドサイド型人工膵島が登場する予定です。

これらのことから、今後、高血糖時や手術の際の血糖管理、インスリンの必要量を定めるための検査、などにこれまで以上に応用されると期待されています。

6. 携帯型人工膵島

ベッドサイド型人工膵島は、比較的短期間の血糖管理には非常に有用ですが、長期間にわたる血糖管理をおこなうためには、もっと小型のものを開発する必要がありますがありました。

そこで、皮下組織にブドウ糖センサーを留置し、連続的に血糖値を測定できるシステムが開発されています。さらにインスリンも皮下組織に持続注入することで、ポンプ療法と同じように患者さん自身で管理できるシステムの開発が進められています。

アルゴリズム

情報処理において、対象となる問題を解決するための一定の手順や計算方法のこと。



図4 ベッドサイド型人工膵島
(日機装社製 STG-22)

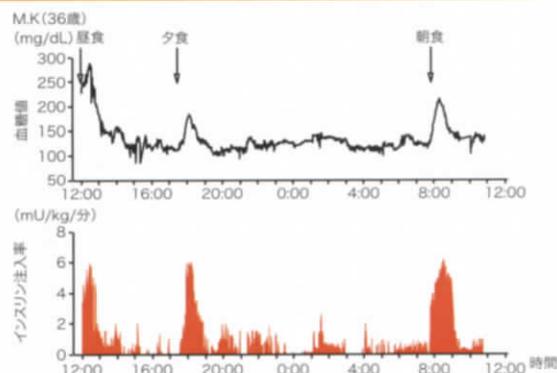


図5 ベッドサイド型人工膵島による
1型糖尿病患者の血糖管理

当初開発された携帯型人工膵島は、重量も600gと重く、大きさも実際に携帯するにはかなり大きなものでした。これは、電磁波などの影響を排除するために装置を収納する容器が金属できていたこと、インスリン・グルカゴン注入ポンプが大型であったこと、かつ、注入ポンプの性能があまりよくなかったため使用するインスリンの濃度が現在の1/25に希釈する必要があり、結果としてインスリンを貯蔵するバッグが大型であったことによるものです。そこで、収納容器をプラスチック製にし、インスリン注入ポンプの小型化、高性能化を図りました。その結果、重さは250gと従来の1/2以下、大きさも126×96×29mmと容積で従来の1/3以下の次世代型携帯型人工膵島が開発されました。前面に現在の血糖値やインスリン注入量などを表示する大型のLCD（液晶ディスプレイ）を装備し、インスリンはカートリッジ（詰め替えタイプ）をそのまま装着でき、交換が容易となりました（図6）。現在、臨床応用へ向けて準備を進めています。

7. 植込み型人工膵島

移植医療が、深刻なドナー不足で多くの患者さんに適応できていない現状から考えると、より多くの患者さんが、長期間にわたって安定した血糖コントロールが可能なシステムの開発が是非とも必要です。そこで、携帯型人工膵島より長期間にわたる血糖管理をめざして、**植込み型人工膵島**の開発も進められています。

2000年から3年間、経済産業省のプロジェクトで国内の医療機器メーカー数社と北海道大学、早稲田大学、熊本大学、産業技術総合研究所などの研究者が集まって、植込み型人工膵島が開発が進められました。血糖値は光センサーで非侵

襲的に測定し、インスリンは健康な人と同じように門脈内に注入するシステムをめざしました。このとき、光センサーの開発が困難であり、プロジェクトは頓挫しました。しかし、小型の体内植込み可能なポンプ、体外から植え込んだポンプに充電したり、データを転送するシステム、門脈内に挿入し固定可能なカテーテル（管）、門脈内にインスリンを注入するプログラム等、プロジェクトで開発されたいくつかの新しい技術は、今後、光センサーが実用化された際には、植込み型人工膵島開発の際に有用なものとなるでしょう。

8. 人工膵島の今後への期待

人工膵島の概念は1960年代に提唱されており、1980年代に長足の進歩を遂げましたが、その後はさまざまな技術が進歩したにもかかわらず、正確な血糖値の連続計測がいまだに困難であり、患者さんへの技術の還元は足踏みをしている状態です。

しかし、ベッドサイド型人工膵島も約20年ぶりにリニューアルされ、携帯型人工膵島や植込み型人工膵島も大切な技術は蓄積されてきています。今後、これらの技術が患者さんに福音をもたらす日が来ることを期待しています。

実寸大（126mm×96mm）



図6 次世代型携帯型人工膵島

角 昭一郎

(すみしょういちろう)
京都大学再生医学研究所器官形成応用分野准教授

1980年に京都大学医学部卒業。市立宇和島病院に勤務後、大学院生として膵臓など消化器の生理を研究。米国University of Texas Medical Branch 外科、島根医科大学外科の講師を経て、膵臓外科の臨床と膵再生の研究に従事。2002年から現職。

学生時代は、医学生というより音楽部交響楽団のヴァイオリン弾き。卒業後は長期間中断していたが、最近、老化防止のため密かに某アマチュアオーケストラに入団し、音楽活動を再開。ベートーベンの情熱的な歓喜と優しさが好き。

機械式人工膵島

第3章1. (p50 ~ 53) 参照。

私たち1型糖尿病の患者にとって膵臓のβ細胞の代わりにしてくれるものができたら、こんな嬉しいことはありません。その実現に向けて、「バイオ人工膵島」の研究に携わっておられる角先生に、お話ししていただきました。

移植医療がかかえるドナー不足の問題、免疫抑制などの問題とあわせて、機械式人工膵臓の現状を考え合わせながら、「バイオ人工膵島」の可能性を検討します。まずは、「バイオ人工膵島」とは何かを理解し、膵島移植、機械式人工膵島、バイオ人工膵島を比較して、何が自分に適しているのかを考えてみましょう。

1. バイオ人工膵島とは何か

1) 人工臓器とバイオ人工臓器

膵臓や膵島に限らず、肝臓や腎臓など重要な臓器のはたらきが不十分になると、多くの場合、臓器移植以外には根本的な治療手段がないのが現状です。しかし、中には、人工腎臓（血液透析）や補助人工心臓のように、完全に人工的（機械式）な装置で、臓器が果たしている重要な機能を、かなりの期間にわたって代替できる場合もあります。このように、臓器の機能を肩代わりする機械的な装置を**人工臓器**といいます。

一方、肝臓のように一つの臓器が非常に多くの重要な機能を担当している場合は、完全に人工的な装置で置き換えるのは非常に困難です。このような場合、生

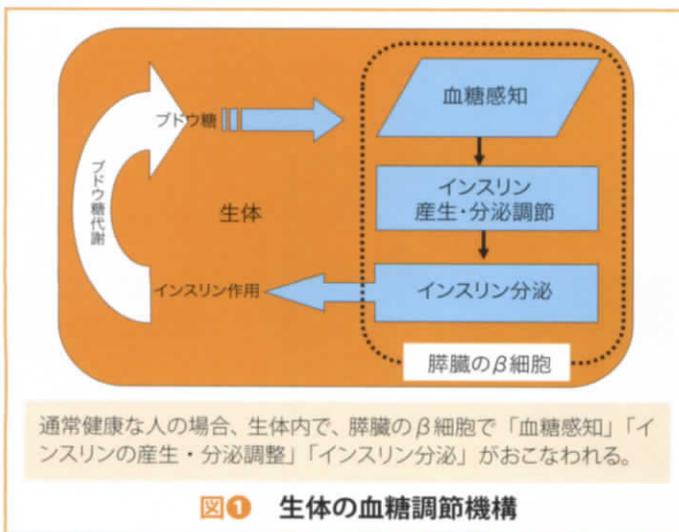
きている肝細胞を装置に組み込んで、細胞がもっている多様な代謝機能を発揮させようとする試みがあります。

このように、人工的な装置に生きた細胞を組み合わせることで臓器の機能を置き換えるものを**バイオ人工臓器**とよびます。

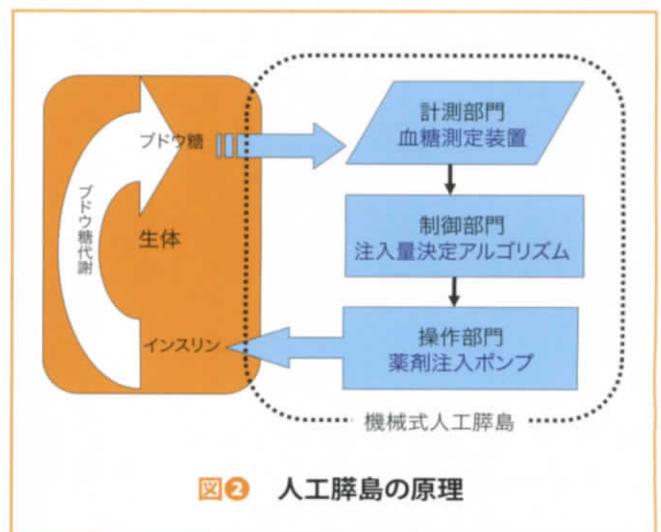
2) バイオ人工膵島がめざすもの

糖尿病の治療では、どのような形であれ、膵島にあるβ細胞の代わりとなる装置があれば大変有用です。そこで、β細胞のはたらきを考えてみると、この細胞はインスリンをつくるだけでなく、血糖を感知して適切な量のインスリンを分泌するというかなり複雑なはたらきを持っています（図①）。またそれと同時に、血糖が低いときにはインスリンを出さないという非常に重要な特性も備えています。

機械式人工膵島にはインスリンをつく



図① 生体の血糖調節機構



図② 人工膵島の原理

り出すはたらきはありませんが、血糖を感知して適量のインスリンを注入する機能をもっています。しかし機械式人工膵島も、長期間にわたって安定して機能する装置として完成するには、更なる研究が必要と思われます(図2)。

一方、これらの機能を完全に補える膵臓移植や膵島移植では、免疫抑制が必要であることに加えて、提供される臓器の数に限りがあるため、治療を希望しておられる多くの患者さんのご希望に応えられていないのが現状です。このような状況の中でバイオ人工膵島がめざしているのは、免疫抑制やドナー不足の問題を回避しながらβ細胞の機能を肩代わりする装置です。

3) バイオ人工膵島の原理

バイオ人工膵島の基本的構造は、インスリンを産生し、血糖を一定範囲に調節する機構を内蔵している膵島細胞を、**免疫隔離機能**を有する半透膜やゲル(寒天やゼラチンのような弾力のある素材)などで保護しつつ、その細胞機能を発揮させようとするものです(図3)。バイオ人工膵島では、免疫隔離によって細胞が保護されますので、膵島移植のような免疫抑制をおこなう必要はなく、さらに、普通に移植すると激しい拒絶反応が起こる異種の細胞(当面はブタの膵島が有望です)であっても使用することが可能となりますので、ドナー不足も解消されます。

将来的には、**ES細胞**や**iPS細胞**、あるいは各種の**体性幹細胞**からβ細胞類似の細胞が作製できるようになることが期待されますが、このような細胞もバイオ人工膵島の細胞資源として活用できる可能性があります。

現在までに研究されてきたバイオ人工膵島にはいくつかの種類があります。簡単に説明しましょう。

4) バイオ人工膵島の種類

バイオ人工膵島は、免疫隔離の方法や形状により、**拡散チャンパー型**、**血液灌流型**、**カプセル型膵島**などに分類できます(図4)。

* * *

拡散チャンパー型(図4左図)は、厚さ数mmのリングの上下に半透膜、あるいは人工透析に使うような**中空糸**などを張った空間に膵島を封入したもので、**腹腔**内や血管内あるいは皮下などへの移植が試みられています。チャンパーの作成法や膵島の封入法が確立できれば作成自体は比較的容易です。しかし、チャンパー内で浮遊する膵島が時間経過とともに凝集してかたまりになりやすいことがわかっています。そうすると、酸素や栄養がいきわたらなくなり、膵島の中心部が壊死に陥る傾向があって、これを防止する工夫が必要です。

* * *

血液灌流型(図4中央図)は、血液透析に使うような筒状のカラムを用いて中空糸内に血液を灌流させ、その外側に膵島を封入するものです。膵島を組み込むこと自体は容易ですが、血液を凝固させることなく灌流させるために抗凝固療法が必要なことから長期間の使用には適

免疫隔離機能

免疫作用による拒絶反応から保護する機能。

ES細胞、iPS細胞、体性幹細胞

第3章4. (p68~70) 参照。

β細胞

膵島を構成している4種類(α、β、δ、pp細胞)の内分泌細胞の一つで、β細胞だけがインスリンを分泌する。

中空糸

細い筒状の繊維で、筒状の部分に微細な穴がたくさんあいており、粒子の大きさによって、その穴を通りぬけられる物質と通り抜けられない物質を中空糸の内部と外部で、ふるい分ける。

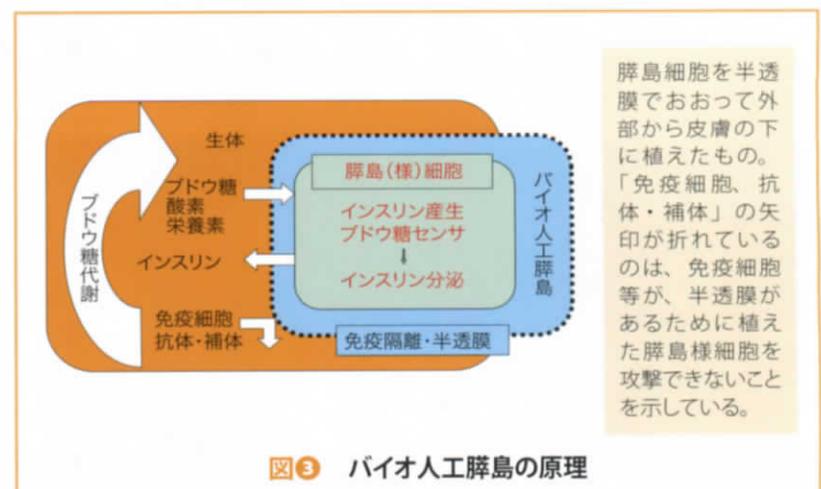
浄水器などにも使われている素材。

腹腔

腹部の内腔で、肝臓や胃、腸がおさめられている。

灌流

血管を通して人為的に血液を流すこと。



膵島細胞を半透膜でおおって外部から皮膚の下に植えたもの。「免疫細胞、抗体・補体」の矢印が折れているのは、免疫細胞等が、半透膜があるために植えた膵島様細胞を攻撃できないことを示している。

図3 バイオ人工膵島の原理

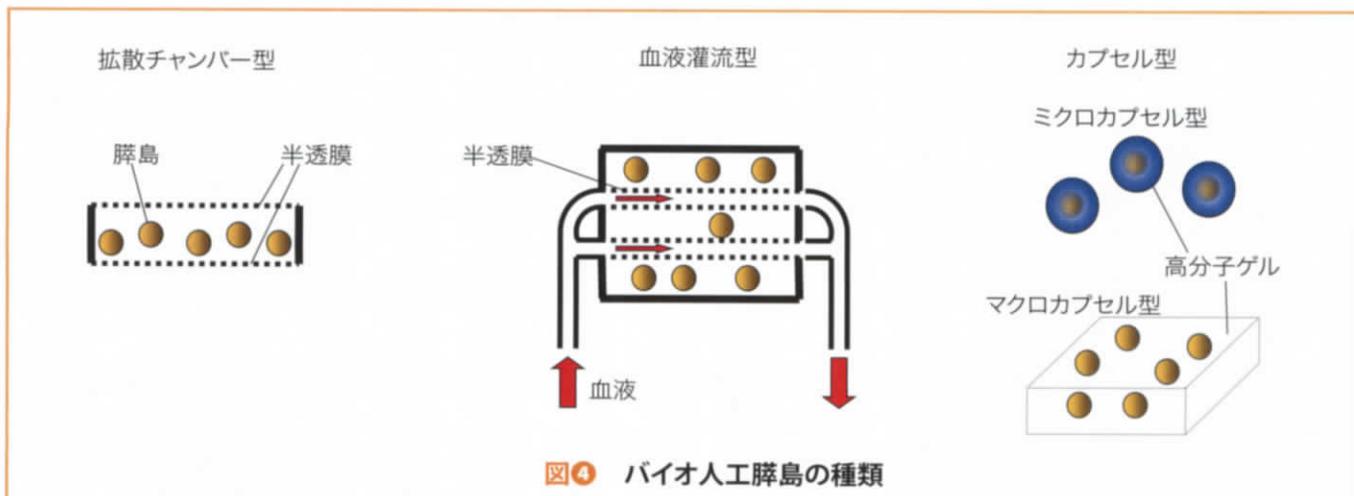


図4 バイオ人工膵島の種類

異種移植

ブタからヒト、ラットからマウスのように異なる種の間でおこなわれる移植のこと。

マウスは小型のハツカネズミ、ラットは大型のどぶねずみで、分類上同じネズミ科であるが属・種は異なる。

しません。また、現状では装置の素材の問題や小型化に限界があるため、一時的に体外に装着する装置は実現可能としても、日常的な臨床応用は困難と考えられます。

* * *

カプセル型は、アルギン酸（コンブなどのぬめり成分で人造イクラの材料）やアガロース（寒天の主成分）などゼリー状素材のゲルで膵島を包む形式で、ゲルの大きさにより**マイクロカプセル**と**マクロカプセル**に分類されます。

* * *

マイクロカプセル型（図4右上図）では、直径2mm以下のビーズ状のゲルに膵島を封入します。後に述べるマクロカプセル型にくらべて相対的に表面積が大きいので、血糖に対する反応性や細胞の生存には有利です。しかし、作成過程で膵島を含まない空のビーズが発生し、これを除去する必要があります。また、アルギン酸を中心とするゲル素材の生体への適合性や、腹腔内等の体腔へ移植した場合、拡散してしまうため、再回収が困難であることなどが臨床応用で問題となります。最近では、半自動化された液滴生成機を用いてアルギン酸主体のマイクロビーズを作成する施設が多く、欧米を中心に改良が進んでいます。後に述べるよ

うに試験的に臨床応用もされています。

われわれのグループでも、アガロースを主成分とするマイクロカプセル型膵島を作製し、**異種移植**にも応用できることを動物実験で示しました。しかし、再回収不能という問題点を克服することが困難であるため、近年は以下に述べるマクロカプセル型膵島へと研究対象を移しています。

* * *

マクロカプセル型（図4右下図）では、肉眼的に取り扱える大きさのゲルで多数の膵島をまとめて包み込みます。マイクロカプセル型にくらべて、1個の膵島様細胞あたりの表面積は小さくなるため、物質の透過のためには効率はよくありません。反面、何らかの理由により機能しなくなったときや、問題が発生したときでも容易に取り出すことができる点は、臨床応用に向けた大きな利点です。

海外でもアルギン酸を用いたマクロカプセル化が試みられましたが、今のところめだつた成果の報告はないところをみると、素材の選択や作成法を確立するのに難しさがあるようです。われわれは前述のマイクロカプセル化に用いたアガロース主体の素材を用いて太さ約1mmの棒状の人工膵島を作成し、**塩基性線維芽細胞増殖因子**等による皮下移植部位への血

塩基性線維芽細胞増殖因子による血管誘導技術

皮下組織は血流が乏しいので、移植した細胞に酸素や栄養分が供給されない。そのため移植した細胞の着が悪く、塩基性線維芽細胞増殖因子をしみこませたゼラチンの粒をそこに注射すると、血管が新生されることが知られている。

第3章4. (p72) 参照。

管誘導技術と併用して、異種膵島（ラットおよびブタ）のマウス皮下への移植をおこない、1～3カ月程度にわたって血糖を正常化することに成功しています。

また、近年、**ポリビニルアルコール**（PVA）の水溶液が凍結状態でゲル化することを応用し、従来の膵島凍結保存法と融合させて、膵島をPVAゲルでマクロカプセル化する独自の方法を考案しました。シート状のPVAゲルでカプセル化した膵島をラットからマウスに異種移植したところ、高血糖の是正と糖尿病性腎障害の軽減効果が確認されています。

2. バイオ人工膵島までの道のり

膵臓移植は1960年代に始まり、免疫抑制薬の効果が向上してきた1980年代からは欧米を中心に症例数が増加してきました。この間に、「膵臓全体の1%ほどしか占めていない“膵島”を移植するために、大部分が消化酵素をつくる組織からできている“膵臓”という大きな臓器を手術までして移植しなければならないのか」という疑問が投げかけられるようになりました。そのため、膵島移植が研究され、1970年代には臨床応用が始まりました。

しかし、初期の膵島移植は、膵島分離技術も未熟で、移植方法も十分確立されていませんでしたから、良好な治療成績は期待できず、どちらかというところ細々と研究がつづけられているという状況でした。その後の紆余曲折は、**膵島移植**の項目を参照してください。

一方で、工学系の研究者を中心に、高分子材料の生物の体との相性などが研究され、人工腎臓などの人工臓器に応用されるなど、工学の医療への応用（医工連携）が幅広く検討されてきました。

このような**生体材料**や半透膜に関する

工学的な研究と膵島移植とが融合して、膵島を人工的に加工することで、移植時の免疫拒絶や機能低下を防止しようという試みとして、バイオ人工膵島の研究が1980年頃から始まりました。

その後、マイクロカプセル化を中心に、前述のように色々なタイプのバイオ人工膵島が試される一方、材料や作製方法の改良が進んで、現在に至っています。

3. 現在のバイオ人工膵島の開発状況と課題

世界中でいくつものグループがバイオ人工膵島の研究をつづけていますが、そのなかでも最先端を走っているのが**リビング・セル・テクノロジー**（Living Cell Technologies:LCT）社というニュージーランド・オーストラリアを本拠とするバイオベンチャー企業です。LCT社は、アルギン酸をベースとした細胞のカプセル化技術によって、ブタの細胞を用いて色々な疾患の治療法を開発しようとしています。中でもバイオ人工膵島はその中心となる事業です。彼らは、マイクロカプセル化したブタ膵島の研究をおこなった末、2007年からロシアで臨床治験をおこなっており、ニュージーランドでも類似の治験を開始しています。彼らの方法は、生まれて間もないブタの膵島を分離し、これをマイクロカプセル化して患者さんの腹腔内へ移植するというものです。ロシアの治験では10,000～15,000 IEQ/kgの移植を受けた7人中6人（1人は治験から脱落）が、必要インスリン量の減少（2人ではインスリン離脱）、HbA1cの低下、血糖コントロールの改善という好ましい結果を得ています。

表①に、彼らがホームページに公表しているデータをまとめました。

このように、バイオ人工膵島が糖尿病

ポリビニルアルコール

親水性が非常に強い合成樹脂で、洗濯のりや化粧品などに広く使われている。

膵島移植

第3章3. (p61～67) 参照。

生体材料

医学・歯学分野においてヒトへの移植を目的とした素材のことでバイオマテリアル（biomaterial）ともいう。人工関節、デンタルインプラント、人工骨、人工血管などがある。

リビング・セル・テクノロジー

（Living Cell Technologies:LCT）社
<http://www.lctglobal.com/>

IEQ

色々な大きさの膵島を、すべて直径150μmの膵島として換算したときの膵島の個数。

**表① LCT社によるマイクロカプセル化膵島の治療成績
(2009年5月時点)**

患者	投与量 (IEQ/kg)	経過観察期間 (週)	HbA1c (前→後)	インスリン減少率 (%)	
1	5k×2	96	7.1→6.8	33	37才女性、インスリン歴15年
2	5k×3	84	8.2→7.1	100	
3	5k×2	72	10.0→7.4	12	
4	5k×2	60	7.6→6.5	10	
5	5k×2	30	9.8→7.2	29	
6	10k×1	脱落	不変 (8.5)	0	
7	10k×1	18	8.3→4.8	100	

※インスリン減少率100%は、すなわちインスリン離脱を意味する。

治療に有効であることは少しずつ明らかになってきているのですが、いくつかの問題点も残されています。

その一つは、ブタのゲノム（遺伝情報の全体）に含まれている**レトロウイルス**による問題です。

このレトロウイルスはブタの細胞から飛び出して、他の細胞のゲノムに入り込む可能性があり、実験的には、ヒトの細胞をブタの細胞と一緒に培養すると、ヒトの細胞にも入り込むことが示されています。ただし、過去にブタの細胞がヒトの病気の治療に用いられていた例がいくつもあって、そのような治療歴のあるヒトを検査しても、レトロウイルスの感染が明らかになった例は1例も報告されていません。また、免疫抑制をおこなったサルでも感染が起こらないという報告もあって、実際にはほとんど危険はないのではないかという説が次第に有力になっています。LCT社でもこの点は確認しており、今のところ感染を疑わせる証拠はないといっています。

その他の問題は、移植効果の持続期間です。今までのところ、最長で約2年にわたって、ある程度の有効性が持続していますが、これが5年、10年と持続するかどうかは、経過を観察していく以外に方法はありません。さらに、腹腔内に移植したマイクロカプセル型膵島は回収できませんので、効果がなくなった場合のくり返し移植がどれくらいまで安全にお

こなえるのか、ということも問題点として残ります。また、カプセルの制作段階で細菌感染が起こったとしても、移植した後では完全には回収できませんので、何度もくり返すことにはそれなりのリスクが伴うことも懸念されます。

このほかに、ヨーロッパでは、ヒトの膵島をマイクロカプセル化して移植する臨床試験も報告されています。これは、免疫抑制なしで膵島移植のような効果を期待するわけですが、ヒトの膵島を使うので、ドナー不足の解消にはつながりません。こちらについてはいまだ多数例の結果は報告されていないようです。

われわれは、マイクロカプセル型膵島のこのような問題点を考慮して、シート型のマクロカプセル型膵島を皮下へ移植することで糖尿病治療が可能となるよう、研究をおこなっています(図5)。数cm四方のシート型のものを皮下に埋め込みますので、局所麻酔で比較的容易に埋め込むことができますし、追加の移植も大きな問題になりません。また、古くなってはたらかなくなったり、万が一細菌感染などの問題がおきたりした場合には、小さい切開で簡単に取り出すことが可能です。われわれの研究室では、このマクロカプセル型膵島をマウスやラットの腹腔内に移植してその効果を確認しています。現在は、元々血流に乏しい皮下組織に血管新生を誘導してバイオ人工膵島

レトロウイルス

一本鎖RNAをゲノムとするウイルスで、RNAからDNAに複写する逆転写酵素をもち、感染細胞内ではDNAに「逆転写」されて増殖するタイプのウイルスの総称。白血ウイルスやAIDSウイルスなどがある。レトロウイルスは、特定の遺伝子を宿主の細胞の遺伝子の中に持ち込むはたらきがあるので、遺伝子治療をおこなうときの運びや(=ベクター)として利用される。

第3章7. (p89) 参照。

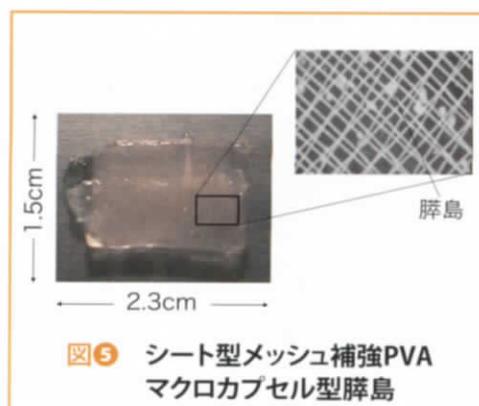


図5 シート型メッシュ補強PVAマクロカプセル型膵島

の移植部位を作製し、実際に移植をおこなってその効果を検討する実験を開始したところです。

4. 今後の見通し

膵島移植の治療成績や、改良が進む人工膵臓と比較しながら、バイオ人工膵島の今後の展望を考察します。

1) 膵島移植の長期成績

最も有用と思われる**エドモントン・プロトコール**による膵島移植の長期成績では、2～3回の膵島移植で達成されたインスリン離脱であっても、その後、長期には維持されず（中央値15ヵ月）、5年後のインスリン離脱率は7.5%まで低下したと報告されています。¹⁾

ただし、インスリンが再度必要になった場合でも、血糖管理は格段に容易となり、クオリティ・オブ・ライフ（QOL；生活の質）の改善はより長期に維持されています。この報告以降、膵島移植の治療目標は、長期間のインスリン離脱ではなく、血糖管理を容易にしてQOLを改善することへと転換しています。

2) 膵島移植と

バイオ人工膵島の比較（表②）

患者1人あたりに要するドナーの膵臓の数は、膵島移植では2～3人であるのに対して、効果がやや劣るバイオ人工膵島の場合は、同様の効果を期待するには、その2～3倍の膵島が必要となる可能性があります。また、効果持続期間も、数ヵ月から数年のインスリン離脱が期待される膵島移植に対して、バイオ人工膵島では、少なくともわれわれが検討しているマクロカプセル型膵島においては、多くの場合2～3ヵ月で効果が減弱します。

しかし、実際の膵島移植では、2～3

回の移植の裏に、膵島収量不足などの理由で移植されなかった（この場合多くは凍結保存される）それと同数、あるいはそれ以上の**膵島分離**がおこなわれているのが現実です。免疫抑制が必須の膵島移植では、十分な効果が期待できない量あるいは質の膵島を移植することは患者に不要なリスクと負担を強いるため、移植膵島の条件が厳しく設定されます。一方、免疫抑制のリスクを負わないバイオ人工膵島では、血糖コントロールが容易になるなど、ある程度の効果が期待できれば実施できる可能性があります。

また、膵島移植で多数のドナーから分離した膵島が移植されると、膵島に発現している多様な同種抗原（免疫拒絶のもとになる物質）に対する免疫があらかじめ活性化されてしまうため、その後に類似の抗原をもった膵島を移植すると早期に拒絶されてしまいます。したがって、異なるドナーからの膵島移植は何度でも可能というわけではありません。これに対して、免疫隔離機能があるバイオ人工膵島ではその危険が大幅に軽減されており、くり返しの移植が容易となります。このため、バイオ人工膵島の効果が2～3ヵ月で減弱しても、その人工膵島の入れ替え、または追加移植で永続的に対応できると考えられます。

治療目標がインスリン離脱ではなく、血糖管理やQOLの改善であれば、ヒト膵島を用いたバイオ人工膵島も臨床的に許容できる可能性があると思われます。

各種の幹細胞から分化させた**膵島様細胞**や**β細胞**など異種膵島については、その安全性が相当程度確認されて初めて臨床に応用されることとなります。仮に患者自身の細胞から分化させたβ細胞で免疫拒絶の危険がない場合であっても、腫瘍化などの危険を考慮すると、そのまま移植するよりも、マクロカプセル型膵島の

エドモントン・プロトコール

2000年、カナダのアルバータ大学グループにより導入された、ステロイド剤を用いない新しい膵島移植方法。

詳しくは、お役立ちマニュアルPart2、p6参照。

膵島分離

膵臓には消化酵素などを分泌する外分泌細胞と、インスリンなどを分泌する内分泌細胞があり、これらの細胞はコラーゲンで接着している。これをコラーゲナーゼという酵素で切り離し細胞をばらばらにして、その比重によりインスリンを分泌する内分泌細胞（膵島）を分離する。

膵島様細胞

膵島様細胞は、膵島のような細胞という意味。生体内にある膵島細胞に対して、膵島様細胞は、人工的に手を加え、作り出した膵島と同じような細胞。

表② 膵島移植・バイオ人工膵島・機械式人工膵島の比較

	免疫抑制	ドナー不足	有効性	その他
膵島移植	必要	深刻	インスリン離脱は持続困難	くり返し治療は限界あり
バイオ人工膵島	不要	異種膵島などの利用で解消	血糖安定化～インスリン離脱	追加治療可能
機械式人工膵島	不要	なし	血糖安定化	長期的効果は未知数

ように回収可能なバイオ人工膵島に組み込むことで安全性を向上させることができます。

3) 機械式人工膵島との比較 (表②)

将来、操作性や安全性、価格などの点で実用に耐えうるclosed loop (外部からの入力操作なしに自動的に機能する) 型の人工膵島が実現すれば、膵臓・膵島移植とともにバイオ人工膵島もその役割を終えるときが来るかもしれません。

ただし、このような人工膵島を使う場合であっても、外部からの投与だけに頼るのではなく、体内でのインスリン基礎分泌を免疫抑制なしで再構築できるバイオ人工膵島は、血糖管理の安定化に大きく貢献することが期待できます。将来的に、バイオ人工膵島と機械式人工膵島の使い分けあるいは併用が、インスリン依存状態の糖尿病の主要な治療手段となる可能性もありうると思います。

5. QOLの改善をめざして

われわれは、マクロカプセル型膵島と皮下血管新生誘導とを組み合わせることで、バイオ人工膵島の皮下移植による糖

尿病治療の実現をめざして研究してきました。めざしているのは、膵臓移植のように手術や免疫抑制という比較的大きな代償を払って糖尿病の根治をめざすのではなく、できるだけ小さな代償でインスリンの基礎分泌を再構築し、血糖管理の安定性を確保することで患者さんのQOLを改善することです。

もちろん、バイオ人工膵島が糖尿病の根治に結びつけばそれに越したことはありませんが、膵島移植の現状などから見て、確実にこれを実現するのは今のところ難しいと思われます。われわれの研究が臨床応用に結びつくまでにはなお多くの研究が必要ですが、今後、移植用に分離されたヒト膵島の研究転用や、ブタ膵島の臨床応用がわが国でも可能となれば、研究が格段に進むことが予想されます。少しでも早く、糖尿病で苦しんでおられる患者さんのお役に立てるよう、研究を進めていきたいと思っています。

参考文献

- 1) Ryan EA, Party BW, Senior PA *et al*: Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* **54**: 2060-2069, 2005

膵島移植が臨床現場へ登場して、はや10年近くが過ぎようとしています。膵島分離に使用している酵素にウシ成分が混入していたことがわかり、国内では2009年12月現在、膵島移植は停止しています。また、膵島移植を受けた患者さんの長期経過から、血糖の安定化は可能ながら、インスリンの離脱は現状では難しいこともわかってきました。これらに対処するために、医学と工学の技術を連携した取り組みが進められています。膵島移植治療の再開をめざして、さまざまなアプローチを試みていらっしゃる後藤先生にお話を伺いました。

※「お役立ちマニュアルPart 2」の「膵島移植の現状と将来 (p6~9)」も参照してください。

1. 膵島移植のはじまり

2000年に新しい膵島移植療法がカナダで報告され、**膵島移植**は世界中で大きな社会的関心を集め、1型糖尿病患者さんの治療の選択肢の一つとして、第1歩を踏み出しました。この流れを受け、わが国においても、2004年4月に膵島移植が開始され、現在までにすでに28例がおこなわれています。私の所属する東北大学病院は、2006年8月に全国で6番目の膵島移植実施施設として認定され、これまでに2例の移植を実施しました。

前世紀は臓器移植が大きく開花しましたが、今世紀中にはより**低侵襲**な細胞療法へと主役が移り変わっていくと考えられています。その中でも膵島移植は、とくに早い時期に標準治療として確立すると考えられている治療法です。現在膵島移植は、**エドモントン・プロトコル**の長期成績の結果から、**血糖を安定化させるための低侵襲治療**と位置づけられています。

本稿では、膵島移植の現状・課題についてできるだけわかりやすく説明し、あわせて東北大学でおこなっている膵島移植の取り組みについてご紹介します。

2. 膵島移植とは

1) 膵島移植を必要とする患者

インスリン投与に生命をゆだねてい

る1型糖尿病患者さんは、現在世界中に400万人以上いるといわれています。

さまざまな理由で患者数は現在も増加しつづけており、2025年にはおよそ3,000万人に達するものと推測されています¹⁾ 2)。

これらの患者さんの多くは、頻回の自己血糖測定とインスリン療法によって、ある程度血糖コントロールをすることができます。しかし一部の患者さんは、深刻な低血糖性昏睡に悩まされ、致死の危険につねにさらされています。

また、インスリン療法では厳格に管理されていても、血管病変にもとづく腎不全、失明、神経障害、心筋梗塞、脳卒中といった糖尿病長期合併症の併発を完全には阻止できないことが近年明らかになってきました。

わが国における1型糖尿病患者の数は、約10万人といわれています(膵・膵島移植研究会で通常使用されている推定値。厚生労働省を含めて正確な患者数を調査した統計発表はない)。また、2型も含めた糖尿病を原疾患とする腎不全により透析導入になる患者の割合は年々増加しており、またその予後は、他の疾患を原因とする患者にくらべ、はるかによくないことも報告されています。つまり医療的側面からだけでなく、長期的な医療費削減を踏まえた社会的側面からも、これら糖尿病の根治療法、すなわち膵β

後藤 昌史

(ごとう まさふみ)

東北大学国際高等研究教育機構融合領域研究所准教授

1968年生まれ。1993年東北大学医学部卒業、2000年東北大学にて医学博士号取得。その後、Sweden Karolinska Institute、Sweden Uppsala大学にて、臨床膵島移植プロジェクトに参加するかわら、移植後早期グラフト障害や異種膵島移植に関する研究を遂行。2008年より、東北大学国際高等研究教育機構 融合領域研究所准教授。現在に至る。

* * *
旅行と歴史に興味があり、余暇は歴史物を読んだり、テニスをしたりしています(平日は極度の運動不足ですが・・・)

低侵襲

「侵襲」とは「手術」「医療処置」などによる外部からの身体への負担や影響。「低侵襲」な治療とは、身体に対する負担や影響の少ない治療のことで、最近では、切除部位の小さい内視鏡手術などがよく知られている。

エドモントン・プロトコル

2000年、カナダのアルバータ大学グループにより導入された、ステロイド剤を用いない新しい膵島移植方法。

詳しくは、お役立ちマニュアルPart2、p7参照。

細胞の置き換え（置換療法）の確立が急がれています。

2) 臓器移植の問題点

これまで置換療法として、**膵臓の臓器移植が臨床的に確立**されてきました。しかし、臓器移植は手術による侵襲が大きいこと、糖尿病治療にとって必要ではない膵島以外の膵臓構成成分（外分泌組織など）を付随して移植することが合併症の原因になること、拒絶反応時に移植**グラフト**の除去が必要であること等が問題とされてきました。そのため、臓器移植に代わる置換療法として、低侵襲で合理的な膵島移植の確立が強く望まれてきました。

このような状況下で、2000年に新しい膵島移植療法としてエドモントン・プロトコルが報告され、欧米を中心に広く普及し、現在まさに1型糖尿病患者さんに対する理想的治療法として確立されようとしています。

3) 膵臓と膵島

そもそも膵臓は、消化酵素を分泌して消化吸収を助ける**外分泌細胞**と、インスリンやグルカゴンなどのホルモンを分泌して血糖調節をおこなう**内分泌細胞**の、2種類のまったくはたらきの異なる細胞群により構成されています。図①に示す

ように、膵内分泌細胞群は膵臓全体の約99%を占める膵外分泌組織の中に点々と島状に散在しており、その様子から**膵島**といわれます。

膵島は直径が約0.1～0.4 mmの球状の細胞塊で、成人一人あたりの膵臓の中に約100万個存在しているといわれています。膵島は α （アルファ）細胞、 β （ベータ）細胞、 δ （デルタ）細胞、pp（ピーピー）細胞より構成されていますが、その60～70%は β 細胞が占めています。 β 細胞は、血糖が上昇した場合に血糖を低下させるホルモンであるインスリンを分泌します。反対に血糖が低下しすぎたときには、 α 細胞から血糖を上昇させるはたらきがあるグルカゴンが分泌されます。このように、膵島はそれ自体で血糖を感知し、調整をおこなうことが可能であるため、細胞塊ではありますが、考えようによっては一つの小器官ととらえることもできます。

4) 膵島移植の目的

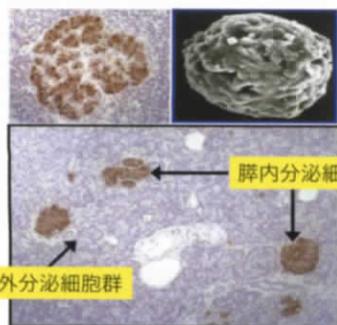
膵島移植の第一の目的は、インスリンの強化療法によっても血糖コントロールが困難な重症1型糖尿病患者さんの血糖値を安定化させ、それにより低血糖発作を解消することです。さらに糖尿病合併症を阻止し、究極的には患者さんのクオリティ・オブ・ライフ（QOL：生活の質）を向上させるために、インスリン注入からの離脱をめざすことです。膵島移植の適応となる患者さんは、膵臓のインスリン分泌能が枯渇しており、糖尿病学会専門医等の専門家による治療によっても血糖のコントロールが困難な重症1型糖尿病患者さんです。膵島移植をおこなうことができないとされているのは、重症感染症や悪性腫瘍治療中の場合です。またアルコール中毒や重症肥満の患者さんも適応外となっています。

膵臓の臓器移植が臨床的に確立

第2章4. (p37～45) 参照。

グラフト

移植治療で、機能を回復させることを目的に移植される臓器や組織のこと。



膵臓は直径0.1～0.4mmの約1%を占める内分泌細胞塊である膵島と、それ以外の外分泌組織より構成されている。左上写真：赤く染まっているのが一つの膵島（インスリン免疫組織化学染色像）右上写真：一つの膵島を示す電子顕微鏡像。下写真：数個の膵島を含む膵組織のインスリン免疫組織化学染色像。

図① 膵臓の組織断面像

5) 膵島移植の手続き

わが国で膵島移植を希望する場合、必要な検査データを揃えたうえで、**膵・膵島移植研究会**が設置する膵島移植適応検討委員会に主治医より申請をおこなう必要があります。適応があると認められた場合には、膵・膵島移植研究会に**レシピエント**登録をおこない、膵島の提供を待つこととなります。膵・膵島移植研究会が認定し、膵島移植をおこなうことが可能な施設が現在全国に6つあります(表①)。

現行のルールでは一人の患者さんが複数の施設に登録をおこなうことも可能です。

表① 膵島の分離・凍結をおこなっている施設

東北大学医学部附属病院
福島県立医科大学附属病院
国立病院機構千葉東病院
京都大学医学部附属病院
大阪大学医学部附属病院
福岡大学医学部附属病院

6) 膵島移植の手術法

膵島移植は膵臓移植とは異なり、局所麻酔下でおこなうことが可能です(図②)。膵臓より分離した膵島を、約200mLの溶液とともに輸液バックに入れて移植に備えます。超音波検査で肝臓内の状況を確認したうえで、肝臓内の血管である門脈へ**カテーテル**を導入し、X線透視で確認しながらカテーテルをとおして膵島浮遊液を注入します。注入終了後、カテーテルを抜きとり、止血操作をおこなって移植操作が終了します。全工程に要する時間は約20~40分です。膵島移植手技は、現在の医療技術では簡易な技術であり、移植手術の際に合併症を併発する危険性は、臓器移植手術に比較してきわめて少ないといえます。また、同様のやり方は門脈の採血や血管の造影などで頻繁におこなわれている方法で、これまでに多くの経験が積み重ねられています。

移植膵島が生着すれば、血糖値を感知して必要な量のインスリンが分泌され、血糖値が低下すればインスリン分泌も自動的に少なくなるため血糖値が正常化します。血糖が正常域まで低下しない場合は、移植膵島が拒絶反応により消失した

膵・膵島移植研究会

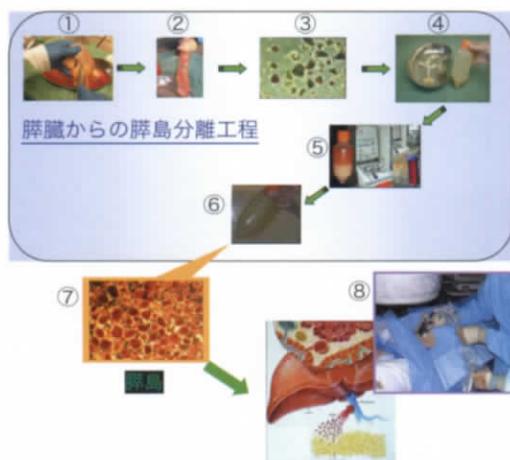
1997年に日本での膵島移植実施を目的として発足。膵・膵島移植研究会膵島移植班では、移植医、糖尿病内科医、腎臓内科医などが全国統一チームを形成して膵島移植実施体制を整えている。実施施設、適応基準の紹介、申請から登録までの手続き等をおこなっている。詳細は、膵・膵島移植研究会膵島移植班のホームページを参照(<http://square.umin.ac.jp/JITR/index.htm>)。

レシピエント

臓器等を移植される患者さんをいう。反対に、臓器等を提供する者はドナーという。

カテーテル

医療器具。体腔の体液や消化器などの内容物の排出、薬物の注入の目的に使用される管。



重症糖尿病患者に対する
低侵襲・安全な細胞療法
という先端医療である

左上：膵臓からコラゲナーゼという特殊な酵素剤を使用し膵島のみを抽出する工程

- ①膵臓周囲の血管や脂肪を剥離
- ②膵臓へ酵素剤(コラゲナーゼ)注入
- ③酵素剤により分解中の膵組織を顕微鏡下で観察した像
- ④酵素剤により分解が終了した膵臓
- ⑤膵島と外分泌組織を分けるための比重遠心分離器
- ⑥最終的に膵臓から抽出された膵島

左下：⑦膵臓から抽出された膵島

真中下：⑧肝臓につながる大きな静脈である門脈へ膵島を注入している様子

右上：⑨点滴の要領で膵島を混濁した溶液を移植することで治療が終了

図② 膵島移植の流れ

場合と、肝臓の中に生き残った移植膵島の量が不足している場合とが考えられます。いずれの場合も、インスリン注射をつづけて次の膵島移植の機会を待つこととなります。欧米では比較的短い期間で次の膵島移植の機会が訪れますが、日本では2回目の膵島移植を受ける機会が訪れるまでかなりの時間を要するため、生着した膵島グラフトに過剰な負荷がかかる点が大きな問題といわれています。

膵島移植においては、拒絶反応が起こった場合でも移植した膵島は自然に消滅するため、膵臓移植と異なり改めてグラフトを摘出する必要がないことが大きなメリットです。

3. 膵島移植の現状

これまで膵島移植推進の原動力となってきたのは、アルバータ大学、マイアミ大学、ミネソタ大学を中心とする北米の研究グループです。

一方、ヨーロッパにおいてもギーセン大学、ミラノ大学、**GRAGIL**、**Nordic Network**を中心とし、膵島移植を医療として確立することができるよう試行錯誤

がくり返されてきました。

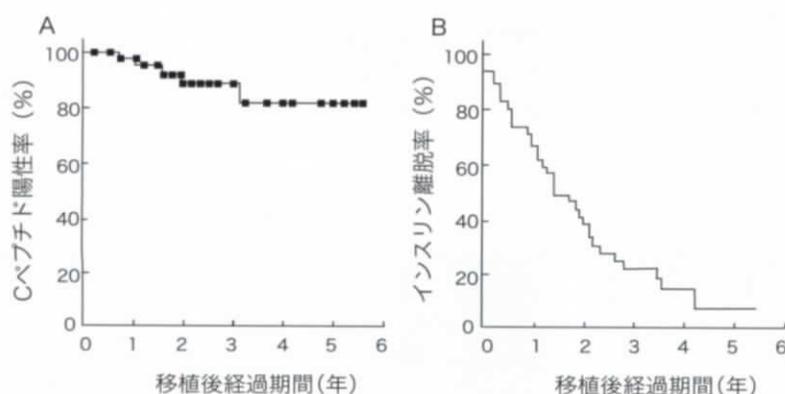
とくに近年、その地理的および財政的不利な条件を補うべく、国家の枠を越えた大規模な膵島移植統合プロジェクトが推進される傾向がみられ、その結果ヨーロッパにおいても膵島移植は急激に普及しはじめています。ヨーロッパによくみられる膵島移植統合プロジェクトの試みは、ドナーおよびレシピエントのプール（登録者・待機者リスト）を増やし臓器を有効利用するといった利点をもたらすばかりではなく、短期間での大規模臨床試験を可能にするため今後も一層進み、この分野全体にさまざまな恩恵をもたらすものと思われます。

エドモントン・プロトコルの世界規模の追加試験による長期経過から、エドモントン・プロトコルでは脳死ドナーからの膵島移植を数回重ねることによって長期に及ぶ血糖安定化が可能ながら、インスリン離脱の長期維持は難しいことが判明しました（図3）。

したがって现阶段では、インスリン注射が面倒であるという理由ではなく、インスリンでもコントロールできない血糖状態を安定化させることを目的とする1

GRAGIL Nordic Network

どちらも複数の医療施設が協働して膵島移植研究をおこなう国の枠を越えた国際組織。



- A) 膵島移植後5年以上経過しても、80%以上の移植患者においてグラフト生着が確認されている。膵島移植は長期にわたり血糖コントロールを安定化させることが可能
- B) 膵島移植後5年経過すると、インスリン離脱率は約10%まで低下する

※Cペプチド陽性率は、移植された全患者さんにおいて膵島グラフト（組織）が機能している患者さんの割合を示す。

図3 膵島移植の長期成績

(参考文献3)より改変引用)

型糖尿病患者さんが膵島移植の適応というようになります。この目的を達成するうえでは、リスクの少ない低侵襲療法である膵島移植は目的にかなう治療法といえます。近年では、移植時の免疫抑制導入薬として、抗胸腺細胞抗体と抗TNF- α 製剤を併用することにより、グラフト生着が大幅に促進され、インスリン離脱期間も延長するという報告がなされています。今後臨床に即した研究がさらに進むことにより、近い将来インスリン離脱の長期維持が可能になると考えられます。

日本においても、2004年4月より臨床膵島移植が開始されました。現在のところわが国では、膵島移植が法律上、組織移植の範疇に組み入れられるため、心停止ドナーからの膵臓使用を余儀なくされています。これは世界的に見てもきわめてまれですが逆に、これまで心停止ドナーを使用する膵島移植は不可能であるといわれていたことを考慮すれば、一つの大きな臨床的チャレンジであるといえます。2007年3月までに57回の膵島分離がおこなわれ、そのうち28回において、延べ17人の患者さんに移植がおこなわれました。現在、膵・膵島移植研究会では、欧米の最新免疫抑制療法を取り入れた新しい様式（プロトコル）にもとづく膵島移植を、**高度医療評価制度**という**厚生労働省の定める臨床研究スタイル**で開始するために精力的に準備を進めているところです。

4. 膵島移植の課題とその対策

膵島移植が今後より広く普及していくためには、患者さんの要求を満たすのはもちろんのことですが、それに加え、臓器という限りある貴重な社会資源を有効に利用するため、現状の3～4人分の臓器によってではなく、臓器1つによって

患者さん1人の治療を実現していく必要があります。

これを妨げる主たる原因が、

- 1) 膵島分離技術の未成熟
- 2) 移植前膵島を評価する有用な方法がない
- 3) 移植後早期における膵島グラフトの生着不全

に集約されるものと考え、これらの問題に対応するため、多角的なアプローチを積極的に導入し、東北大学独自の膵島移植法を考案するに至っています。

1) 膵島分離技術の改良

現在、膵島移植は、欧州より供給されていた膵島分離用酵素にウシ成分が混入されており、狂牛病のリスクが否定できないという理由で、一時停止へ追い込まれています。2010年春にはウシ成分を除外した酵素が新たに供給され膵島移植が再開される見通しですが、その効力に関しては未知であり、またこれまでの酵素に共通する課題として**ロット**間の格差問題が存在するため、東北大学では世界に先駆け動物成分を完全に含まない安全な**リコンビナント**タイプの国産新規酵素剤の開発に乗り出しています。

2) 移植前膵島評価法の開発

現在おこなっている膵島移植における大きな課題の一つとして、有用な移植前膵島評価法がないということがあげられます。われわれはこれまでに分離膵島の**バイアビリティ**を簡便かつ正確に計測する手法としてADP/ATPアッセイを確立し提唱してきましたが、近年、医学と工学の連携を促進し、膵島自身の呼吸によって生じる還元電位を波形として視覚化する呼吸活性測定システムの確立に成功しました（図4、次ページ）。このシステムはこれまでのバイアビリティ評価法と

高度医療評価制度

医学医療の高度化やこれらの医療技術を受けたいという患者のニーズ等に対応するためにつくられた制度。薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術を、一定の要件の下に、「高度医療」として認め、保険診療と併用できる制度。薬事法上の承認申請等につながる科学的に評価可能なデータの収集の迅速化も目的にされている。

厚生労働省の定める臨床研究スタイル

全国の膵島移植施設において免疫抑制プロトコルを統一し、その有効性について評価をおこなう。

ロット

酵素剤は微生物に生産をおこなわせるが、培養条件や微生物の状態により産生される酵素剤の効力も大きく異なることが知られている。同じ条件下で産生され、同じ効力を有する一群の酵素剤はロット内の差がない。

リコンビナント

目的とするタンパク質を産生するための設計図となる遺伝子を菌に人為的に組み込む手法のこと。

バイアビリティ

生存率ともいう。膵島を構成する細胞がどの程度生きているかを示す。

凝固・補体系

いずれも生体の防御反応の一種であり、凝固系は血液中の凝固因子により止血をおこない、外傷などによる出血を止める。

補体系は、体へ侵入してきたウイルスや細菌といった異物をブロックする一連の防御システム。

抗凝固作用・抗補体作用

凝固系が過剰に作用すると血栓を形成し脳梗塞などの状態を引き起こすことがある。抗凝固作用は、行き過ぎた凝固系をブロックする作用である。

補体系が過剰に作用すると自分の組織を損傷する状態を引き起こすことがある。抗補体作用は、行き過ぎた補体系をブロックする作用である。

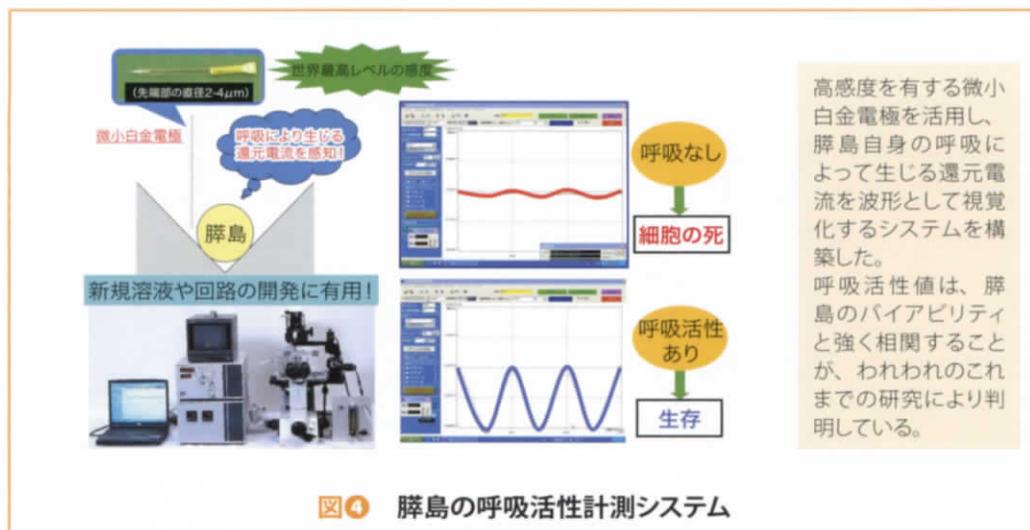


図4 脾島の呼吸活性計測システム

高感度を有する微小白金電極を活用し、脾島自身の呼吸によって生じる還元電流を波形として視覚化するシステムを構築した。呼吸活性値は、脾島のバイアピリティと強く関連することが、われわれのこれまでの研究により判明している。

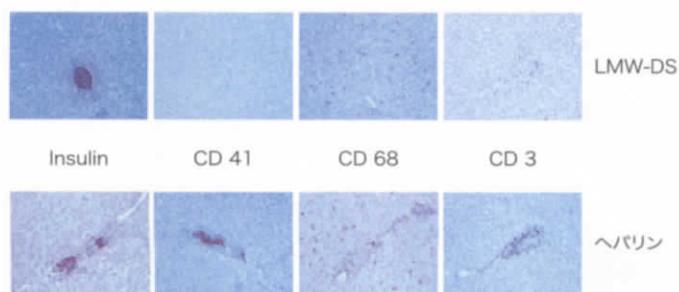
は根本的に異なり、非侵襲的であるため、脾島そのもののバイアピリティを時間をおって観察することが初めて可能となりました。

3) 移植後早期における脾島グラフトの生着

移植後早期における脾島グラフトの消失には、**凝固・補体系**の活性化が大きく関与していることがこれまでの研究により判明しています。われわれはこれまでに強力な**抗凝固・抗補体作用**を有する Low molecular weight dextran sulfate (LMW-DS) がグラフトの寿命の制御に有用であることを見出し報告してきました

(図5)。LMW-DSは硫酸基を含む糖類の一種であり、非常に安価であるうえ安定性が高い試薬であるため、脾島移植への臨床応用が期待されています。

実際、LMW-DSはNIH study (米国国立衛生研究所の試験) として取り上げられ、2009年夏よりすでに海外で臨床試験が開始されています。しかし、LMW-DSはその抗補体作用にくらべて内因系抗凝固作用が著しくまざっているため、ケースによっては出血のリスクを伴い、適量の投与が難しいことも判明しています。そこで現在われわれは、すでに臨床現場で活用されている抗凝固薬と臨床応用が望めるグレードの補体阻害ペプチド



上段：LMW-DS
下段：ヘパリン(対照)を投与し、ブタ脾島を移植した糖尿病サルにおける移植後24時間の脾島グラフトの免疫組織化学染色像。顕微鏡倍率×200。

LMW-DSが自然免疫反応 (CD41, CD68) を強力に制御することにより、それに引き続き起こる獲得免疫反応 (CD3) も効果的に制御されることが判明した。

インスリン：赤く染まっている部分がインスリンを示しており、上段の脾島では形態が保たれているが、下段では崩壊していることがわかる。

CD41：血小板が発現するマーカーであり、赤く染まっている部分が血小板である。下段の脾島周囲に見られるが、上段には確認されず血小板の沈着をブロックしていることが分かる。

CD68：マクロファージという炎症細胞が赤く染まっている部分である。下段の脾島周囲により多く見られる。

CD3：Tリンパ球という炎症細胞が赤く染まっている部分である。下段の脾島周囲に多くみられる。

図5 LMW-DSによる移植後早期脾島障害の制御

(参考文献4)より改変引用)

の組み合わせによる新しい方法を検討中です。近い将来、本学トランスレーショナルリサーチ（基礎医学研究の成果を臨床応用まで一貫しておこなう橋渡し研究）センターにおける**探索的臨床研究**へ発展させたいと考えています。

上述したような諸問題に対応するためには、これまでどおりの一方向からのアプローチでは明らかに不十分であり、他の多くの分野がそうであるように、膵島移植の分野においても異分野や産学が連携する多角的なアプローチの積極的な導入が不可欠です。

5. 膵島移植の今後の展望

膵島移植は、血糖コントロールに苦しむ1型糖尿病患者さんにとって、まさに理想的で、患者さんに優しい治療法といえます。

日本における膵島移植の今後の展望ですが、医療の世界の流れとして、一度低侵襲治療が受け入れられた暁には逆戻りすることはなく、さらにその治療を改善していく方向に向かうのが常です。したがって、カテーテル治療や内視鏡手術をより好むわが国においては、今後技術の進展に伴って膵島移植は一層広く普及していくものと考えられます。

また、技術的観点からも、心停止ド

ナーからの膵臓提供に限られるというわが国独特の厳しい環境が短期間に飛躍的な膵島分離技術の革新をもたらしているため、今後、脳死ドナーからの状態のよい膵臓を使用することにより、わが国の膵島移植は世界に類を見ない素晴らしい発展を遂げる可能性を大いに有していると思われま

す。しかし、欧米にくらべて極端にドナーが少ないわが国の状況を考えると、今後の膵島移植の方向性として、異種膵臓を使用する**バイオ人工膵島移植**や**再生医療**といった選択肢も十分視野に入れておく必要があると思われま

探索的臨床研究

基礎医学研究の成果を臨床応用まで一貫しておこなう橋渡し研究。トランスレーショナルリサーチとも言う。

バイオ人工膵島

第3章2. (p54 ~ 60) 参照。

再生医療

第3章4. (p68 ~ 75)、第3章5. (p76 ~ 81)、第3章6. (p82 ~ 87) 参照。

参考文献

- 1) King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21: 1414-1431, 1998
- 2) Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P: The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 14 (Suppl 5) : S1-S85, 1997
- 3) Ryan EA, Paty BW, Senior PA *et al*: Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 54:2060-2069, 2005
- 4) Goto M, Tjernberg J, Dufrane D *et al*: Dissecting the instant blood-mediated inflammatory reaction in islet xenotransplantation. *Xenotransplantation* 15: 225-234, 2008

桑 昭苑

(くめ しょうえん)

熊本大学発生医学研究所
多能性幹細胞分野教授

東京大学薬学部卒業、同薬学修士修了後、帝人(株)生物医学研究所研究員を経て、大阪大学理学大学院進学。その後、東京大学医学研究所、科学技術事業団ERATO御子柴プロジェクトと一貫して初期発生の研究に従事。1999年より、ハーバード大学に留学したのを転機に、膵臓の発生・分化を研究対象とし、ES細胞を用いた分化誘導方法の開発に取り組むようになる。2002年より現職。

* * *

これまで休日には子供と過ごしてきたが、そろそろ遊んでももらえなくなってきたので、新しい趣味を模索中です。

ES細胞、iPS細胞が登場し、再生医療への期待は大きくふくらみました。では一体、ES/iPS細胞からどうやって膵β細胞をつくり出すのでしょうか。これを理解するためにまず、再生医療とはどのような医療であるのかを理解しなければなりません。

そのために桑先生に、幹細胞、ES細胞、iPS細胞の基本について、ご説明していただきました。さらに、先生のご専門の「ES/iPS細胞から膵β細胞への分化誘導」について、その考え方、手法、今後の課題について分かりやすくご説明いただきました。

1. はじめに

人の体には、損傷した組織を再生する能力(再生能)がある程度備わっています。

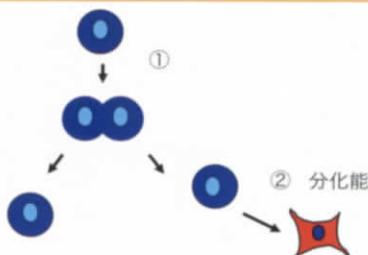
たとえば、怪我をしてもやがて傷口は治ります。髪の毛が抜けても、また生えてきます。しかしこのような、体に備わっている新しい細胞を生み出す能力である**修復能**(組織を修復する能力)は、組織や臓器によって異なります。皮膚や骨などは修復能が高いのですが、より特殊な機能をもつ細胞は**増殖能**(細胞が増える能力)が低く、修復能も高くありません。両生類のイモリは高い**再生能**(組織を再生する能力)をもっているため、手足が切断されても再生することができます。プラナリアに至っては、体の一部から体全体を再生することもできます。この再生能とは何かを理解できれば、ヒトの臓器を再生することができるのではないかと考え、ヒトの再生をめざす研究がさかんにおこなわれるようになりました。

2. 再生医療を理解するための基礎

1) 幹細胞とは

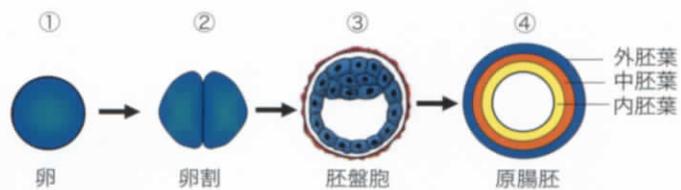
再生医療の主役はなんといっても**幹細胞**です。幹細胞とは、分裂して、その細胞と**同じ細胞を複製できる能力(自己複製能)**と、特定の条件で**異なった機能をもつ別の細胞に変化する能力(分化能)**をもつ細胞です(図①)。

幹細胞を理解するためには、体がどうやってつくられるのかを知る必要があります。私たちの体は、卵子と精子が受精した1つの細胞、**受精卵**からつくられます。1つの受精卵は、最初いくつかの細胞に分裂します。この段階では、まだ一つひとつの細胞が、まったく同じ能力をもっています。もう少し時間が経つと、受精卵は、さらに何回か分裂して内部が空洞の**胚盤胞**とよばれるものになります。さらに何回か分裂をくり返して、**外胚葉**、**中胚葉**、**内胚葉**という3つの細胞系譜に分化します。この3つの部分が、それぞれ形を変えながら体のいろいろ



①1つの細胞から2つの細胞へ分裂(自己複製能)
②別の細胞へ分化(分化能)

図① 幹細胞システム



①受精卵 ③胚盤胞と呼ばれる、この中の細胞塊がどんな細胞にでも分化(変化)できる多能性をもつ細胞になる。
②分裂する。 ④3つの細胞系譜に変化する。

図② 初期発生システム

るな部分の細胞をつくります (図2)。

具体的には、脳などの神経、皮膚は外胚葉から、筋肉、心臓は中胚葉から、呼吸器、消化器系の臓器、つまり、肝臓、胃、腸、肺、膵臓などは内胚葉からつくられます。このようなつくられ方は厳密に決まっています。

分化とは、細胞が特定の機能をもった細胞へと変わること、この分化能をもっている細胞で、しかも増殖能をもつ細胞を**幹細胞**とよびます。幹細胞は大きく2つに分けることができます。この文の主題の、**胚性幹細胞** (embryonic stem cells: **ES細胞**)と**体性幹細胞**です (図3)。

2) ES細胞 (胚性幹細胞) とは

ES細胞は、胚盤胞の内部の細胞を取り出し、培養してつくった細胞です。胚盤胞は、3つの胚葉に分かれる前の未分化な状態であるため、将来、体のすべての細胞になれる**多能性**を維持したまま、半永久的に培養することができます。

マウスを使った実験では、マウスのES細胞を適切な条件のもとで、マウスの子宮の中に戻すと、マウスになる能力をもっています。これは、ES細胞がマウスの受精卵と同じ能力をもったということを示しています。このES細胞を体の外で培養し、分化をうまく制御することができれば、体のあらゆるタイプの細胞や臓器をつくることも可能になると期待されています。

現在すでに、ES細胞をある特定の条件のもとに置くと、神経細胞、心筋細胞、血管内皮細胞などさまざまな細胞に分化させられることがわかってきています。

3) 体性幹細胞とは

ES細胞に対して**体性幹細胞**は、組織を新しく作り直す (組織再生) ために機能している未分化な細胞を指し、**組織幹**

細胞ともよばれます。ES細胞と異なり、体性幹細胞は実際に体を構成する組織の中に存在します。体性幹細胞は、未熟 (分化の途中) な状態を保ちながら、自分と同じ細胞をつくり (自己複製)、さらに特定の細胞に段階的に変化する**前駆細胞**をつくる細胞と定義されています。

しかし、ES細胞のような万能細胞にくらべると、分化できる細胞の種類が、ある程度決まっています。臓器にはそれぞれの体性幹細胞が存在し、その臓器の恒常性を維持するようにはたらいっています。通常、さかんに新陳代謝をおこなっている組織もあれば、眠っていることが多い組織もあります。しかし損傷を受けたときには、これらの体性幹細胞が活発に分裂し、組織を修復するようにはたります。

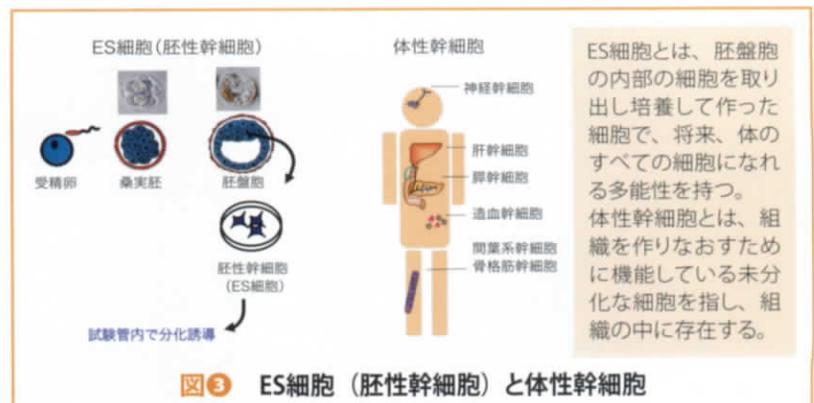
体性幹細胞の中で、これまで最もよく研究されてきたのが「造血幹細胞」です。血液中には赤血球、白血球、血小板などの血液細胞が存在しますが、造血幹細胞はつねに自分自身を複製しながら、さまざまな血球細胞に分化して、血液を維持しています。造血幹細胞を体外に取り出し、放射線照射で血液幹細胞を損傷した動物体内に移植すると、移植を受けた個体は造血能 (血液をつくり出す能力) を再構築できるのです。実際、血液幹細胞ではこうした組織再構築能が証明されています (図4)。

多能性

多能性 (multipotency) とは、ES細胞や成体幹細胞がもっているような、いくつかの種類の細胞になることのできる能力。

前駆細胞

胎児や成人の組織にある、幹細胞から分化した細胞で、さらに分化を続けて様々な細胞を生み出す。一時的に存在する細胞で、幹細胞のような増殖能力を持たない。



しかしながら、すべての臓器においてその体性幹細胞がよくわかっているわけではありません。膵臓の体性幹細胞については、そもそも存在するか、存在するとしたらどこに、どういう性状の細胞なのかについて、この分野の研究者の間で意見が分かれています。たとえ、実際われわれの体に存在していても、成人では極わずかしか存在しないため、解析が難しいのです。

4) iPS細胞とは

1981年にマウスのES細胞が、1998年にヒトES細胞が樹立されました。そしてヒトES細胞でも、マウスと同様に、内胚葉、中胚葉、外胚葉からできるあらゆる組織に分化する能力をもっていることがわかってきました。ヒトES細胞を体外でほしい臓器に分化できれば、移植医療に使うことが可能です。しかし、ES細胞を利用した再生医療にはいくつかの問題点があります。

まず、受精卵を壊してつくるといふ、生命倫理の問題と、病気の人に移植したときに、拒絶反応が起こるといふ問題があります。2番目の拒絶反応の問題は、患者さんの細胞の核を受精卵に移植して、そこからES細胞をつくる、すなわち、**クローン胚ES細胞**をつくる技術を確立す

ることで解決できると考えられます(図5)。2004年の韓国のファン・ウソク(黃禹錫)教授が「ヒトクローンES細胞の作製に世界で初めて成功した」と発表されましたが、その後2006年には捏造であることが発覚しました。現在、動物のクローン胚ES細胞はつくられています、ヒトからの作製はまだ報告されていません。

京都大学の山中伸弥教授らは、**iPS細胞**(induced pluripotent stem cells;人工多能性幹細胞)を、2006年にマウスから、2007年に人間から作製することに成功しました。マウス、人間の皮膚などの細胞に、たった4つ(ないし3つ)の遺伝子を導入することで、ES細胞と同じようにどんな細胞にも分化できる「多能性」をもった細胞に変わったのです。iPS細胞が受精卵を使わずに体の細胞からつくることができるという点で、ES細胞がかかえる生命倫理の課題を克服できる可能性があります。また、患者自身の細胞からiPS細胞をつくれれば、移植しても拒絶反応が少ないという利点があります。

5) 膵臓の幹細胞治療

「幹細胞システム」が障害を受け機能しなくなった場合、人為的に幹細胞や**成長増殖因子**を補うことで、幹細胞を活性化させ、臓器の再生を促進することがで

クローン胚ES細胞

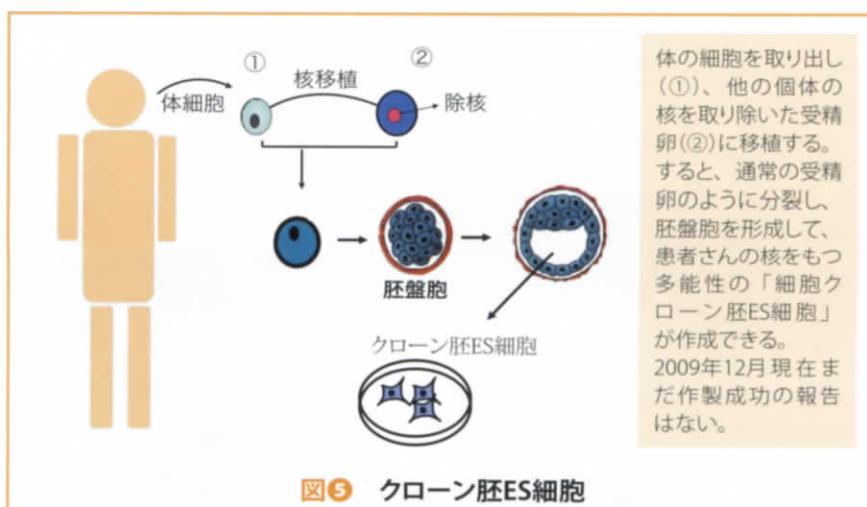
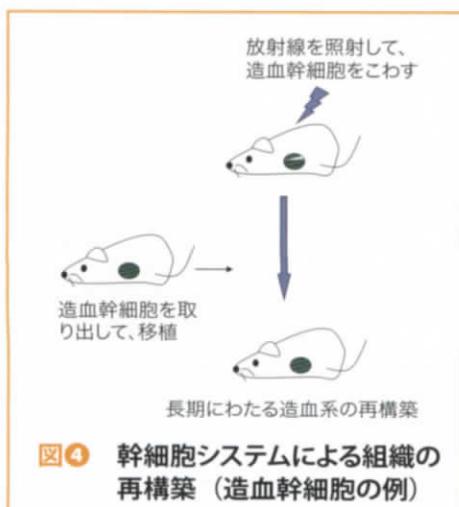
核移植ES細胞。核を除いた卵に他の個体の体の細胞の核を入れてつくる。

ES細胞と同じ性質をもつが、人間の細胞では成功していない。

図5参照。

成長増殖因子

生体内に存在する特定の細胞の増殖や分化を促進するタンパク質。



きます。これらを**幹細胞治療**とよびます。いわゆる「骨髄移植」はまさに血液幹細胞を使った細胞移植で、幹細胞を用いた最初の幹細胞治療です。

膵臓の体性幹細胞のはたらきや活性化の過程が解明されれば、膵臓の体性幹細胞を体の外に取り出して試験管の中で増殖させ、体の中に戻すという「細胞移植」をおこなうことができます。あるいは、膵臓の体性幹細胞を体の外に取り出し、幹細胞を膵β細胞に分化させてから戻す方法も考えられます。また、薬剤投与により膵臓の体性幹細胞を体内で活性化させる方法もあるでしょう。

現在、1型糖尿病に対して、**膵臓移植**、**膵島移植**の治療がおこなわれ、一定の成果が出されていますが、圧倒的にドナーが不足しています。試験管の中で、ES/iPS細胞から膵β細胞の体性幹細胞をつくり移植する、あるいは膵臓の体性幹細胞をつくり移植することも考えられます(図6-B)。では果たして、ES/iPS細胞から膵β細胞はつくれるのでしょうか？

つぎに、ES/iPS細胞を用いた膵β細胞の分化誘導研究の現状と展望について説明していきます。

3. ES/iPS細胞から膵β細胞への分化誘導

1) 胎生期には

膵β細胞がつくられる過程について少し説明します。冒頭に述べたとおり、膵臓は内胚葉からつくられる臓器です。初期発生の過程で、内胚葉がつくられた後、内胚葉から呼吸器、消化器などの細胞が分化してきます。膵臓の前駆細胞はかなり初期に形成され、**Pdx1遺伝子**を発現する細胞として、ほかの細胞と識別されるようになります。

胎生期において、このPdx1遺伝子が発現する膵臓の前駆細胞は、膵臓を構成するすべての細胞に分化することがわかっています。まず、内分泌前駆細胞、外分泌前駆細胞、そして導管細胞がつけられます。さらに、内分泌前駆細胞からは4種類の内分泌細胞、**α (アルファ) 細胞**、**β (ベータ) 細胞**、**δ (デルタ) 細胞**とpp (ピーピー) 細胞が分化して生じてきます(図6-A)。

内分泌前駆細胞からβ細胞が生まれてくる過程において、多くの遺伝子がかかわっていることがこれまでの研究で明らかになっています。

膵臓移植

第2章4. (p37 ~ 45) 参照。

膵島移植

第3章3. (p61 ~ 67) 参照。

Pdx1遺伝子

pancreatic-duodenal homeobox 1の略。膵臓に特異的に発現している転写因子。第3章7. (p92) 参照。

β (ベータ) 細胞

膵島を構成する4つの細胞(α、β、δ、pp)の一つで、これだけがインスリンを分泌する。



図6-A 膵臓のβ細胞までの発生分化経路

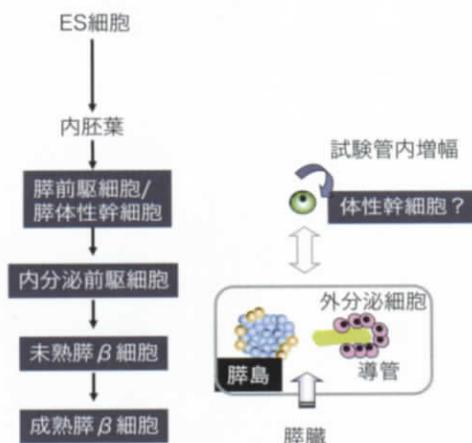


図6-B 細胞移植の使用に期待される細胞

図6 膵臓のβ細胞までの発生分化経路と細胞移植の使用上期待される細胞

体性幹細胞が実際存在するかどうかについては、まだ議論が多い。膵島のβ細胞自身が増殖する説、内分泌細胞、導管、あるいは外分泌細胞に幹細胞が存在する説とがある。仮に膵臓の体性幹細胞が存在するとしても、ごく少量なので、体性幹細胞を増幅させる技術が必要となる。

胚様体、胚葉体形成法

ボール状の細胞塊で、ES細胞を浮遊培養すると形成される。形態的に、マウス6.5日胚に類似しているため、胚葉体と呼ばれる。

胚葉体を形成するような培養方法を胚葉体形成法という。

支持細胞

細胞培養の際、別の細胞をあらかじめまき、その後、目的とする細胞をまく。

最初にまいた細胞のことを支持細胞といい、この支持細胞が出す成長増殖因子などが、目的とする細胞の増殖あるいは分化を助けると考えられる。

血清

表① (p74) の説明を参照。

細胞株

生体から取り出して培養された細胞のうち、長期間にわたって、体外で維持され、一定の安定した性質をもつようになった細胞。

アクチビンと塩基性線維芽細胞増殖

アクチビンは膵臓の分化を促進するホルモン。

塩基性線維芽細胞増殖因子は、血管新生を促進するペプチド。

第3章2. (p56) 参照。

セルソータ

セル(細胞)を個々に判別し、選り分けて回収する装置。

2) ES/iPS細胞では

ES/iPS細胞から分化誘導させるときも、受精卵と同様に、まず外胚葉、中胚葉、内胚葉という三つの部分に分かれ、この三胚葉からそれぞれの胚葉由来の臓器の細胞が分化してつくられます。ES細胞から特定の細胞をつくる際には、得られた細胞が成体と同等の機能を有することが大切です。そのために、ES細胞から特定の細胞をつくる際には、正常の発生の過程と同じような過程をたどらせることがよいと考えられています。膵臓は内胚葉由来の臓器なので、ES細胞は内胚葉を経て、膵臓の前駆細胞、膵臓の内分泌前駆細胞、そして膵β細胞という順番で細胞が得られます。

現在、ES細胞は培養液中に細胞を浮遊させた**浮遊培養**、または細胞をシャーレに付着させた**単層培養**などの条件で分化が誘導されています。

浮遊培養では、ES細胞が**胚様体**とよばれる細胞のかたまりを形成し、外胚葉、中胚葉、内胚葉、いずれの細胞もつくられます。マウスおよびヒトES細胞を用いた研究から、膵臓の前駆細胞、あるいはインスリンを発現する細胞が**胚葉体形成法**により分化誘導してあらわれました。このような胚葉体を経由する培養条件では、膵β細胞に確実に分化させることはできませんが、分化を誘導する効率そのものが低く、他の種類の細胞が大多数を占める中に少くだけ膵β細胞が混ざっている、というものでした。そのため、作製した膵臓の前駆細胞を取り出して、グルコース応答性(糖に対する反応性)や糖尿病マウスに対する治療効果といった機能的評価をおこなうことが困難でした。

単層培養においては、内胚葉が自然誘発的に出現する割合は非常に少なく、外から何らかの誘導因子を加えることで、内胚葉への分化を促す必要があります。

うまくほしい方向へ分化を誘導させることができれば、分化した細胞を取り出して再度培養したり、解析したりすることが可能となります。

3) 支持細胞を用いて

ES細胞を目的の細胞へ分化するよう誘導するために、目的の細胞を効率的に得られる方法を構築することが最優先になります。つづいて、**支持細胞**の代わりになる成分、あるいは成分がわかっている合成培地(細胞を培養する液体)に切り替えられるような手法を探します。

われわれの研究グループは、まずは支持細胞を用い、**血清**入りの培地を用いて、膵臓前駆細胞が効率的に得られる分化誘導方法を確立することを目的として研究を開始しました。マウスの胎児(胎仔という)の腎臓の細胞を培養した**細胞株M15**がES細胞から内胚葉へ分化させるために大変適した環境を提供してくれることを発見し、M15細胞を薄く敷いた上に、ES細胞を置いて培養すると、2%が膵臓の前駆細胞になることを突き止めました。このM15細胞の上にES細胞を置き**アクチビン**と**塩基性線維芽細胞増殖因子**(FGF)を加えると、ES細胞の30%が膵臓の前駆細胞になることがわかりました。よく解析してみると、アクチビンを加えることで、ES細胞から内胚葉への分化の効率が高くなり、またアクチビンと塩基性線維芽細胞増殖因子を加えると、内胚葉から膵臓の前駆細胞へと分化誘導され、結果的に高い分化誘導効率を得ることができました。この膵前駆細胞を**セルソータ**で取り出して、マウスに移植すると、マウス体内で膵β細胞になることも確認しました(図7)。

4) 分化した細胞の追跡、取り出し

ES細胞から得られた分化細胞が、正常

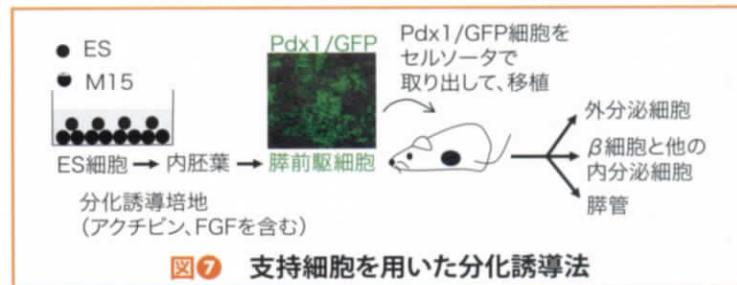
な胚の発生と同じ時系列に沿って、遺伝子が発現してくることを確かめながら進めることが重要です。そのために、特定の遺伝子を発現している細胞に目印をつけて、細胞を生きのまま追跡し、取り出して誘導した細胞が目的とする細胞かどうか解析します。

内胚葉で特異的にみられる細胞表面のタンパク質がすでにわかっていますので、このタンパク質を認識する抗体を用いて、内胚葉を識別したり取り出したりすることができます。膵臓前駆細胞は、特異的に発現する細胞表面のタンパク質はまだ知られていませんが、膵臓前駆細胞で遺伝子Pdx1が発現すると緑色蛍光を発するタンパク質の遺伝子(GFP)を、あらかじめES細胞に遺伝子操作により入れておくことができます。

そうすると、生きのまま、緑色蛍光を指標に膵臓の前駆細胞を追跡したり、取り出したりすることができます。さらに、同じような手法を用いて、インスリンを発現する細胞を追跡したり取り出したりすることもできます。支持細胞の上で得られたES細胞由来の分化細胞の中から、このように緑色蛍光を指標にPdx1遺伝子を発現する分化細胞を取り出し、この細胞をマウスに移植しました(図7)。

ES細胞由来の分化細胞はいろいろな細胞がミックスした細胞集団です。その中に、未分化な細胞や目的細胞以外の細胞が混じっています。未分化な細胞が混入すると移植後に癌化のリスクを高めるため、目的とする分化細胞のみを取り出し移植することが重要です。上記のように、GFPを用いて緑色蛍光を発している細胞を取り出すためには、あらかじめES細胞を遺伝子操作する必要があります。

膵臓の前駆細胞あるいは膵β細胞に特異的にみられる細胞表面のタンパク質が見つかれば、遺伝子操作せずに、膵臓の



前駆細胞あるいは膵β細胞を取り出すことができます。現在、多くの研究者がこれについての技術開発をおこなっています。

5) 体内へ移植することにより

成熟化するβ細胞

現在の技術では、ES細胞から生成した膵前駆細胞を試験管内で培養してもなかなか成熟したβ細胞になりません。しかし、この細胞を体内へ移植すると、体内の微小環境のもとでβ細胞へ成熟化することがわかっています。

マウスでは胎仔として発生した初期からβ細胞がインスリンを発現しますが、インスリンの発現量は胎生期を通じてだんだん上昇していきます。出生後から成体になるあいだにおいても、膵島の大きさと数は次第に増大しますが、成体マウスでのインスリンの遺伝子発現量は胎生期に比べ数桁高くなっています。つまり、β細胞に分化しただけでなく、成熟したβ細胞になること(成熟化)が、糖に感受性を示しインスリンを分泌する能力を示すのに重要なのです。

6) ヒトES細胞を用いた分化誘導研究

ヒトES細胞を用いた研究は海外で精力的におこなわれており、ヒトES細胞から内胚葉を効率よく分化誘導できる方法を開発したバイオテック企業のノボセル(Novocell)社は、各種成長増殖因子、あるいは化合物の添加を組み合わせ、正常な発生の過程に沿った仕組みで、ES細胞から内胚葉を経てインスリンを産生する膵β細胞に分化させることに成功した

GFP (緑色蛍光タンパク質)

一般の無機蛍光物質と異なり、タンパク質であるため遺伝子の形で生きた細胞や生物に導入することができる。
第3章5. (p78) 参照。

微小環境

幹細胞を取り出して試験管の中で培養しても本来の性質を発揮できない。幹細胞にはその性質を維持するための特殊な環境が必要とされており、この環境のことを微小環境という。

ノボセル(Novocell)

1999年に設立された、米国カリフォルニア州・サンディエゴに本社を置く幹細胞エンジニアリング企業。

細胞のカプセル化技術をもとに、糖尿病など慢性疾患に対する細胞治療の開発などをおこなっている。

と報告しました。

さらに、人のES細胞からつくった膵島のような細胞を移植したマウスで血糖を高めると、インスリンを分泌するようになったと報告しています。彼らは免疫機能をはたらかせないようにしたマウスの体内に、ヒトES細胞から分化させた内胚葉細胞を移植した後に、ストレプトゾトシンを投与して膵β細胞を破壊しました。ストレプトゾトシンは、ヒトES細胞由来のβ細胞に影響を与えずに、マウスの膵β細胞を特異的に障害します。その結果、移植を受けなかったマウスでは高血糖になりましたが、ヒトES細胞からの分化細胞の移植を受けたマウスは、8割以上のマウスで血糖値の正常化がみられました。3ヵ月後に成長した移植片を取り除くと血糖値の上昇が再発しました。この結果は、移植したヒトES細胞からのPdx1陽性細胞が、**耐糖能**を有した正常なβ細胞を生み出すように体内で分化したことを示しており、ヒトES細胞からの分化細胞を用いた再生医療実現の可能性を示しました(表①A, B)。

7) 低分子化合物を利用して β細胞を成熟化する

ES細胞から試験管内で膵臓細胞を分化誘導する方法ではさまざまな分化促進因子が使用されています。膵臓分化の研究

においても培地に添加する成長増殖因子の代わりに、同程度もしくはそれ以上の効果のある低分子化合物を探索する研究がはじまっています。

2009年に、ハーバード大学のグループが、まずヒトES細胞から内胚葉を分化誘導し、そこに調べたい低分子化合物を添加し、分化してくる膵前駆細胞を定量するという方法で大規模な調査をおこないました。彼らは、5,000種類の化合物を調べ、Pdx1陽性の膵前駆細胞を非常に効率的に分化誘導する化合物を決定しました(表①C)。さらに同グループは、ES細胞から内胚葉への分化を促進する化合物も明らかにしています(表①D)。

今後は、成人の体の成熟した膵β細胞と同程度のインスリン産生機能をもつ細胞への分化を促進する化合物をさがすとともに、さらに成熟β細胞と同じようにグルコース濃度に対応してインスリンが分泌される機構を備える必要があります。それに伴い、今後はこれまで分化実験に使用されてきた成長増殖因子と低分子化合物を併用する分化誘導方法が多く開発されていくと考えられます。

これまでは、試験管内で得られる成熟度には限界があり、動物への移植により、より成熟度の高いβ細胞を得られるようにしていましたが、今後はこのような低

耐糖能

血液中の糖を正常に戻す力。体に取り込まれた食物は、消化吸収され、血液中にブドウ糖として増加するが、インスリンの作用で細胞の中へ取り込まれる。その結果、血液中のブドウ糖は減少し、血液中の糖分は正常に戻る。

こういった一連の作用を通じて血糖値を正常に保つはたらきを耐糖能という。

第1章1. (p8)、第2章4. (p44)、第3章5. (p79) 参照。

表① ヒトES細胞 (iPS細胞) からの膵β細胞への誘導に関するおもな報告

発表年	著者名	ES /iPS	培養日数	血清	分化効率 分化細胞の特徴など
A	2006 D'Amourら (ノボセル社)	ES	20日	低血清 ↓ なし	インスリン発現細胞 約7% 糖応答性なし
B	2008 Kroonら (ノボセル社)	ES	20日	低血清 ↓ なし	・インスリン発現細胞をマウスへ移植 ・移植、マウスへSTZ投与による糖尿病化→ 低血糖を維持
C	2009 Chenら	ES	13日	低血清 ↓ なし	膵前駆細胞への分化効率を高める化合物の発見 Pdx1陽性細胞 > 50%
D	2009 Borowiakら	ES	5日	低血清 ↓ なし	内胚葉への分化効率を高める化合物の発見 内胚葉 > 70%

血清中にいろいろな成長増殖因子が含まれている。血清存在下では、経験的に細胞がよく増える。しかし、血清には何が含まれているか、微量成分がわからないので、多くの場合はいったんうまく培養がいくようになったら、今度はできるだけ血清をのぞいて、成分のわかっている合成培地にしていく。

分子化合物のスクリーニング（選別すること）の過程で、 β 細胞の収量を増加させたり、成熟化の度合いを高めたりする有効な因子が見つかる可能性が期待されます。

8) α 、 δ 、pp細胞のはたらき

これまで幹細胞から膵 β 細胞に誘導する研究は、 β 細胞への分化効率がおもな焦点でした。 β 細胞以外に分化した細胞（ α 、 δ 、およびpp細胞）と β 細胞とのかかわりについて考察されることはあまりありませんでした。しかし、膵島は α 、 β 、 δ 、およびpp細胞と共存する非常に組織化された構造です。正常な胚の発生において、膵島内の適切な位置に適切な数の β 細胞が存在するために β 細胞がほかの細胞から何らかの制御を受けていると予想されます。最近、膵 β 細胞の発生にかかわっている可能性がある20個ほどの遺伝子に着目し、このうちの3つの遺伝子（Ngn3, Pdx1, Mafa遺伝子）をウイルスベクターで、生きているマウスの膵臓の外分泌細胞に導入したところ、外分泌細胞が β 細胞へ分化しました。糖尿病のマウスで試したところ、血糖値も大幅に下がりました。外分泌細胞から再生された β 細胞は、見た目も遺伝子レベルでも、通常の β 細胞とよく似ていました。生体内に3つの遺伝子を導入するだけで外分泌細胞から β 細胞へと直接転換できることを実際のマウスで立証でき、**1型糖尿病の治療に新たな可能性**が示されました。今後、各分化過程での**転写因子**により細胞の運命がどのように決定されていくかが解明されることにより、 β 細胞への分化の効率化と成熟化に必要な機構が明らかになるかもしれません。

4. おわりに

ES細胞から再生医療に応用できる膵 β 細胞を誘導するためには、今後どのよう

な研究をおこなうべきでしょうか？

ヒトES細胞に関する分化誘導研究では、ヒトES細胞から分化した細胞について詳細に解析していません。（表①A, B）。また、この報告は厳密な意味では、「予防」効果を見たものであり、治療効果を評価したものではありません。動物への移植実験は、生体内で成熟膵 β 細胞にするために、移植してから解析するまでの時間が長くなるため、動物間の結果のばらつきが大きく、詳細な解析も難しくなります。しかしながら、糖尿病の治療効果に関する解析が、今後の臨床への応用において大変重要になります。

今後はとくに、生体内でどのように β 細胞へ分化していくのか、どのように細胞を操作すれば、より効率よく分化させられるのか、移植した膵 β 細胞がどのように糖に反応してインスリンを分泌しているのか、移植細胞がどのように推移していくのか、など糖尿病の治療効果についてもう少し深く解析することが重要になります。

膵島移植による糖尿病治療を考えた場合、病態改善効果を認めるためにはマウスにおいておよそ100～400個、ヒトの成人男性（体重60kgと想定）ではおよそ60万個の膵島を移植する必要があります。これだけの機能の高い膵 β 細胞を試験管内で大量に得るための培養技術を確認すること、さらに、分化誘導した細胞の維持培養技術や、保存技術などについても近い将来検討すべき課題になります。また、ヒトES細胞株によって分化の傾向性が異なっていることが報告されていますが、使用する細胞株の選択、細胞分取方法、 β 細胞成熟化法を確認し、かつ癌化などの危険性が取り除かれることが望まれます。

1型糖尿病の治療に新たな可能性

第3章7. (p88～93)参照。

転写因子

DNAの転写制御する領域に特異的に結合する蛋白質で、転写を促進あるいは抑制する。

iPS細胞による膵臓の再生

中内 啓光

中内 啓光

(なかうち ひろみつ)
東京大学医学部
幹細胞治療研究センター
教授、センター長、東京
大学iPS拠点リーダー

1978年横浜市立大学医学部卒業、1983年東京大学大学院修了。スタンフォード大学、理化学研究所、筑波大学等を経て2002年より現職。日本再生医療学会理事長。専門領域：幹細胞生物学、血液学

* * *

休日是一人乗りヨット、カヤックなど、海の上で過ごすことが多い。最近サーフィンにも挑戦中。

幹細胞、ES細胞、iPS細胞

第3章4. (p68 ~ 71)
参照。

組織工学

幹細胞が細胞の供給源であるのに対し、細胞から組織を再構築するための足場を供給するのが組織工学である。

細胞をばらばらの状態で移植してもなかなか生着しないが、たとえば細胞を組織工学的な手法を用いて細胞シートとして移植するとよく生着する。このように再生医療は幹細胞による細胞の供給と組織工学による足場が組み合わさることが重要である。

免疫拒絶

自分以外の細胞等が入って来ると免疫系はそれを認識して排除するはたらきがある。臓器や細胞を移植された場合、それが自分のものでないと免疫系が認識し、リンパ球が中心となって攻撃、排除する。

壊れた臓器を新しい臓器と取り替える、しかも他の人からいただくのではなく、自分の細胞からつくり出した臓器と……。それはSF小説の中の話ではなくなってきているのかもしれませんが。目の前に立ちはだかる困難を克服するために、研究者の先生方はあらゆる可能性を探求しています。

中内先生には、iPS細胞を使った膵臓の再生の現状についてお話ししていただきました。新しい医学のもつリスク(危険)とベネフィット(利益)を正しく理解し、研究の進展を見守る姿勢が私たち患者にも、問われています。

1. はじめに

幹細胞や組織工学を利用した再生医療が21世紀の新しい医療として期待されています。糖尿病はもちろんのこと、脊髄損傷、パーキンソン病、網膜色素変性症など、多くの病気に対して幹細胞を利用した治療が近い将来はじまると予想されています。ところが、現在期待されている再生医療の大部分はES細胞やiPS細胞からつくり出した細胞を移植する、いわゆる細胞療法を目的とした治療です。これに対して私たちは細胞ではなく、臓器を丸ごと再生することをめざしています。

複雑な臓器を、幹細胞を利用してつくることは本当に可能なのでしょうか？ 次世代の再生医療がめざす、臓器再生に対する私たちの試みについて紹介します。

2. 人工臓器や臓器移植から
臓器再生の医学へ

糖尿病が最も主要な原因となっている慢性腎不全、肝硬変や肝炎に由来する肝不全、心筋症や心筋梗塞などによる心不全など、毎年多くの方が臓器不全症により亡くなっています。臓器に大きな欠損ができると、前述のような細胞移植による治療ではなかなか修復できず、やはり臓器レベルでの治療が必要となります。

このような臓器不全症に対して、現在は人工腎臓や人工心臓といった人工臓器

による治療がおこなわれています。しかし、膵臓のように複雑で多彩な機能をもつ臓器については、現在の技術では人工臓器をつくること自体が困難な状況です。さらに、人工臓器による治療を継続していくために必要となる医療費も高額になり、医療経済の面からも問題となっています。

臓器不全症に対するもう一つの治療法として、腎臓移植、心臓移植、肝臓移植など、臓器移植があります。他人から臓器を移植する場合は免疫系による免疫拒絶が大きな問題となりますが、免疫抑制薬や移植外科の技術の進歩により、いろいろな臓器が比較的問題なく移植できるようになってきました。しかし、なんといっても臓器移植の問題は、臓器提供者が絶対的に不足していることにあります。全国に28万人以上いる慢性腎不全で透析を受けている人に腎臓を移植しようと思っても、これだけ多数の腎臓を用意することは不可能です。たとえ家族が提供を申し出ても、腎臓のように二つある臓器の場合とはともかく、心臓や膵臓を提供してもらうことは不可能なのです。そこで幹細胞を利用した再生医療に大きな期待が集まるわけです。

しかし、現在の再生医療がめざしているのは、幹細胞からβ細胞や視細胞、血液細胞などをつくり出して移植するという、いわゆる細胞療法であって、心臓や膵臓のような臓器を丸ごとつくることで

はありません。もちろん臓器がつくれればよいことはわかっていますが、臓器は受精卵から胎児、新生児にかけて複雑な細胞間の相互作用を経て形成されるものであるため簡単ではありません。たとえば、腎臓は胎児期に尿管芽と後腎組織という二種類の細胞群が相互に作用して形成がはじまり、最終的に形成された成体の腎臓は、機能的にも形態的にも異なる多種の細胞から構成されているきわめて複雑な臓器なのです。こういった発生の過程は脾臓でも同様であり、現代の科学技術でこのような複雑な臓器を試験管の中（体の外）で再生することはきわめて難しいと考えられています。このような理由から現在、多くの医師、医学研究者は臓器を丸ごと再生するより、とりあえず細胞を移植することによって治療できるような病気に的を絞って研究を進めているのが現状です（図1）。

しかし、臓器を再生してドナー不足を解消するというのが、再生医学の最重要課題の一つであることは言うまでもありません。これまで長年つづけてきた造血幹細胞の研究から、私たちは幹細胞の生着と、臓器・組織の再生には、ニッチェ

とよばれる「場所」が重要な役割を果たすことを強く認識してきました。そこで私は臓器を欠損する動物個体を利用してES細胞やiPS細胞からの臓器を作製することを考えました。

3. 臓器を丸ごと再生する 新しい方法 — 胚盤胞補完

マウスでは受精してから3～4日目、ヒトの場合は受精してから5～7日目の受精卵（「胚」という。またこの時期の胚は胚盤胞と呼ばれる）を構成する細胞を取り出し、ある特定の条件下で培養すると、ES細胞をつくることができます。つまりES細胞は、この時期の状態が維持された細胞と考えられます（図2、次ページ）。

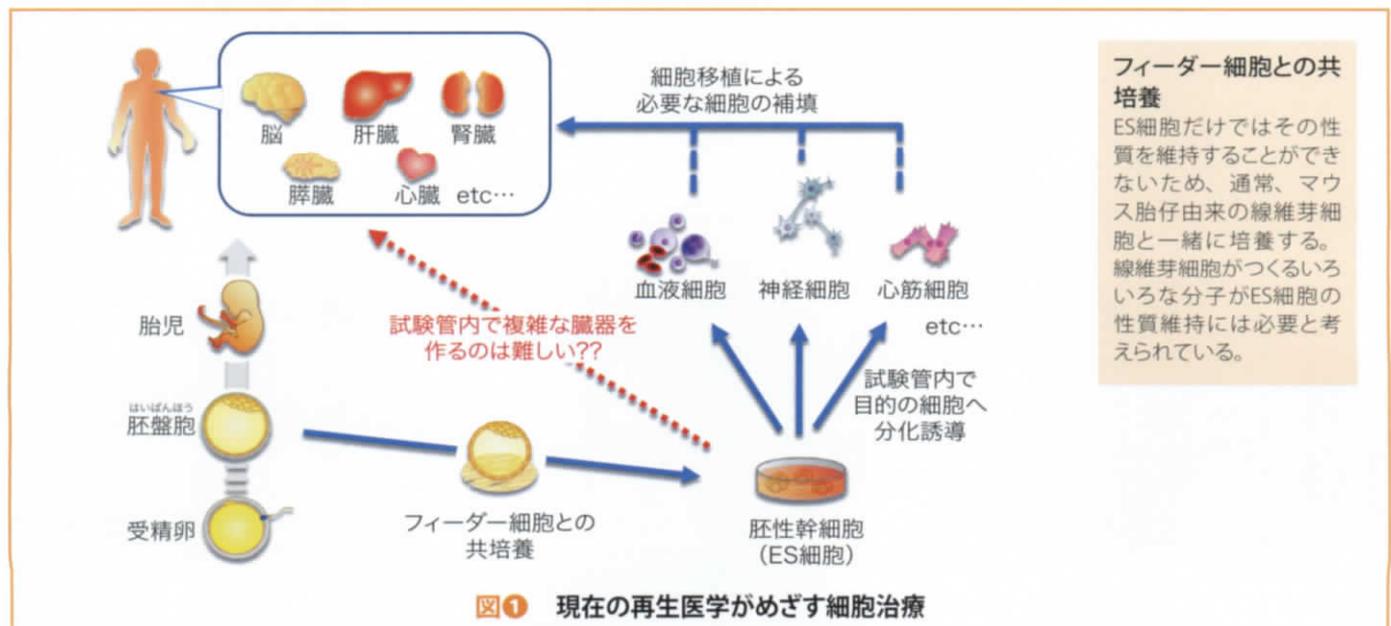
次のページの図3をご覧ください。うまくできあがったES細胞（マウスA）を10個程度、再び別のマウス由来（マウスB）の胚盤胞に移入すると、もともと胚盤胞中に存在していた細胞とES細胞が混在した状態で発生が進むため、生まれたマウスは、マウスAとマウスBの細胞が入り混じった状態のマウス（このような動物をキメラ動物と呼ぶ）となります。

ニッチェ

幹細胞を取り出して試験管の中で培養しても本来の性質を発揮できない。幹細胞にはその性質を維持するための特殊な環境が必要とされている。この環境のことをニッチェとよんでいるが、その実態の詳細は不明である。これを明らかにすることができれば幹細胞の数や分化を制御することが期待できる。

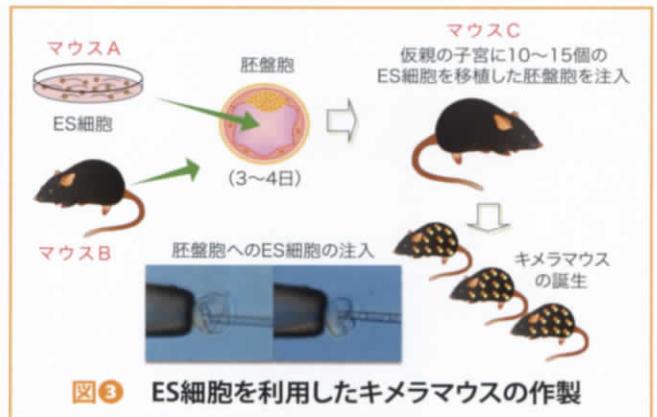
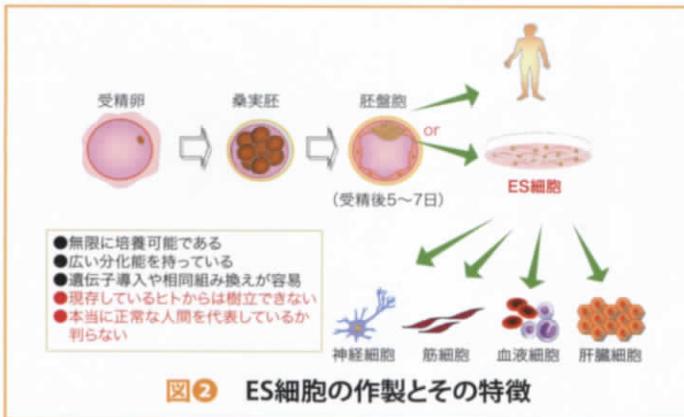
胚盤胞

卵子と精子が受精してから1週間後くらい、およそ100個くらいの細胞になった段階の胚のことを胚盤胞とよぶ。まだ個体の形になっておらず細胞の塊である。



フィーダー細胞との共培養

ES細胞だけではその性質を維持することができないため、通常、マウス胎仔由来の線維芽細胞と一緒に培養する。線維芽細胞がつくるいろいろな分子がES細胞の性質維持には必要と考えられている。



GFP遺伝子

発光クラゲに由来する緑色蛍光タンパク質をつくる遺伝子。

この遺伝子を細胞に導入しておくことで蛍光を発するため、個々の細胞を生きのまま時間を追って観察することが可能である。

このタンパクを発見した下村脩博士がノーベル賞を受賞したことで話題となった。

マスター遺伝子

人間は受精卵から細胞が分裂と分化を繰り返すことによりつくられていく。臓器もその発生の過程で作られていくが、臓器の形成には多数の遺伝子が必要である。その中で最初に発現して他の一連の遺伝子の発現を連鎖反動的に誘導するはたらきをもつ遺伝子をマスター遺伝子という。通常、マスター遺伝子を破壊するとその臓器の形成がはじまらず、臓器欠損となる。

ノックアウトマウス

動物は沢山の遺伝子を持っているが、その中で特定の遺伝子だけを人工的に欠かさせたマウスのことをノックアウトマウスという。一つの遺伝子をなくした、ノックアウトマウスの異常を見れば、その遺伝子の生体内での働きを特定することができる。

このようにして生まれたキメラマウスは、体中の組織臓器が胚盤胞由来のマウスBの細胞とES細胞由来のマウスAの細胞が入り混じって存在します(マウスCは、胚盤胞を育てるため子宮を借りる仮親で、生まれてくるマウスとは遺伝的なつながりはありません)(図3)。

したがって、膵臓を見てみると、膵臓を構成する胚盤胞由来の細胞の中にES細胞由来の細胞が点在しているという状況になっています。より詳しく見てみると膵臓の移植治療に利用される膵島も胚盤胞由来の細胞とES細胞由来の細胞が入り混じった状態で存在しています。したがって、このキメラマウス(マウスA+B)の膵臓から回収した膵島をES細胞を提供したマウス(マウスA)に移植した場合、胚盤胞由来の細胞(マウスB)は非自己(他人)の細胞と認識されるので、免疫拒絶反応を引き起こして拒絶されてしまいます。やはり、すべての膵島構成細胞がES細胞由来であることが望まれます。

何とかして膵島構成細胞、あるいは膵臓という臓器全体がES細胞由来であるようなキメラマウスをつくれまいだろうか?この課題に答える方法として、私はES細胞を受け入れる宿主側の胚盤胞として、膵臓を形成するのに必要な遺伝子に異常がある(膵臓をつくることのできない)マウス由来の胚盤胞を使ったらどうかと考えました。

こういったマウスでは受精卵が育っているいろいろな臓器を形成していく過程で、膵臓の発育だけがある時点から止まってしまうことが知られています。もしそこにES細胞由来の正常な細胞が存在していれば、その時点からの膵臓の形成はES細胞由来の細胞がホスト(膵臓をつくることのできないマウス)に代わって引き継ぐことができるはずであるというのが私のアイデアです。

そこで膵臓を欠損したマウスから取り出した胚盤胞に**GFP遺伝子**で印をつけた(GFPは蛍光の緑色に光るという特徴がある)ES細胞を移植することにより、膵臓ができるかどうかを試してみました。膵臓を欠損したマウスは、膵臓形成に必須の**マスター遺伝子**であるPdx1という遺伝子を破壊してつくり出す(「Pdx1ノックアウトマウス」とよぶ)。Pdx1ノックアウトマウスは膵臓をつくるのに必要なPdx1タンパクが欠けているため膵臓がまったく形成されず生後すぐに死んでしまいます。ところが、Pdx1ノックアウトマウスの胚盤胞に正常なマウスからつくったES細胞を移植して生まれてきたマウスを調べてみると、本来は膵臓がつかれないはずのマウスの体内に正常マウスとまったく同じように膵臓が存在し、蛍光を当てると緑色に光ることから、ES細胞由来の細胞から膵臓がつけられていることがわかりました。それどころかES

細胞を移入された胚盤胞由来のマウスは成体まで生育し、正常な耐糖能を示しました。また、産生された膵臓を詳細に解析したところ、膵臓中の神経や血管を除くほとんどすべての細胞がES細胞由来であることも確認できました。このように膵臓の形成に必要な遺伝子を欠損しているマウス由来の胚盤胞に、正常なES細胞を加えると、胚盤胞由来の細胞が膵臓の形成に関与できない部分をES細胞由来の細胞が補完することによって、膵臓をもつ動物が生まれてくるのです。このような方法を胚盤胞補完法と呼びます。

4. iPS細胞を用いた膵臓の再生

マウスでは遺伝的に同一なマウスを多数得ることができるので、A系のマウスからES細胞をつくり、そのES細胞から膵臓をつくって同じA系のマウスに移植するということができますが、人間ではそうはいきません。人間ではやはり、患者さん本人の幹細胞を使って臓器をつくるのが望まれます。しかしながら、前述の胚盤胞補完という方法で膵臓を作製するには、ES細胞のような多能性幹細胞が必要となります。ヒトでは受精後7日目くらいの段階にある胚盤胞中にある細胞からES細胞をつくるので、すでに生まれてしまっている人からES細胞を作製することはできません。この問題を解決するのがiPS技術です。iPS技術では、皮膚などの細胞に3種類ないし4種類の遺伝子を導入するだけで、皮膚細胞がES細胞と同様の能力をもつ多能性幹細胞に変化するといえます。この技術を応用すれば、A系マウスから作製したiPS細胞を利用してB系マウスにA系マウスの膵臓を形成することができるはずです。

そこで、この可能性を証明するため、



まずGFPという蛍光タンパク遺伝子を体中にもっているA系マウス（GFPトランスジェニックマウス）のしっぽの皮膚細胞に、3種類の遺伝子を導入してGFP蛍光タンパクをもつiPS細胞を作製しました。このiPS細胞を胚盤胞に移植するとキメラマウスをつくることも確認しました。

このようにして作製したiPS細胞を、Pdx1遺伝子がノックアウトされているB系マウスの胚盤胞に移入し、生まれてきた子供を解析したところ、生まれてきたすべてのキメラマウスにおいて膵臓の存在が確認されました。さらに詳しい解析からβ細胞、α細胞などはもちろんのこと、膵管もGFP陽性であったことから、膵臓のほぼすべてがiPS細胞由来であることが確認されたのです（図4）。

このことからB系のマウスの体内に、A系マウスの膵臓が作製されたことがわかります。なぜ免疫拒絶が起こらないのか不思議に思う読者もいらっしゃるかもしれませんが、この場合、A系マウス由来の細胞がB系マウスの免疫系が完成する前から存在するため、B系マウスの免疫系はA系マウス由来の細胞を自己の細胞として認識するのです。つまり、免疫系による自己と非自己の認識は「生みの親より育ての親」方式といえることができるかもしれません。その証拠に、このキメラマウスにA系マウスの皮膚を移植して

耐糖能

血液中の糖を正常に戻す力。体に取り込まれた食物は、消化吸収され、血液中にブドウ糖として増加するが、インスリンの作用で細胞のなかへ取り込まれる。その結果、血液中のブドウ糖は減少し、血液中の糖分は正常に戻る。

こういった一連の作用を通じて血糖値を正常に保つはたらきを耐糖能という。

第1章1. (p8)、第2章4. (p44)、第3章4. (p74) 参照。

トランスジェニックマウス

受精卵に人工的に外来遺伝子を導入して発現させたマウスのこと。たとえばGFP遺伝子を導入したGFPトランスジェニックマウスでは体中の細胞が蛍光物質をもっている。このマウス由来の細胞を他のマウスに移植すると、移植された個々の細胞を生きのまま観察することが可能である。

HLA

ヒト組織適合性抗原のことで、親から子供に受け継がれる自他認識の遺伝マーカー。HLAはA、B、DR座それぞれに2つずつあり、骨髄移植をするには計6個の型が合わなくてはならない。しかもそれぞれに沢山の種類があるので、組み合わせは膨大な数になる。HLAが合わなくて移植をすると免疫拒絶反応が起こる。

臓器を欠損したヒトの胚盤胞をつくること

たとえば、受精卵の段階で臍島をつくる機能を破壊し、臍島のない人間をつくることは技術的にはできる可能性はあるが、再生医療に利用するためだけの人間をつくるということは生命倫理的に問題になる。

発生工学的な技術

顕微鏡下で精子に卵子を注入させて受精させる顕微授精や、クローン動物作成技術などがある。

も拒絶されないのです。

5. iPS細胞由来の臍臓から臍島移植をおこなう

このように^{はいばんほう}胚盤胞補完をおこなうと、本来臍臓がないはずの動物の個体内にiPS細胞由来の臍臓ができることが確認されました。しかも、臍臓がないために死んでいた動物が成体にまで生育し、糖負荷試験をおこなっても臍臓をもつ健全な個体と同様に反応するようになります。そこで、このようにしてできた臍臓の機能をさらに証明する方法の一つとして、臍臓からインスリン産生細胞を含む臍島を取り出し、薬物で糖尿病にしてあるマウスに移植することを試みたところ(図5)、見事に高血糖をコントロールすることが示されました。これはヒトでおこなわれている臍島移植と同じ原理ですが、ヒトではドナー(臓器提供者)として亡くなった人の臍臓から臍島を回収しているためHLAが完全に合っていないことが多く、つねに免疫抑制薬の投与が必要となります。ところが、レシピエント(移植を受ける者)である患者からiPS細胞を樹立し、それを使ってつくった臍臓より臍島を回収すれば、その臍島はレシ

ピエント由来であることから、免疫拒絶は起こらないことが予想されます。したがって、免疫抑制薬の服用も必要なくなり、移植された臍島による治療効果も長く持続すると考えられます。

このようにiPS細胞技術と胚盤胞補完を組み合わせれば、患者自身の細胞による糖尿病の治療が可能になるはずであると確信しています。

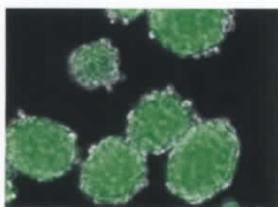
6. 大動物を利用した^{はいばんほう}胚盤胞補完

iPS細胞と胚盤胞補完を用いれば、患者自身の臍島を作製して糖尿病治療に使用できることが動物実験で示されています。しかし、これはマウス同士の間での話であって、患者からiPS細胞をつくることはできるものの、**臓器を欠損したヒトの胚盤胞をつくること**は、生命倫理の観点から難しいため、ヒト同士で同じようなことをおこなうことは不可能です。それではどのようにしたら、この原理をヒトの糖尿病の治療に用いることができるのでしょうか？

一つの可能性はブタや羊などの大型動物を用いることです。現在では**発生工学的な技術**が進んだので、遺伝子欠損ブタを作製することが可能になっています。マウスと同様に臍臓ができないような遺伝子欠損ブタを作製し、そこから得られた胚盤胞に患者由来のiPS細胞を移植すれば理屈上はブタの体内に患者自身の臍臓をつくることはできるはずですが、そうなれば自分自身の臍島を用いて、糖尿病を治療することができることになります。

とはいうものの、臍臓を欠損したブタを作製して大量に増やすことは容易ではありませんし、種を越えて胚盤胞補完が成立し、ヒトの臍臓がブタの体内につくられる可能性は低いかもしれません。

しかし、いくつかの問題点を解決して

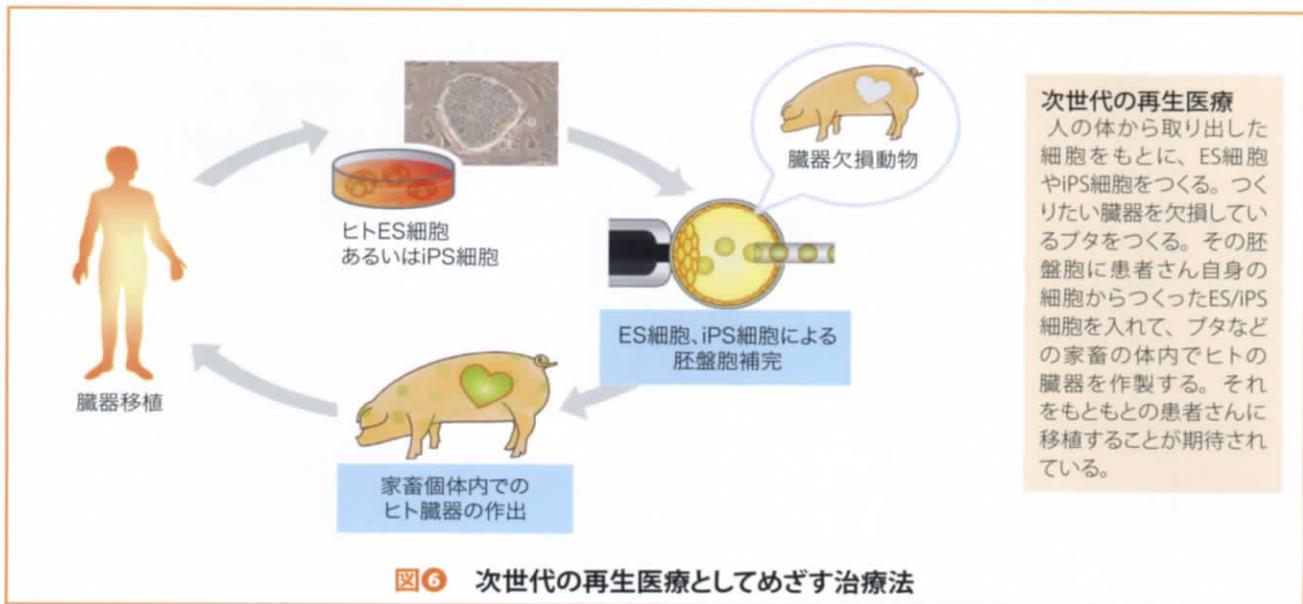


上はiPS細胞からできた臍島で、移植前に分離した臍島。iPS細胞由来のため蛍光を発している。



下はiPS細胞からつくられた臍島が移植された部位。蛍光を発するiPS細胞由来の臍島細胞が2ヵ月後も存在していることが確認された。

図5 iPS由来のランゲルハンス島と、移植部位に確認されたランゲルハンス島



いけば、近い将来こういった技術が一般化し、臓器だけでなく、いろいろな臓器が動物の体内で作製されるようになると私たちは信じています。私たちが次世代の再生医療としてめざしている治療法を、**図6**に示しました。

動物の体内で臓器をつくるのが可能になれば、ドナー不足の問題は解決し、1型糖尿病を含む多くの難病に対してかなり根本的な治療が可能になることが期待されます。

異種動物の個体内でヒトの臓器をつくるのですから、未知のウイルスの感染の危険性や、そもそも動物でつくった臓器など、たとえ自分の細胞でも気持ちが悪いという人もいることでしょう。しかし、自分自身の膵島をブタの体内でつくって、十分量のインスリン産生細胞を移植できるようになったら、読者の皆さんはどのように反応するのでしょうか？

新しい医学はいつも「リスク（危険）」と「ベネフィット（利益）」のバランスで進められてきました。たとえリスクがあったとしても、それを回避する新しい技術を開発することができるかもしれません。リスクを上回るベネフィットをもたらすことができるのか？答えは今後の医学研究の進展にかかっているといえるでしょう。

iPS細胞技術のように、科学は思いがけぬ急展開を見せることがしばしばあります。1型糖尿病という難病に辛い毎日を過ごしている読者も多いと思いますが、非常にオーソドックスな研究から、私たちのようにSF小説のような奇抜な研究まで、世界中の医学研究者が原因の究明や新しい治療法の開発に日夜励んでいることを知っていただき、希望をもちつづけていただければ幸いです。

谷口 英樹

(たにぐち ひでき)

横浜市立大学大学院 医学研究科 (臓器再生医学) 教授

1989年筑波大学医学専門学群卒業、1995年筑波大学大学院博士課程医学研究科修了。1997年筑波大学臨床医学系講師・外科 (消化器)、2003年横浜市立大学医学部教授・臓器再生医学、2003-08年理化学研究所・発生再生科学総合研究センター研究ユニットリーダー併任。

趣味は真贋鑑定 (研究・人物・古美術など) のスキルアップです。休日は子供の習い事 (テニス、バレエ) の送迎役に明け暮れています。

膵島移植

第3章3. (p61 ~ 67) 参照。

カテーテル手術

身体の外から細いチューブ (カテーテル) を挿入し、そのカテーテル操作により治療行為をおこなう。膵島移植の場合、超音波ガイド下に肝臓の血管 (門脈) 内にカテーテルを挿入し、分離した膵島を点滴で注入する。通常の開腹手術のような全身麻酔は必要なく、針を刺す皮膚の部分の局所麻酔でおこなうことができる。

iPS細胞、ES細胞、多能性幹細胞、組織幹細胞

第3章4. (p68 ~ 72) 参照。

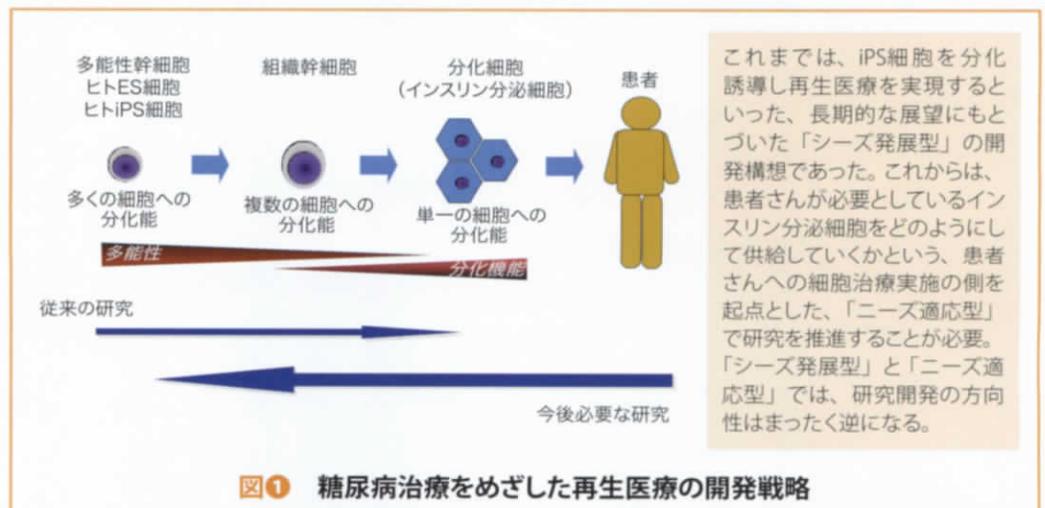
膵島を創出するとは、どういうことでしょうか。私たちはインスリンを分泌する細胞さえあれば病気は治ると考えがちですが、体の仕組みはとても複雑です。インスリン分泌細胞に栄養や酸素が十分に供給されなくてはなりませんし、老廃物も取り除かれなくてはなりません。もちろん、血糖値を精確に感知し、インスリンを血管内へ素早く分泌することは必須です。そのために細胞の周りに血管が張り巡らされることが大切です。ここでは質のよい膵島細胞を大量につくり、それらを立体構造をもった組織として体に移植・生着させる研究を紹介します。

1. 両方向からのアプローチ

最近、ドナー (臓器提供者) の膵臓からインスリンを分泌する能力をもつ膵島だけを取り出して、1型糖尿病患者さんの肝臓内に移植する膵島移植の治療への応用が進められています。全身麻酔下の開腹手術により膵臓全体を移植する膵臓移植とくらべて、局所 (腹部だけ) に麻酔をかけ、カテーテル手術をおこなうことにより小さな細胞の塊のみを移植する膵島移植の治療成績が徐々に良好になりつつあります。そのため、糖尿病は、細胞を用いた治療 (細胞療法) の有効性が臨床的に確認されている数少ない疾患の一つとして、再生医学の応用が考えられるようになりました。すなわち、iPS細胞やES細胞などの多能性幹細胞や膵臓の組織幹細胞など、さまざまな幹細胞を分化誘導して、細胞療法に利用できるイン

スリン分泌細胞を工業的に大量生産することが実現できれば、臨床に有益な新しい治療法を開発できると考えられています。

再生医学は、「幹細胞の発見」という基礎研究をきっかけとして推進されてきました。そのため世界中の多くの研究プロジェクトは、幹細胞からいかにしてインスリン分泌細胞を創出するのかという、幹細胞からインスリン分泌細胞へ向けたベクトル (方向) で開発が進められています。一方、実際に1型糖尿病の治療に必要なのはインスリン分泌細胞であることから、インスリン分泌細胞から幹細胞へ向けたベクトルでの研究開発も必要です (図①)。なぜなら、現在確認されていることは、「膵島組織が分量あれば治療効果を得ることができる」ということだけで、「インスリン分泌細胞があれば膵島組織を創り出すことができる



のか」、「人工的に作成した膵島組織にも膵臓から分離した膵島組織と同様の治療効果があるのか」、「どのくらいの量のインスリン分泌細胞をつくり出せば人工膵島組織を作成できるのか」、などについてはまったく未解決なままなのです。

すなわち、iPS細胞等の分化誘導によってインスリン分泌細胞（膵β細胞）を大量に創出し、1型糖尿病に対する細胞治療を臨床で実現するためには、**幹細胞側からのアプローチとインスリン分泌細胞側からのアプローチ**をあわせて推進し、それらを中央でドッキングさせるといふ開発戦略が最も有効性が高いと思われます。実際、トンネル工事では、入口側と出口側の両方向から掘削を進め、中央部分で接合するという工法が一般的です。

この章では、再生医学領域ではあまり注目されてこなかった、インスリン分泌細胞側からの1型糖尿病に対する再生医学的アプローチに関する現状と課題を紹介いたします。そして、「研究開発をどのようにして加速させるのか」について考えてみたいと思います。

2. インスリン分泌細胞を用いた膵島の創出

臨床での有効性が確認されている膵島移植とは、**インスリン分泌細胞の集合体（塊）である膵島組織を移植する方法**です。これに対して、ばらばらのインスリン分泌細胞を移植することによって糖尿病の治療に成功したという報告はほとんどありません。このことから、糖尿病の細胞療法では、ばらばらのインスリン分泌細胞を、移植する前にあらかじめインスリン分泌細胞の集合体（塊）である微小な膵島組織に再構成してから移植する手法のほうが、体によく生着し、よく機能すると考えられます。このことから、

インスリン分泌細胞を材料として、膵島組織を大量に創出するための基盤技術を開発することはきわめて重要です。

一般に、細胞を培養する段階で立体構造の組織を再構成するために、さまざまな三次元培養が試みられています。これまでおこなわれてきた三次元培養は、**足場**を用いて細胞を埋め込む培養か、細胞を入れた溶液を攪拌や振とうして浮遊させる培養が主でした。

しかし、足場を用いた三次元培養は、最終的に足場自体が細胞と一緒に体内に移植されることから、安全性の確保が困難です。また、攪拌培養や振とう培養は、細胞に物理的な障害を引き起こしたり、栄養・酸素がいきわたらないなど、基本的な培養に問題があることがわかっています。このように三次元培養には技術的な問題が多く、細胞を培養する段階で三次元的なより生体の機能に近い構造を再構成することは非常に困難です。

NASA（米国宇宙開発局）が開発した回転壁容器バイオリアクタ（RWV：Rotating Wall Vessel Bioreactor）は、**微小重力**環境をつくるのが可能で、培養細胞への物理的な障害の問題を軽減し、足場を必要としない細胞のみを用いた長期三次元培養を可能としました。

さらに微小重力環境を作り出す装置の改良が進められ、わが国の国際宇宙ステーション「きぼう」の地上実験用に開発された**クリノスタット**は、より良好な三次元培養が可能になると期待されています（図2）。

われわれは、模擬微小重力発生装置であるクリノスタットに細胞培養装置一式を搭載して、より生体の機能に近い微小な膵島組織を大量に創出することを試んでいます。その結果、インスリン分泌細胞株を材料として、適切なサイズ（直径100~200 μm）の**膵島様組織**構造体（膵

足場：scaffold

生体内では、多くの細胞は何らかの基盤に接着して三次元的な構造を維持している。この基盤を足場という。組織や臓器を再構築するために、細胞のための足場が必要であるが、それぞれの細胞に必要な足場が異なるため、適切な足場を選択することが重要となる。

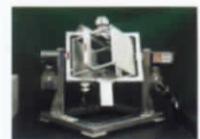
微小重力

一般に宇宙は無重力だと思われているが、スペースシャトル内では地球の重力の1/1000、宇宙ステーション「きぼう」内では、地球の重力の1/10000程度の重力が作用しており、正確には微小重力と表現する。液体内における浮遊環境は、地上で得られる模擬的な微小重力環境である。

クリノスタット

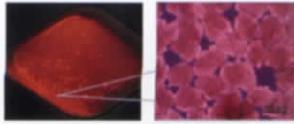
3Dクリノスタットとは、2軸式回転により重力の影響を軽減する装置。この2軸式回転培養装置により作られる培養環境（低対流・低剪断（せん断）応力・低沈降）は、細胞に安定的な浮遊状態を提供できるため、三次元的な組織構築に適している。

哺乳類では母体の子宮内で胎児は羊水中に浮遊しているが、このような模擬的な微小重力環境は生体内での器官形成や組織構築に利用されているといえる。



三浦重工業クリノスタット
http://www.mhi.co.jp/products/defini/3d_cinostat.html

図2 重力分散型模擬微小重力発生装置を活用した三次元大量培養システムの構築



多数の膵島様組織 (スフェロイド) が形成

図3 模擬微小重力発生装置による膵β細胞の3次元培養

膵島様組織

膵島様組織は、膵島のような組織という意味。生体内にある膵島組織に対して、膵島様組織は、人工的に手を加え、作り出した膵島組織と同じような組織をいう。第3章2. (p59) 参照。

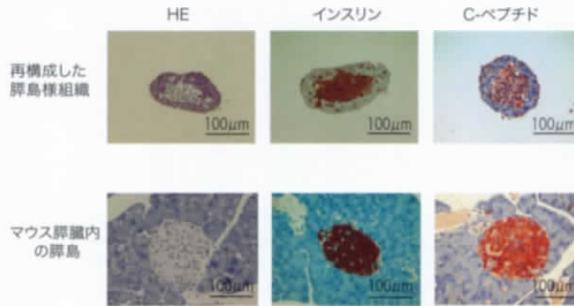


図4 三次元培養系で再構成した膵島様組織の組織学的解析

HE：三次元培養系を用いて生体内の膵島とほぼ同じようなサイズと形態と有した膵島様組織の人工的な再構成が可能である。
 インスリン：再構成した膵島様組織はインスリン（赤色）を産生している。
 C-ペプチド：再構成した膵島様組織中にC-ペプチド（赤色）が確認できることから、プロインスリンがインスリンとC-ペプチドにプロセッシングを受けていることが確認できる。生体内の膵島と同じようにインスリンが産生されていることを示している。

β細胞スフェロイド)を大量に作製することが可能であることを明らかにしています(図3、図4)。

これらの膵島様組織構造体を糖尿病モデルマウスに移植して治療効果を検証したところ、著明な血糖降下作用が確認されました(図5)。

このように三次元培養系において、インスリン分泌細胞から微小サイズ(直径100-200μm程度)の膵島様組織を大量に再構成することは、現在の細胞操作技術で実現が可能です。

実際に臨床現場でおこなわれている膵島移植が、まったく内部に血管構造を持っていない膵島組織(血管化されていない膵島組織)のみの移植であるにもかかわらず、十分な治療効果があることが確認されています。このことから、三次元培養系を用いて人為的に再構成された

膵島様組織の臨床応用は、糖尿病の再生治療に向け、大きな可能性があるといえます。

3. 人工的に再構成した膵島様組織の血管化

人工的に再構成した組織を生体内に移植後生着し、体のなかできちんと機能させるために重要なことは、再構成した臓器に栄養素や酸素を十分に供給し、老廃物を取り除くための微小血管網をはりめぐらせることです。とくに、インスリン分泌細胞から再構成した膵島様組織構造体では、血糖値をより正確に感知し、インスリンを血管内へ素早く分泌するために、組織構造体の血管化は必須です。

体内で新たに形成された微小血管網は、周囲から移動してきた間葉系細胞に

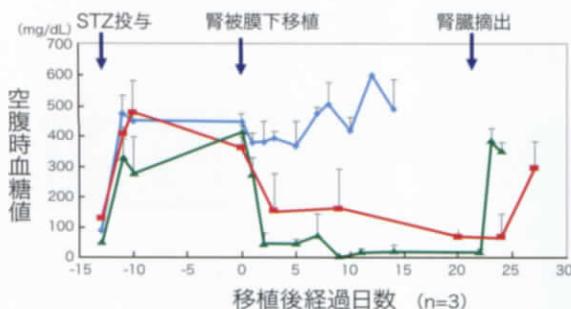
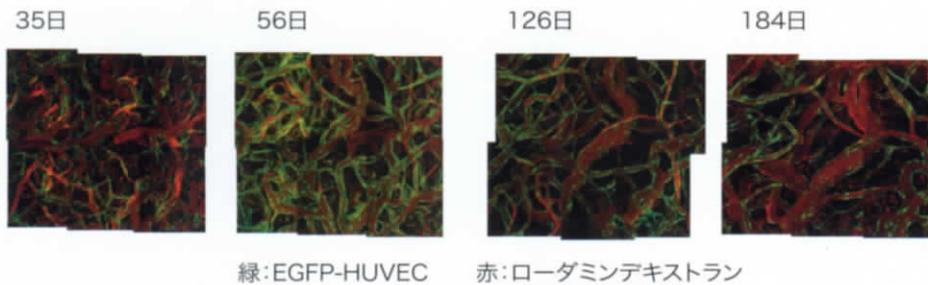


図5 三次元培養系で再構成した膵島様組織の移植により糖尿病が改善

移植前15日にSTZを投与して糖尿病マウスを作製し、腎皮膜下に三次元培養系で再構成した膵島様組織を移植したところ、空腹時血糖値が低下することが確認された。膵島様組織を移植(25個)した側の腎臓のみを摘出したところ、糖尿病マウスの空腹時血糖値が上昇したことから、移植した膵島様組織が明らかに血糖降下作用を有していたことが確認できる。膵島様組織(25個)を構成している総細胞数と同数の5×10⁵個のβ細胞を移植したところ、膵島様組織と同じように血糖値の低下が観察された。しかし、β細胞を移植した場合は同数の細胞を移植しているにもかかわらず血糖値の低下がより強く生じるため、低血糖発作のリスクが高くなることが問題である。



緑:EGFP-HUVEC 赤:ローダミンデキストラン

図6 細胞移植により生体内で再構成したヒト血管ネットワーク

血管内皮前駆細胞と間葉系幹細胞をマウスの生体内へ移植することにより再構成した三次元的ヒト血管ネットワーク構造。緑色に光っているのが血管内皮細胞。血管内へ赤色の色素を注入することにより、再構成されたヒト血管ネットワーク内部を血液が流れていることがわかる。

(参考文献より1)より引用)

よって取り囲まれ、透過性の少ない、収縮能などの機能をもつ安定した血管に成熟します。この成熟過程にはいくつかの分子の相互作用や細胞間の接触がからんでいることがわかっています。

小池氏（現在、横浜市立大学客員研究員）らは、**マウス間葉系幹細胞とヒト血管内皮前駆細胞**を**細胞外マトリックス**内で一緒に3次元培養し、免疫機能をはたらかなくしたマウスに移植したところ、移植したマウスで微小血管網を形成させることに成功しました。顕微鏡でこの微小血管網の成熟過程を観察することができました（図6）。

その結果、血管内皮細胞が移植後早期に細長く枝分かれし、その後、間葉系幹細胞がそれら微小血管網の周囲をカバーしていく様子が観察されました。また、血流を観察したところ、1週間以内に一部の微小血管網で移植したマウスからの血流を認めるようになり、2週間目までには多くの微小血管網で血流が認められるようになりました。血流が確認された人工血管網は最大1年間、体内で組織構造を維持しました。

これに対し、間葉系幹細胞を加えず血管内皮前駆細胞単独で微小血管網を形成させた場合には、血流を有する微小血管網の密度は低く、かつ移植後60日までにほぼすべての微小血管網は消失しました。

このように、間葉系細胞が血管周囲を

おおわることが再構成された血管の安定化に重要であり、血管内皮前駆細胞と間葉系幹細胞を一緒に培養することで長期にわたって安定で、機能する微小血管網を構築させることができることが明らかになっています。

現在、われわれはマウス間葉系幹細胞の代わりに**ヒト骨髄由来間葉系幹細胞**（hMSC）を用い、人の体内で長期間にわたり維持される完全ヒト型微小血管網（**ヒト骨髄由来間葉系幹細胞とヒト血管内皮前駆細胞**）を再構成することに成功しています。この完全ヒト型人工微小血管は**キメラ型微小血管**（**マウス間葉系幹細胞とヒト血管内皮前駆細胞**）同様、移植したマウス内で80日以上長期にわたり安定して血流を維持することが確認されています。

このような微小血管の再生に関する研究は、血管網構築を伴う高機能な膵島様組織の創出にきわめて有用であると考えられ、将来的には膵島組織の生体内再構築法のためのきわめて重要な基盤技術となると考えられます。

今後、われわれは**ヒトインスリン分泌細胞、ヒト血管内皮前駆細胞、ヒト間葉系幹細胞**を一緒に培養して体内に移植することで、**血管網を伴うヒト型膵島様組織の再構築**を実現化したいと考えています。

このような血管化された膵島様組織をつくる基盤技術を開発できれば、インス

間葉系細胞

上皮細胞や内皮細胞などの間質に存在する細胞の総称。上皮細胞は、間質に存在する線維芽細胞などの間葉系細胞が作り出す細胞外マトリックスや生理活性物質などによって機能が制御されている。血管内皮細胞も、間葉系細胞が分化した壁細胞（ペリサイト）や血管平滑筋細胞によって支持されている。

細胞外マトリックス

細胞自身が分泌するコラーゲンなどの線維状タンパク質の総称。コラーゲンのほかにも、ラミニンやテネイシンなどがある。

個々の細胞が組織構造をとるための足場材料となっており、生体内における組織構造の骨格を構成している。

キメラ

ライオンの頭、蛇の尾、ヤギの胴をもつギリシア神話の動物にちなんで、生物学では異なった遺伝子型、異なった種の細胞から構成された生物個体をいう。

リン分泌細胞の周りの環境が整い、血糖値の感知やインスリンの分泌がスムーズにおこなわれるようになります。そうなれば、より少ないインスリン分泌細胞で構成された膵島様組織による治療が可能になります。少ないインスリン分泌細胞で治療が可能となれば、iPS細胞等の多能性幹細胞からインスリン分泌細胞を分化誘導する治療法の実現性が、より現実味をおびることになります。

なぜならば、現在、iPS細胞等の多能性幹細胞や膵幹細胞から分化誘導できるインスリン分泌細胞の絶対量はごく少数だからです。患者さんへの治療に応用するとき、インスリン分泌細胞を効率的に増やす技術を見つける、もしくは、必要とするインスリン分泌細胞の絶対量を減らす工夫を見つける、のいずれかが必要になるのです。

4. 今後の課題

現在、iPS細胞等の多能性幹細胞や膵幹細胞から分化誘導できるインスリン分泌細胞の絶対量はごく少数であること、これが膵β細胞を分化誘導する際の最大の課題でもあります。そのため、これまで述べてきたように、私たちは図①の右から左に向かう矢印の方向（**インスリン分泌細胞側からのアプローチ**）で研究をおこなっていますので、再構成する膵島様組織の血管化などによって、治療に必要なとされるインスリン分泌細胞の絶対数を減らすための工夫を研究しています。

一方、本質的な解決策は、ヒトES細胞やヒトiPS細胞から膵幹細胞を分化誘導して、それらの自己複製機構を最大限に活用し、大量の膵幹細胞を供給することです。膵幹細胞が大量に供給できれば、たとえ膵幹細胞から膵β細胞への分化誘導効率が低くても、治療に必要な大量の

膵β細胞を創出することが可能となり、糖尿病の再生医療の実現が現実味をおびることとなるでしょう。

将来的には、単にインスリンのみを分泌して血糖値を下げるだけではなく、グルカゴン等の血糖上昇作用をも兼ね備えた、より生体に近い膵島様組織を再構成するための技術開発を推進していくことが重要です。このような血糖調節に関するon/offスイッチングが自律的に可能となる膵島様組織を再構成して、初めて、インスリンポンプ（第2章2. 参照）と比較して、明らかに優れた革新的な1型糖尿病の治療法になると考えています。

そのためには、膵幹細胞から膵β細胞だけではなく膵α細胞など他の膵内分泌細胞を分化誘導するとともに、それらを組織化されたかたちで三次元的に再構成するための新規培養技術を開発することがきわめて重要な課題です。さらには、他の組織・臓器と同様に、膵臓における幹細胞システムの成り立ちを解明することが最も重要で、そのために膵幹細胞を**同定**し、分化・増殖機構を解明することが必要です。

現時点で未解決なきわめて重要な問題として、1型糖尿病を発症する過程で見られる免疫学的問題があります。1型糖尿病の多くは自己免疫疾患であるため、患者自身のiPS細胞や膵幹細胞から自己の膵β細胞を再生誘導するというアプローチの有効性は明らかではありません。つまり、自己細胞から再生誘導した膵β細胞は再び自己免疫の標的となり破壊されてしまうことが予測されます。

現在、たとえば**HLA** class II 遺伝子の遺伝子型により、1型糖尿病の平均発症年齢が異なることなどが明らかになってきています。すなわち、遺伝子型の違いにより、膵β細胞の破壊に関連した何らかの免疫学的な反応が強いことが推測さ

同定

生物の分類上の所属や種名を決定すること。

ここでは細胞の中から、膵幹細胞を見つけ、膵幹細胞であることを確認することを指す。

HLA

ヒト組織適合性抗原のことで、親から子供に受け継がれる自己認識の遺伝マーカー。

HLAはA、B、DR座それぞれに2つずつあり、骨髄移植をするには計6個の型が合わなくてはならない。しかもそれぞれに沢山の種類があるので、組み合わせは膨大な数になる。HLAが合わないと移植をすると免疫拒絶反応が起こる。

第2章4 (p44)、第3章5 (p80) 参照。

られています。このことから、適切な遺伝子型をもつiPS細胞を選択して分化誘導をおこなうことは、治療を目的とした場合には必須の作業となることが予測されます。したがって、遺伝子型が明らかで多様なiPS細胞ライブラリーの構築を着実に推進していくことが、社会的なインフラとして整備していくという観点から、きわめて重要な再生医療の準備作業であるといえます。

5. おわりに

21世紀の新しい医療として期待されている「再生医療」の実現に向けて、さまざまな幹細胞システムの解明が進みつつあり、一部ではすでに臨床応用がはじまっています。

しかし、膵島のような複雑な立体構造をもつ固形組織や固形臓器においては、一つの幹細胞を起点とする細胞系譜の解析のみでは、組織や臓器がどのような全貌ぜんぼうが明らかになるわけではありません。例えば膵島組織の場合、膵β細胞や膵α細胞のほかに、血管細胞、神経細胞など複数の異なる細胞群により構成されており、そこには複数の幹細胞システムが関与していると考えられます。現時点においては、これらの複数の系列の異なる細胞群が、どのような相互作用に基づいて高次組織構造を構成し維持しているのかについては、まだ解明されていません。

この章で紹介したような膵島様組織の三次元培養や血管化に関する取り組みは、その謎を解く強力な研究の方法にもつながると考えられます。勿論、このような組織再構成のための新規技術を発展させることによって、「再生医療」への新たな道が拓けることが期待されると思われます(図7)。

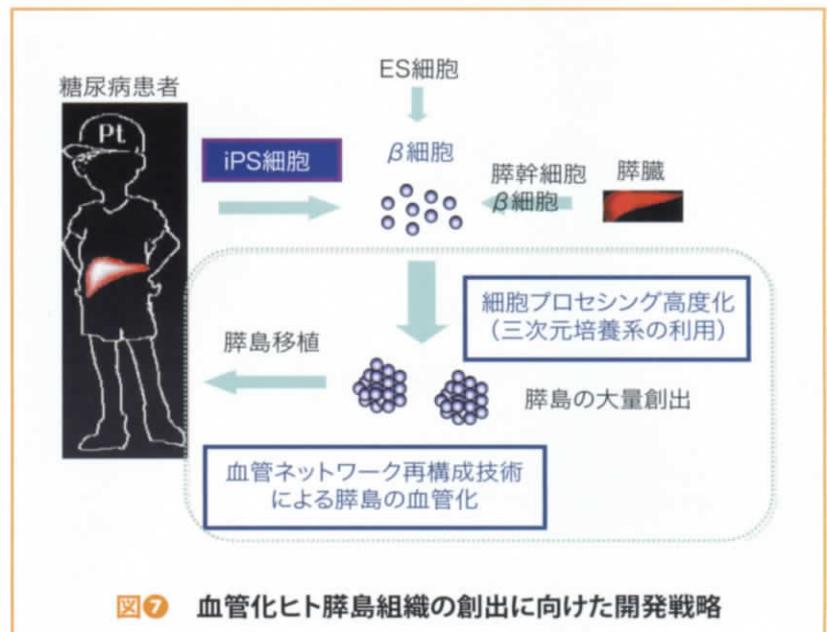


図7 血管化ヒト膵島組織の創出に向けた開発戦略

いずれにしても、膵島移植の臨床的治療効果が明確に確認されているため、糖尿病を対象とした細胞療法の実現化に対して、糖尿病患者さんならびにそのご家族の期待が高まっていくことは将来的に必至です。

われわれ研究者は、このような期待を常に感じながら、これに真摯しんしに応えていく努力を最大限におこなう必要があります。そのためには、患者さんはその思いを研究者に伝え、研究者は患者さんに正確な情報を発信するという相互交流をできるだけ密にすることが重要であると考えます。このように協調的な患者さんと研究者の関係を基盤として、研究開発を着実に推進していく必要があると考えています。

参考文献

- 1) Koike N, Fukumura D, Gralla O *et al*: Tissue engineering: creation of long-lasting blood vessels. *Nature* **428**: 138-139, 2004

iPS細胞ライブラリー

再生医療や創薬産業などへの利用の期待が高まっているiPS細胞を、複数作製して保存(banking)することがおこなわれている(細胞バンク)。

数多くのiPS細胞をさまざまな遺伝子型別や疾患別などに分類して保存し、必要ときに利用できるようにする仕組みをiPS細胞ライブラリーという。多数の書籍を分類して一括して整理・保存しておく図書館(ライブラリー)が、書籍を利用するうえできわめて有益であるのと同じように、iPS細胞などを一括して整理・保存しておくことが有効利用のためには重要であるとされている。

山中伸弥先生からのメッセージ (p5) 参照。

1型糖尿病の遺伝子治療

森下 竜一・中神 啓徳

森下 竜一

(もりしたりゅういち)
大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学教授

大阪大学医学部卒業。専門分野は高血圧・動脈硬化および遺伝子治療。わが国で先駆けて大学発ベンチャーを設立。現在アンジェスMG(株)取締役兼務。

日本プロバスケット(bj)リーグ 大阪エベッサのサポーター。趣味は食べ歩きとワイン。

中神 啓徳

(なかがみひろのり)
大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学助教

岐阜県岐阜市生まれ。奈良県立医科大学卒業後、栃木や愛媛県などで診療・研究に従事。東京都三宅島診療所での勤務経験もあり。現在は基礎的な研究に没頭。

趣味は、スポーツ観戦。マラソン・駅伝・ラグビー(いずれも観戦専門です)。

「遺伝子治療」・・・遺伝子を治療するとは一体どういうことなのでしょう。近年、血管疾患の患者さんに遺伝子治療が試みられ、成果をあげているという報告があります。では1型糖尿病の患者である私たちは、インスリンの遺伝子を体に取り込ませればよいのでしょうか。そこに到達するまでには、乗り越えなくてはならないさまざまな課題があるようです。

ここでは遺伝子治療とは何か、またその現状について教えていただきました。

1. 遺伝子治療への期待

遺伝子治療は、現在の医療では治療法のない病気に対してとくに期待されています。具体的には、生まれつき酵素が不足しているために将来にわたり薬の補充が必要な遺伝性疾患や、現在有効な治療法がない悪性の癌などです。近年では、血管病をはじめとした循環器疾患への応用が急速に増えています。これは遺伝子治療がもはや特別な治療法ではなく、薬剤の延長として利用されはじめていることを示しています。今後、遺伝子治療がさまざまな疾患の治療に応用されていくと思われます。ここでは、遺伝子治療とは何かということについて説明し、1型糖尿病の遺伝子治療の可能性について説明します。

2. 遺伝子治療とは何か

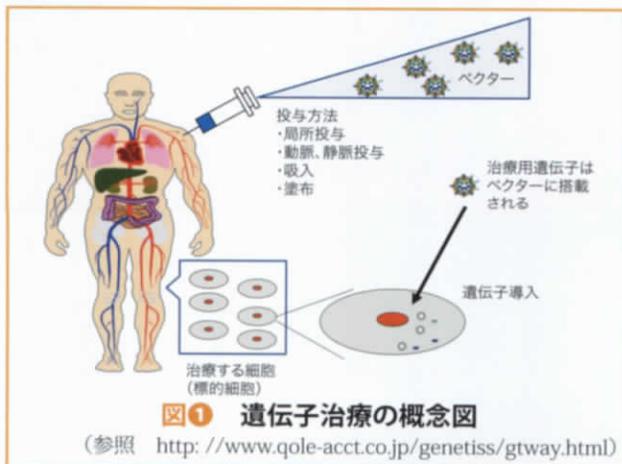
遺伝子とは、細胞の中に存在する核に書き込まれた私たちの身体的设计図であ

り、それをもとにしてタンパク質が作られ、細胞・組織が形づくられていきます。私たちの身体には、2万数千個の遺伝子があります。その配列、また機能もかなりの部分が解明されてきており、遺伝子ごとに、別々のセットに分けて治療に用いることができるようになりました。**遺伝子治療とは1つの遺伝子をベクター(運び手)によって身体に送り届けること**で、その遺伝子をもつ機能を最大限に活かして病気を治療するものです(図1)。

3. 遺伝子治療研究の現状

世界の遺伝子治療の現状を見てみましょう。現在おこなわれている遺伝子治療のデータ¹⁾はつねに公開されています。この集計によると遺伝子治療の臨床試験がおこなわれている割合(図2)は、米国が6割強を占めており、日本は全体の1.1%、アジア全体を合わせても3.7%にすぎません。遺伝子治療は圧倒的に米国がリードしていますが、数年前までは米国が8割を占めていたことから考えますと、徐々にではありますが、世界中に広がっているといえます。日本国内でも遺伝子治療の件数は少しずつ増加しています。

治療の対象となる疾患別(図3)にみると、癌が64.6%で最も多く、心血管病が8.8%、また、遺伝病などの単一遺伝子疾患は7.9%となっています。遺伝子治療を適用する病気の種類もこのように



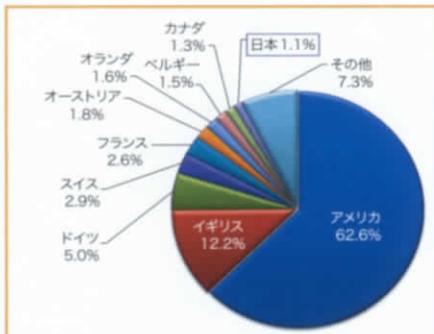


図2 国別の遺伝子治療臨床試験件数 (2009年12月現在)
(参考文献1) をもとに編集部にて作成

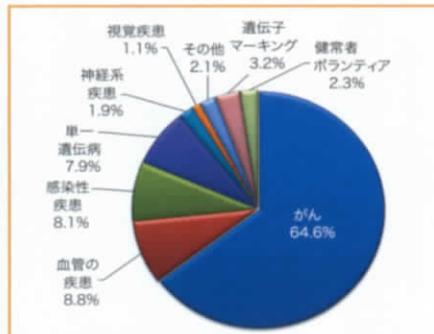


図3 疾患別の遺伝子治療臨床試験件数 (2009年12月現在)
(参考文献1) をもとに編集部にて作成

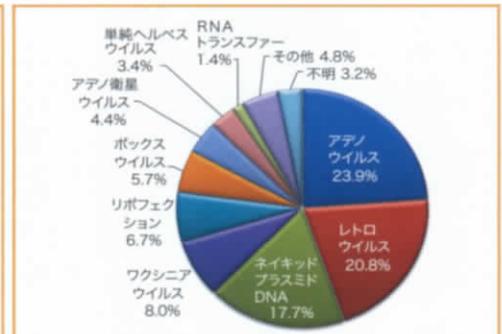


図4 使用ベクター別の遺伝子治療臨床試験件数 (2009年12月現在)
(参考文献1) をもとに編集部にて作成

増えてきています。

遺伝子治療をするうえで、遺伝子を運ぶ担い手である**ベクター**はきわめて重要な役割を担っています。現在のところ、最も臨床応用できる可能性が高いのは、ウイルスベクターです。しかし、ウイルスはその機能がまだ明らかになっていないため、つねに安全性に注意を払う必要があります。現在、ウイルスベクターでは**レトロウイルス**と、**アデノウイルス**が最も多く用いられていますが、ウイルスを使わない**ネイキッドプラスミドDNA** (Naked plasmid DNA) を用いる治療も増える傾向にあります (図4)。安全性に配慮して治療法の開発が進められています。

薬の治療効果を人で実証する臨床試験 (治験) は、フェーズI~IIIの大きく3段階に分かれます。フェーズIでは健康な人に投与して主としてその安全性を評価します。フェーズIIでは少数の患者さんに投与することによってその有用性を評価します。そこで有効性が認められると、フェーズIIIで多数の患者さんを2つの群に分けて、薬を用いた人と偽薬を用いた人の効果を比較し、その有用性を評価します。遺伝子治療の臨床試験は、フェーズIおよびフェーズIIがそれぞれ全体の60.3%、19%を占めており、依然としてまだ治療法として確立するかどうか

か見極めが難しい段階であることには変わりありません。

その中で、患者さんに対して有効性を検討する大規模臨床研究のフェーズIIIが数年前の0.6%から近年3.2%に増えており、少しずつ一般的な治療として応用される可能性も開かれてきているといえるでしょう。

4. 遺伝子治療の安全性

遺伝子治療がおこなわれた年度別の数 (図5) を見てみると、1990年代は右肩上がりに上昇し、1999年には100例を超えました。しかし、それ以降は年間100例程度という横ばいの状態が続いています。このように遺伝子治療が増えていかない理由の一つとして、ベクターの安全性の問題があります。

1999年にアメリカのペンシルベニア州でおこなわれた遺伝子治療の際、死亡

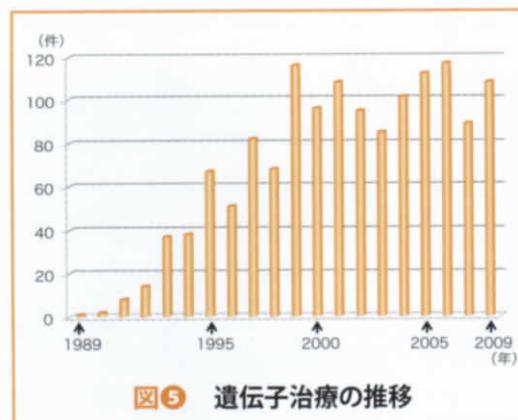


図5 遺伝子治療の推移

ベクター

細胞または核内に、他のDNAを運び込む役をするもの。ウイルスのDNAやプラスミドなどが用いられる。

レトロウイルス

遺伝子が分裂する細胞の染色体に組み込まれることにより長期間遺伝子発現できるベクター。
第3章2. (p58) 参照。

アデノウイルス

広範囲の細胞種に感染できる特性から、短期間遺伝子を発現するベクターとして用いられる。

ネイキッドプラスミドDNA

ネイキッド (はだかの) プラスミドDNAはリング状の特殊なDNAでそのまま遺伝子導入に用いる。

事故がおきました。このときアデノウイルスベクターを用いて治療がおこなわれましたが、このウイルスベクターの副作用が死因につながったと考えられました²⁾。この遺伝子治療は、死者が出たことをきっかけに中断されました。その後の調査で、治療の途中におこなわれた検査結果で中止すべき数値が出ていたにもかかわらず、治療を継続していたという事実が明らかになりました。この事件を契機にベクターの安全性の問題に加えて、薬を人に投与する研究をおこなう際の体制の見直しが必要であることが明らかになりました。

2002年には、フランスでX-SCID (X-linked severe combined immunodeficiency) という免疫不全の病気に対する遺伝子治療がおこなわれ、その治療により白血病を発症したことが報告されました³⁾。この治療は、X-SCIDという病気をもつ新生児あるいは乳幼児に対して、レトロウイルスベクターを用いて、生まれつき不足している遺伝子を骨髄細胞に導入する遺伝子治療です。このとき、白血病を発症した患者さんでは、癌を進行させる遺伝子が活性化されていました。すなわち、レトロウイルスベクターによって必要ではない遺伝子を発現させてしまったのです。結果として癌を誘発させることになりました。その後の分析により、この患者さんでは癌に関連する遺伝子が活性化されたことに加えて、生まれつき遺伝子が不足していることが原因で、免疫機能が低下していたこともわかりました。体内で発生した異常細胞(癌細胞)を、自らの免疫機構で排除できず、白血病が発症したと考えられます。

このようにウイルスベクターは、一般に、非ウイルスベクターよりも遺伝子を導入する効率が高い反面、安全性についてはまだ不安な面があります。遺伝子治

療をおこなう際には、医療者は治療によって得られるメリットと、あわせもつ危険性について患者さんに十分に説明すること、一方、患者さんは治療のもつ両側面をよく理解したうえで治療を受けることが重要だと思われます。

5. 「合併症を治す」治療としての遺伝子治療

つぎに糖尿病の遺伝子治療について説明しましょう。糖尿病に対する遺伝子治療には、**糖尿病を治す治療**と**糖尿病の合併症を治す治療**の2つがあります。

現在、日本でフェーズⅢまでおこなわれている遺伝子治療は、「糖尿病の合併症に対する治療」だけです。糖尿病の合併症である血管障害は、脳梗塞・心筋梗塞といった動脈硬化に関連した病気をもたらします。そのなかの一つ「下肢閉塞性動脈硬化症」は、足の血液の流れが悪くなり、歩くと足がしびれ、放っておくと足の一部が壊死してしまう病気です。これまでは、血液の流れをよくする薬を服用したり、手術で足の血管をつなぎ直すという治療がおこなわれてきました。

1994年に米国タフツ大学のイスナー教授(Dr. Jeffrey Isner)らは血管をつくる能力のある遺伝子**VEGF**を**虚血性疾患**の患者に直接注入することにより、血管を新生し、血流を改善させ、劇的に症状を改善することに成功しました。

しかし、この血液の流れをよくする治療法は、血管が不足している病気には非常に有効である一方、癌などの病気は血管が新たにできることにより栄養が行き届いて癌が大きくなる可能性があるため、慎重におこなう必要があります。

これらのことを考えると、全身に血管をつくるような治療ではなく、血液の流れの悪い場所に限定して、血管を新生する遺伝子を注入する治療が望ましいと考

VEGF: vascular endothelial growth factor

「血管内皮細胞増殖因子」と訳され、血管の新生に関与する一群の糖タンパクのことを指す。

VEGFはおもに血管内皮細胞(血管の壁の細胞)表面にある血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)に結合し、細胞分裂や分化を刺激する。正常な体の血管新生のほか、腫瘍の血管形成や転移などにも関与している。

虚血性心疾患

心臓の筋肉の細胞への酸素の供給が不足することにより起こる心臓病。

酸素の供給不足が持続すると、心臓の筋肉は壊死してしまい、放って置くと死に至る。

えられます。血管が必要な場所にだけ、血管をつくるということです。実際にイスナー教授らは、**プラスミド遺伝子**を筋肉内注射するという非常に簡便かつ安全な方法で、よい治療成績をあげています^{4) 5)}。さらに、同様の手法で虚血性心疾患の治療もおこない、その有効性を示しています⁶⁾。

日本でも大阪大学の私たちの研究室で**HGF**を用いた遺伝子治療をおこないました⁷⁾ (図6)。HGFはVEGFと同様に新しく血管をつくることのできる遺伝子です⁸⁾。動物実験で、HGF遺伝子を血液の流れが滞っている四肢に投与したところ、血流が改善し、新しい血管がつけられることを確認しました⁹⁾。

そこで私たちは足の血液の流れの悪い患者さんに対して「HGF遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患の治療のための遺伝子治療臨床研究」をおこないました。従来の内科的治療や外科的治療では治すことのできない22人の患者さんを対象としました。臨床的には、「上下肢血圧比の上昇：64.7%、安静時疼痛の改善：61.5%、虚血性潰瘍の25%以上縮小：63.6%、最大歩行距離の改善：85.7%」とおおむね高い改善傾向がみられました⁷⁾。また、安全性においては、遺伝子治療による重篤な副作用は認められませんでした。

6. 「糖尿病を治す」治療としての 遺伝子治療

「糖尿病を治す」治療法の開発はフェーズⅢの臨床試験には進んでいないものの、近年さまざまな角度から研究が進んでいます。1型糖尿病患者さんの場合には、インスリンの絶対的不足を補うために、インスリンの遺伝子を身体に取り込ませ、自らのインスリン分泌能を復活させるのが遺伝子治療の目標となります。

別のアプローチがあります。健康な人

の場合、膵臓のβ細胞でインスリンがつけられています。1型糖尿病の患者さんは、β細胞が破壊されていてインスリンをつくることできません。そこで、ある特定の遺伝子を導入することによって、**別の細胞**を膵臓のβ細胞に**分化誘導**する遺伝子治療も検討されています。

さらに、1型糖尿病は、自らが膵臓のβ細胞を攻撃する自己免疫疾患ですが、この免疫機構を抑える遺伝子治療も検討されています。そこで今回は、**1) インスリン遺伝子の導入、2) 膵臓のβ細胞の再生、3) 膵臓のβ細胞の保護**、の3つについて解説をしたいと思います。

1) インスリン遺伝子を導入する

インスリンが絶対的に不足している1型糖尿病に対して、インスリンの分泌を期待してインスリン遺伝子を導入することは非常に直接的な方法です。

元々インスリンが産生されている膵臓のβ細胞にインスリン遺伝子を直接導入することが理想ですが、膵臓は身体の奥にある臓器で解剖学的にアプローチが難しいこと、膵臓のβ細胞自体の数が少ないことなどから現実的には難しい治療法になります。そのため、膵臓以外の細胞にインスリン遺伝子を導入し、インスリンを分泌させることが検討されています。最もよく研究されているのは肝細胞

プラスミド遺伝子

宿主染色体とは独立して自律複製し、安定に遺伝することのできる染色体外遺伝子のこと。

遺伝子組み換え技術により、人工的なプラスミドがベクターとしてひろく用いられている。

HGF: hepatocyte growth factor

「肝細胞増殖因子」と訳され、もともとは、肝炎患者の血液の成分から取り出された因子であるが、血管内皮や造血幹細胞の数を増やしたり、腫瘍細胞の数を抑制したりなどの効果がみられる。

別の細胞

ここでは、発生学的に膵臓に近い肝細胞や、分化する可能性が高い骨髄由来幹細胞が考えられている。

分化誘導

ある細胞から別の細胞をつくり出すように誘導すること。

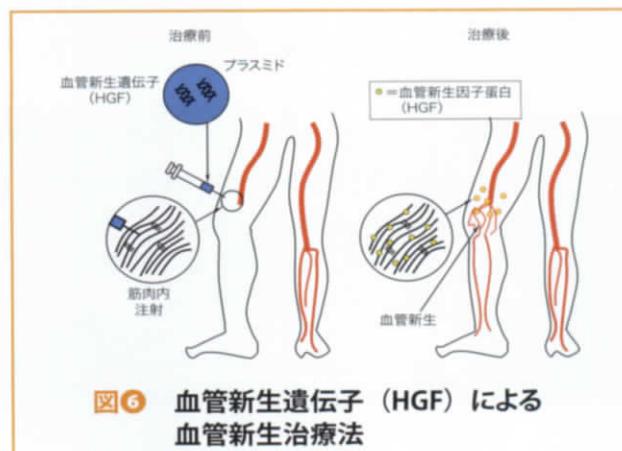


図6 血管新生遺伝子 (HGF) による血管新生治療法

プロセッシング

タンパク質が、プロテアーゼやペプチダーゼによって切断されること。

切断されることにより多くの場合、機能を持つ成熟タンパク質が生じる。

厳密にインスリンの分泌が調節

健康な人の生理的なインスリン分泌の図は、第1章3. の図①を参照。

プロモーター

mRNA合成（転写）の開始に関与するDNA上の特定の領域。

Pdx1 遺伝子： pancreatic-duodenal homeobox 1

膵臓に特異的に発現している転写因子。

Beta2/NeuroD遺伝子

膵臓に特異的に発現している転写因子であり、インスリンの転写を促進して発現を上昇させるはたらきがある。

転写因子

DNAに特異的に結合するタンパク質で、DNAの遺伝情報をRNAに転写する過程を促進、あるいは逆に抑制するもの。

です。肝細胞が使われるのは、肝細胞はつねに高濃度のインスリンに曝^{さら}されている細胞であるため、正常に近いインスリンの作用動態が期待できるからです。また肝細胞ではブドウ糖の濃度センサーであるグルコースキナーゼ（GK）の遺伝子を発現していることもあげられます。

しかし一方、インスリンの活性化（プロインスリンのプロセッシング）に必要な遺伝子が肝臓では発現していないという問題点があります。この問題を解決するために、インスリン遺伝子を改造して肝臓でも**プロセッシング**されるような変異型インスリンを導入することや、単一鎖インスリンを導入する方法などが動物実験で試みられています¹⁰⁾。

もう一つの大きな問題は、インスリン分泌量の調節システムをつくるのが難しいことです。健康な人の膵臓のβ細胞では食後の血糖の増加に反応して素早くインスリンの生合成量に変化し、非常に**厳密にインスリンの分泌が調節**されています。インスリン遺伝子を導入した肝臓の細胞でこのシステムを構築することは非常に困難です。すなわち、一定の基礎値を保ちながら（constitutive exocytosis）、食後ブドウ糖濃度が高くなると瞬時に反応してインスリン分泌量が増加する（regulated exocytosis）という緻密なインスリン分泌量の調節システムは、膵臓のβ細胞に備わる特殊な機能で、現在のところ、これを再現することはできません。この問題を克服するために、ブドウ糖濃度に依存して活性が調節される**プロモーター**を利用することも試みられています¹¹⁾。健康な人と同じような緻密な調節システムを構築することは、まだ非常に困難であるのが現状です。

2) 特定の遺伝子を導入して、

膵臓のβ細胞を再生する

近年の再生医療では、機能が低下した臓器を新しく再生することが試みられています。遺伝子治療の分野においても、遺伝子を導入することにより、膵臓の膵島の細胞ではない別の細胞を膵島細胞に分化させる試みがなされています。**Pdx1 遺伝子、Beta2/NeuroD遺伝子**といった膵臓の細胞に特異的に発現している**転写因子**を、発生学的に膵臓に近い幹細胞や、分化する可能性が高い骨髄由来幹細胞において発現させる試みが実験的におこなわれています。

Pdx1遺伝子をアデノウイルスベクターを用いて1型糖尿病マウスの肝臓に発現させたところ、高血糖が改善され、肝臓でのインスリン分泌を確認することができました¹²⁾。しかし、同時に膵酵素であるトリプシンを発現し、肝炎を発症するという問題点も確認されています。

また、膵臓に特異的に発現している遺伝子であるBeta2/NeuroD遺伝子を肝臓に導入したところ、同様に血糖が改善され、肝臓内にインスリンを分泌する細胞を確認できました。それらの細胞ではグルカゴン、ソマトスタチンなどの膵β細胞に特徴的な遺伝子の発現も認められています¹³⁾。このように遺伝子を導入することによって膵臓の細胞をつくることは現実的に可能になってきており、今後は臨床に向けて、その効率や安全性などが検討されなくてはなりません。

3) 自己免疫機構を抑えて

膵臓のβ細胞を守る

一方、β細胞を保護する治療法も検討されています。1型糖尿病は、自己のTリンパ球が膵臓のβ細胞を破壊する自己免疫疾患であり、遺伝子治療によってこの免疫機構がはたらかないようにして、自分のβ細胞を攻撃しないようにする

治療法も検討されています。実際に1型糖尿病モデルマウスにおいてIFN- α 、TNF- α 、IL-1などの炎症症状を引き起こす**サイトカイン**に反応する受容体遺伝子を全身に発現させてサイトカインのはたらきを抑える実験もおこなわれています¹⁴⁾。TGF- β やIL-4などの免疫を抑制するサイトカインを膵臓の膵島に発現させて、糖尿病の発症を抑えることも示されています。また、膵 β 細胞の**アポトーシス**を抑制するような遺伝子治療も試みられています。

7. おわりに

1型糖尿病に対する遺伝子治療に向けた研究成果から、現在の技術ではまだ解決できない課題が徐々に明らかになってきました。それらをうまく乗り越えて、患者さんの治療に利用できるような方法が考えられています。今後、新しい治療法の開発に向けた実用化研究が強く期待されます。

糖尿病の合併症に対する新しい治療法として血管新生遺伝子治療は成功をおさめています。今後、遺伝子治療用ベクターの開発、鍵となるサイトカインあるいは転写因子の研究が進めば、糖尿病の新しい治療法として、「遺伝子治療」という選択肢が増えてくると期待しています。

参考文献

- 1) The Journal of Gene Medicine: <http://www.wiley.co.uk/wileychi/genmed/clinical/index.html>
- 2) Marshall E: Gene therapy death prompts review of adenovirus vector. *Science* **286**: 2244-2245, 1999
- 3) Gansbacher B: Report of a second serious adverse event in a clinical trial of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency (X-SCID). Position of the European Society of Gene Therapy (ESGT). *J Gene Med* **5**: 261-262, 2003
- 4) Baumgartner I, Pieczek A, Manor O *et al*:

Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation* **31**:1114-1123, 1998

- 5) Takeshita S, Zheng LP, Brogi E *et al*: Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *J Clin Invest* **93**:662-670, 1994
- 6) Losordo DW, Vale PR, Symes JF *et al*: Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* **29**: 2800-2804, 1998
- 7) Morishita R, Aoki M, Hashiya N *et al*: Safety evaluation of clinical gene therapy using hepatocyte growth factor to treat peripheral arterial disease. *Hypertension* **44**: 203-209, 2004
- 8) Nakagami H, Morishita R, Yamamoto K *et al*: Mitogenic and antiapoptotic actions of hepatocyte growth factor through ERK, STAT3, and AKT in endothelial cells. *Hypertension* **37**:581-586, 2001
- 9) Taniyama Y, Morishita R, Aoki M *et al*: Therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene in rat and rabbit hindlimb ischemia models: preclinical study for treatment of peripheral arterial disease. *Gene Ther* **8**:181-189, 2001
- 10) Lee HC, Kim SJ, Kim KS *et al*: Remission in models of type 1 diabetes by gene therapy using a single-chain insulin analogue. *Nature* **408**: 483-488, 2000.
- 11) Chen R, Meseck ML, Woo SL *et al*: Auto-regulated hepatic insulin gene expression in type 1 diabetic rats. *Mol Ther* **3**: 584-590, 2001
- 12) Ferber S, Halkin A, Cohen H *et al*: Pancreatic and duodenal homeobox gene 1 induces expression of insulin genes in liver and ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia. *Nat Med* **6**:578-572, 2000
- 13) Kojima H *et al*: NeuroD-beta cellulin gene therapy induces islet neogenesis in the liver and reverses diabetes in mice. *Nat Med* **9**: 596-603, 2003
- 14) Yamaoka T: Gene Therapy for diabetes mellitus. *Curr Mol Med* **1**: 325-337, 2001

サイトカイン

細胞が産生するタンパク質で、それに対する受容体を持つ細胞に働き、細胞の増殖・分化・機能発現を行うもの。

アポトーシス

多細胞動物の生体内で起こるプログラムされた細胞死のこと。

個体をより良い状態に保つために積極的に起こり、癌化した細胞が、アポトーシスによって取り除かれていることが知られている。また、生物の発生過程で、決まった時期に決まった場所で細胞死が起こり、これにより生物の形態がつくられる。

共に^{とも}未来^{みらい}を創る

— 患者・家族による支援活動

私たちがめざす未来を実現するために、
私たちは何を創ることができるのでしょうか。

1. 研究者と患者の新しい関係 …… 西川 伸一 …… 96
2. 米国1型糖尿病研究基金(JDRF)の活動紹介 … 日本IDDMネットワーク編集部 … 104
3. 1型糖尿病研究基金 …… 井上 龍夫 …… 109

研究者と患者の新しい関係

西川 伸一

西川 伸一

(にしかわしんいち)

理化学研究所神戸研究所
発生・再生科学総合研究
センター幹細胞研究グ
ループディレクター

1948年生まれ。1973年京都大学医学部卒業。1980年より基礎医学に進み、「幹細胞」について研究。1983年ドイツケルン大学遺伝学研究所留学。帰国後、熊本大学医学部教授、京都大学大学院医学研究科教授を歴任。2000年理化学研究所発生・再生総合科学研究センター副センター長、幹細胞研究グループを併任。2003年より現職。

* * *

若い研究者とともに幹細胞研究を進めると並行して、新しい日本の出島「神戸ポートアイランド」から日本の医療のあるべき姿について提案を続けている。なんでも楽しむ多趣味が趣味。

先端医療振興財団

2000年に神戸市・兵庫県等からの出資で設立された公益法人。ミッションは、元京都大学総長の井村裕夫理事長の唱える神戸医療産業都市構想。「医療機器の開発」「医薬品等の開発」「再生医療等の臨床応用」の3つの分野において、基礎研究を実用化につないでいくための研究開発、臨床研究支援、実用化支援などをおこなっている。

私たち患者の願いは、何といたっても「病気が治る」ことです。しかし、現実にはそれがかねわないとき、私たちは何をすればよいのでしょうか。「病気が治る」を実現するために、どのような道筋をたどればよいのでしょうか。再生医学の最先端で研究をつづけていらっしゃる西川先生は、患者、研究者、医師、企業が同じ目的のもとにコミュニティを形成する必要性を提言しています。「自分の病気を治す」から「病気を克服する」という発想の転換とは・・・。

1. 先端医療が可能な社会とは

私はまだ現役の研究者で、どのようにして血液細胞が誕生してくるのが研究テーマです。しかし今回は、自分の研究内容をご紹介するのではなく、幹細胞研究者の視点から社会とのかかわりについての考えをまとめることにしました。

私は理化学研究所で基礎医学の研究をするかたわら、神戸市の**先端医療振興財団**の研究の運営に携わっています。この先端医療振興財団での活動は、「先端医療が可能な社会の条件」について深く考えること抜きには不可能です。神戸市は医療産業都市を標榜し、先端医療振興財団はその中核に位置づけられています。最初何もなかったポートアイランド南地区には、大小合わせて150の新しい企業が立地し、現在も着々と進展をつづけています。しかしこの発展ぶりを十分承知したうえで、内部の私から見ても「医療産業都市構想」「先端医療振興財団」というのは良くも悪くも言葉自体の印象が強く、スツと腑に落ちないものがあります。

「先端医療で金儲けをするつもりなのか?」「先端医療が企業の勝手におこなわれてよいのか?」さまざまな声が入ってきます。しかし、治らない病気がある以上、その治療のための先端医療が必要で、それを支える産業が必要なことは明らかです。ただ、医療といった人の生死にかかわる問題に、利潤や産業に関

する言葉が結合すると、急に違和感が生じるのは、私たちの文化のもつ特性と考えられます。とすると、「**先端医療が可能な社会**」について考えることは、私たち日本人の文化的特性を真剣に考えることにもつながるのではないのでしょうか。ここでは、この問題にチャレンジしてみようと思います。

2. 一つの例として
—ハンチントン病患者さんへの
胎児中脳細胞移植を考える

マルク・ペシャンスキー博士 (Dr. Marc Peschanski) はフランスの神経内科医で、中絶胎児の中脳細胞移植による**ハンチントン病**治療の先駆者です。1980年代から臨床研究を始め10年以上の経験を積んだ後、今では全ヨーロッパ規模で、この治療が本当に有効かどうかを調べるための臨床試験(治験)を推し進めています。では日本において、フランスで進行中の治験と同じ治験をおこなうことが可能でしょうか。

同じような治験を日本でおこなうときにぶつかる困難について見てみましょう。まず、人工妊娠中絶胎児を使用するという点です。ヨーロッパのいくつかの国では、比較的自由に利用することが可能ですが、日本では自主規制下において、一種の禁止状態といつてよいでしょう。したがって、同じ治験はできません。もちろん指針も法律もないため、現実には野放し状態ですが、少なくとも公的研究

助成による研究においては、中絶胎児から幹細胞を取り出すことは自主規制されています。では、この自主規制は議論を進めれば解除できるのでしょうか？

年間25万件以上の人工妊娠中絶がおこなわれる日本では、人工妊娠中絶自体の是非は問題にはなりません。しかし、ただその利用についての議論になりますと、中絶を余儀なくされた感情への配慮や、過去に透明性を確保せずおこなわれた胎児を使用した研究に対する反省の要求など、感情面に議論が及んでしまい、今後も解決の糸口が見えないと考えられます。

つぎに治験について考えてみます。この中絶胎児の中脳細胞を移植するという治療法は、10人ほどのハンチントン病の患者さんが参加した治験で、ある程度の効果が認められたことから、いま120人程度の患者さんが参加する次の治験の段階に進んでいます。驚くことに、この治験は完全な**2重盲検法**で計画されています。すなわち、実際に細胞が移植されたかどうかは患者さんにも、担当医師にもわからない方法で臨床試験がおこなわれているのです。口で言うのは簡単ですが、細胞移植を受けない**コントロール群**に回された患者さんにも、脳内に針を刺し細胞が入っていない液を注入する処置がおこなわれます。いったい、日本でこのような治験が可能でしょうか。明確な理由を思い浮かべることはできませんが、これも困難である気がします。

治験には、もう一つ、重要な費用の問題があります。薬剤と異なり、中絶胎児の細胞を事業として提供しようという会社はありません。とすると、この治験に必要な費用は、国（税金）か患者さん個人の費用に頼るしかありません。ハンチントン病の患者さんは経済的に余裕がないことがほとんどで、このような場合、

日本では、国の助成がない限り治験に進むことはないでしょう。フランスでの治験でも国の助成は重要な資金源ですが、半分は国以外から援助を受けています。

ミオパシー財団という患者さんの団体が集めた寄付のなかからこの治験の費用を援助しています。残念ながら、日本には治験を援助できるような大規模な患者さんの団体は今のところ存在しません。

3. 先端医療が可能でない日本 —問題はどこにあるのか

倫理、経済、病気克服のための財団など、この治験を支える要因の一つひとつをみていくと、フランスでは可能な中絶胎児中脳細胞移植法の治験がわが国で可能になる日は未来永劫ないのかと絶望してしまいます。たぶん、ほとんどの読者も同じ思いではないでしょうか。これは、先端医療が可能な社会が日本で実現しないというのと同じことです。もちろん、新しいことが何もできないわけではありません。しかし、フランスで可能で日本で不可能な医療があるとしたら、日本はやはり先端医療が可能な社会ではないこととなります。この問題はどこから由来するのかわつぎに考えていきたいと思えます。結論を先にいってしまうと、**病気と闘うための、広い階層の人が参加するコミュニティを日本で実現する際の困難**といえますが、つぎにこれについて示していきます。

1) 倫理問題

倫理問題に対応するとは、個人や団体が何かをしようとするとき、その行為に対する懸念をもつ人がいることを認識し、その意見をよく聞き、対話することにより、双方が納得できるポイントを探ることです。構造的には、行為を進めたいという意志をもっている個人・団体か

ハンチントン病

大脳の中心部にある線条体尾状核にある神経細胞が変性する病気。この結果、さまざまな全身の不随意運動が現れ、踊っているような仕草を示すため、以前は舞踏病と称された。原因はHuntingtin遺伝子変異による。現在のところ、脱落した神経細胞を置き換える以外に治療法はない。

2重盲検法

医療においては、医者にも患者にもどちらが、薬効のある「薬」でどちらが、薬効のない「プラセボ（偽薬）」であるかわからないようにして、臨床試験（治験）を進める方法。薬や治療の対象者である患者だけに知らせない単盲検法と違って、医師が期待する結果が実際の結果に影響すること（薬効を実際より高く評価してしまう可能性）を防ぐ。

コントロール群

臨床試験で試薬を投与しないグループ、対照群。コントロール群を設けるのは、結果の差を統計学的に考慮して、有意差があったかどうかを判断するためである。

ミオパシー

骨格筋の委縮により起こる筋力の低下を特徴にする筋肉疾患の総称。

インフォームド・コンセント

投薬・手術・検査などの医療行為に対して、医師が患者にその内容についてよく説明をし、患者はその説明を受け理解したうえで、方針に合意すること。

ら、社会に対しそれに対する理解を求めるといふ方向で倫理問題を解決していきます。ただ、多様な価値観が共存する現代社会では、あまりに意見が多様であるため、対話を通して何らかの理解や承認を得ることがますます困難になっています。ここでは議論を中絶胎児の医療への利用に限ってお話をします。

年間25万件以上の人工妊娠中絶がおこなわれている日本でも、中絶胎児から細胞をもらって研究や治療に使うことは、原則として困難であることはすでに述べました。また、これまでの調査で、日本でも過去に盛んに中絶胎児の細胞を用いた治療などがおこなわれていたことが明らかになっていますが、この問題についての議論がはじまった現在は、自主規制が優先しています。したがって議論が進まない自主規制が解除される可能性はありませんが、議論の先に皆が納得できる結論はあるのでしょうか？

中絶胎児の利用への反対意見について見てみましょう。まず最も基本的なものは、「胎児は人であり、その利用は許可できない」というものです。実際、「胎児は痛みを感じている」や「胎児もエコー（超音波検査）でみれば表情が変わる」などさまざまな理由が根拠としてあげられます。

ただこの議論を認めると、人工妊娠中絶自体を禁止するほかなく、細胞の利用の問題ではないのです。実際、カトリッ

クの影響が強い国では、中絶自体が禁止されています。しかし、近い将来わが国で人工妊娠中絶が禁止されることはないと考えられます。中絶がこれまでどおり許可されるなら、「中絶された胎児は死体と同じであり、**インフォームド・コンセント**を得ることが可能であれば、研究や治療に利用できるのでは」と研究者は考えます。これに対して、懸念される問題としてあげられる論点のおもなものは、

(a) 適切なインフォームド・コンセントが得られない。

(b) 中絶を余儀なくされた母親の気持ちが無視される。

(c) これまでの中絶胎児を使用した研究の実態が不明なままで、研究者を信用できない。

(d) 中絶胎児から細胞を取り出す過程について感情的に嫌悪感がある。

以上の4点があげられるでしょう。

(a) については、すでに国立病院機構大阪医療センターで、現在考えられる最も完全な方法で、インフォームド・コンセントの得られた母体由来の中絶胎児から神経幹細胞が作製されています。

しかし、(b)、(d) のような心の問題については真の解決がなく、議論は平行線をたどってしまっています。(c) については、今後は必ず透明性を確保して研究を進めることを表明する以外に不信に応えることはできません。つまり、(a)



～(c)のすべての背景にあるのは医師や研究者への不信なのです。

私が学生の頃は、さまざまな思いつきが、現在なら必要な手続きを経ないまま患者さんに試されていました。また、日本の大学が倫理委員会を組織するようになったのは1982年の徳島大学が最初で、すべての医学部が倫理委員会をもつまでに10年もの年月がかかっています。この間、蓄積された不信を解消するためには、まだまだ時間がかかることでしょう。ではこの不信を解消する方法はあるのでしょうか？

もちろん、時間をかければ研究者全体に対する信頼は回復すると信じています。しかし、不信が払しょくされていない今、研究の重要性を説き、どれほど透明性を高めたところで、医師や研究者からインフォームド・コンセントやさまざまな理解、共感を求めていくという現在の方法には限界があると考えられます。

では同じような呼びかけが、患者さんやその支援団体からおこなわれたらどうでしょうか。

ここで医師への不信が強い社会でも、中絶胎児中脳の移植を可能にするアイデアを紹介しましょう。これにはもちろん仮定も必要です。たとえばハンチントン病の患者さんを中心に、多くの寄付を集め、さまざまな事業を展開できる大規模組織が日本にも誕生したとしましょう。そしてこの組織が人工妊娠中絶専門の病院を設立し、世間に向けてこの病院の目的は、ハンチントン病患者さんの治療に中絶胎児を使わせてもらうために設立すると明示したとします。はっきりと目的が掲げられているので、一切医師からはたらきかけは必要ありません。この病院を訪れる妊婦さんは、最初から何がおこなわれるのかすべてを理解したうえで来院します。すなわち、インフォーム

ド・コンセントの取得のための情報の提供や、妊婦さんの感情の問題などについては、個人的に解決がされているはずで、もちろん、生命が絶たれたとはいえ、自分の血を引いた胎児が切り刻まれることを認める人は、儒教文化が色濃い日本ではほとんどいないかもしれません。この病院は開店休業のままかもしれません。それはそれでよいのです。ここで強調したいのは、患者さんたちからその希望と意志が明確に発信されれば、医師・研究者に対する不信があっても、先端医療が可能なシステムが構築できるということです。一見おぞましいと思えるようなことも可能にする合理的な医療制度の典型は、**イランでの腎不全患者さんの組織を中心に組織された生体腎の売買制度**にもみられます。2008年、「イラン医学見聞記」として『科学』に紹介したので是非参照していただきたいと思えます。

2) 病気と闘うコミュニティ (図①)

最近、**日本IDDMネットワークは研究助成金**を提供できる団体に発展したと聞きました。私にとってこの発展はわがことのように嬉しく感じています。というのも、神戸で開催した**米国1型糖尿病研究基金** (Juvenile Diabetes Research Foundation : JDRF) の活動を紹介するシンポジウムが、日本IDDMネットワークの発展にも役に立ったと聞いたからです。このシンポジウムで紹介したJDRFは、約150億円(リーマンショック前のデータ)の研究助成を、日本を含む世界各国の研究者に提供しています。JDRFに限らず欧米には患者さんを中心に組織されている大規模の財団が数多くあります。先述の、フランスのハンチントン病に対する細胞治療の臨床試験でも、費用の一部がミオパシー財団から提供されて

イランでの生体腎売買制度

『科学』78巻:1363-1368, 2008。

西川先生が執筆された「イラン医学見聞記」を参照。

日本IDDMネットワークの研究助成金

日本IDDMネットワークでは1型糖尿病根治に向けた研究開発を促進する目的で「1型糖尿病研究基金」を2005年に創設。2008年度助成事業として、これまで基金に集まった200万円を、遺伝子治療の研究(大阪大学産業科学研究所)と移植時の免疫による拒絶反応を緩和する研究(徳島大学大学院)に助成。

詳しくは、第4章3.「1型糖尿病研究基金」(p109、110)を参照。

米国1型糖尿病研究基金(JDRF)

1970年1型糖尿病の親により組織された団体で、設立以来、1型糖尿病の治療研究を進めることをミッションとしている。2008年までに総額13億ドルの基金を集め、糖尿病研究を助成している。

詳しくは、第4章2.「米国1型糖尿病研究基金の活動紹介」(p104~108)を参照。

います。一方、日本では企業が出資しているさまざまな財団からの研究助成は大変活発ですが、患者さんの組織による研究助成の占める割合は残念ながらきわめて低いのです。どうしてこのような差が生まれてしまったのでしょうか。

この話になるとすぐ、日本の寄付税制は遅れているという話になります。しかし、日本でも個人税制に限っていえば控除がしっかりと受けられる高いレベルの寄付税制がすでに施行されています。また、自然災害時におこなわれる寄付からもわかるように、日本に寄付文化が根づいていないわけでは決してないのです。寄付というのは、個人や団体からの連帯のしるしです。とすると、日本では患者さんの活動が孤立してしまっていて、一般の人との連帯がうまくいっていないことになります。寄付文化が定着しない点については、日本の文化の問題と片付けてしまう人がいます。ただ、文化の問題にしてしまって納得するのは得策ではないでしょう。実際に寄付を集めるためには、寄付大国といわれる米国ですら大変な努力が必要です。JDRFでも多くの専門職員がそのために働き、さまざまな方法を開発しています。

重要なことは、この寄付を集める活動

が、決してお金を集める活動で終わらないことです。お金が媒介するにしても、活動の基本は一般の方々との連帯を求めることであり、同時に同じ病気の克服をめざす研究者との連帯を確立することなのです。そして、この連帯こそが目的を理解し共有できる新しいコミュニティにつながります。このように見てくると、わが国ではこのようなコミュニティを形成することが苦手といえるのではないのでしょうか。

ただ、まったく絶望的というわけではありません。たとえば、米国のJDRFは活動に有名人に参加してもらうことで大きな効果をあげています。たとえば、1型糖尿病を乗り越えて活躍するスポーツ選手、歌手、そして俳優などです。ほかにも、米国のパーキンソン病克服のための財団は、映画「バック・トゥ・ザ・フューチャー」で有名な俳優マイケル・J・フォックス（Michael J. Fox）の名前を使って、Fox財団と称しています。有名人を中心として始まる輪のなかに、ファンが参加し、さらにファンにつながる一般の人たちも連帯していく。一般の人たちは、そのなかで病気について知り、患者さんともっと抽象的なレベルで連帯することの重要性を理解するようになります。

日本でこのような有名人を使った運動が低調な原因の一つは、有名人が自分の病気について語りたがらないためかもしれません。実際日本でも、有名人の呼びかけによって一般の方々の関心が高まることは実証されています。白血病で亡くなった夏目雅子さんの財団が、「46歳の夏目雅子に会いたい」という公共広告を全国で放送し、骨髄ドナー登録の数が大きく増えました。しかし残念ながら、病気をもちながら活躍している有名人が、病気については明かさないため、患者さんの活動に参加してもらうことは困難で

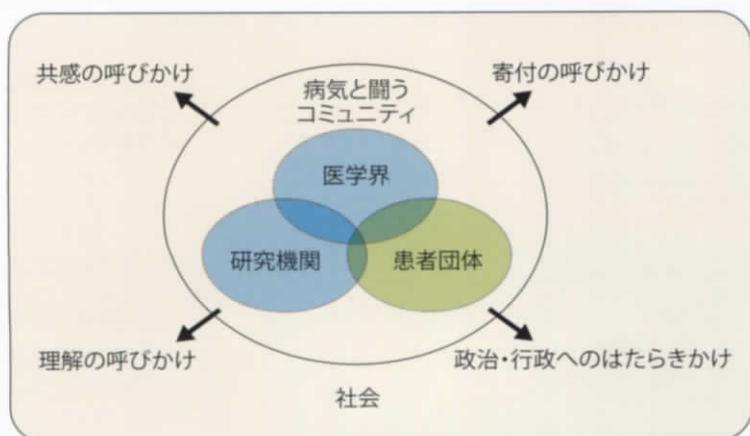


図1 病気と闘うコミュニティ



1型糖尿病の子どもを励ます 岩田投手



1型糖尿病への理解を訴える 大村選手

す。巨人軍の元投手新浦壽夫氏は『ぼくと野球と糖尿病』という本の中で、現役中は病気を周りの選手にも明かさないう努力をしたといいます。インスリン注射を覚せい剤と誤解されたことがあったと書いています。

しかし、日本にも変化の兆しがみられます。阪神の**岩田稔投手**やエアロビクスの**大村詠一選手**は、1型糖尿病であることを表明して活躍をつづけています。実際、彼らの協力が、日本IDDMネットワークの発展にも貢献していると聞いています。是非、てらうことなく岩田投手や大村選手のような有名人を核にして、一般の方からの共感を求める運動が日本でも盛んになることを期待しています。

3) 「自分の病気を治す」から 「病気自体を克服する」へ

医師として働いていたころ、「病気の患者さんを見ないで、病気しか見ない」と注意されました。逆に今、病気の患者さんが、**自分の病気が治ること**だけでなく**病気自体を克服する**という抽象的課題を考える重要性を感じています。

ほとんどの患者さんの団体は、自分の病気を治したいという気持ちから始まります。情報交換をしたり、国に対して陳情したりするためには患者さんたちが集まる組織をもつべきです。実際、国の難病指定に関する法律などもあり、多くの

難治疾患の団体がこれまでに形成されています。また、2008年のC型肝炎訴訟のように、患者さんが集まる団体の重要性はますます高まっています。

ただ、患者さんが集まるいわば互助組織、陳情組織のような構造から、JDRFのような、より多様な日常活動をおこなう組織への展開には、寄付文化以上に重要なハードルがあるように思われます。すなわち、活動を「自分の病気を治す」という目的から、「病気自体を克服する」という目的へと意識転換を図るのがなかなか難しいことです。たとえば、JDRFはさまざまな研究助成を進めていますが、この助成から得られる成果は、いま寄付集めのために身を粉にして活動している患者さんには届かないかもしれません。それでも将来病気そのものが克服できればよいという気持ちが生まれることが、自分の病気の克服から病気自体の克服への目的の転換なのです。この転換は治験への参加を決意する際も最も重要な要因となります。とくに、2重盲検法の場合、必ず偽の治療を受けるコントロール群が設けられます。治験への参加に際しては、患者さんはこのことについての説明を受け、了承しなければなりません。すなわち、新しい治療法の効果を科学的に検証するために、自分の体が偽の治療を受けるコントロール群にまわされるかもしれないことを了承することは、

岩田稔 投手 (いわたみのる)

野球に夢中だった高校2年に1型糖尿病を発症。2005年阪神タイガース入団。2009年にはWBC日本代表。

2009年1月、「1勝につき10万円を1型糖尿病研究基金に寄付する」と宣言。2009年はシーズン7勝をあげ、1型糖尿病研究基金へ70万円寄付。子どもたちを甲子園球場に招待するなど、積極的に患者を支援している。

本マニュアルに岩田投手が寄せたメッセージ(p6)もご覧ください。

大村詠一 選手 (おおむら えいいち)

8歳で1型糖尿病を発症。発症後も4歳から始めていたエアロビを継続。2002年、2003年と、エアロビクス世界選手権ユースの部シングル部門連続優勝。2008年、全日本選手権一般の部シングル部門優勝。

インスリン注射を打ちながら活動をつづける姿を公開し、患者、社会への共感をよんでいる。

本マニュアルに大村選手が寄せたメッセージ(p6)もご覧ください。

病気自体の克服を目的とできるという大きな意識転換なのです。

わが国でもさまざまな治療法の開発現場で、患者さん一人ひとりがこの転換を決意されています。しかし、フランスでおこなわれているような細胞移植手術においても、偽手術群を設けた2重盲検試験の実施がわが国で受け入れられるかどうか、疑問に思えるのです。このような厳しい選択が必要なとき、医師や研究者が十分説明を尽くしているのかどうかも心配されています。都合のよいことしか語っていないという不信がなかなか払しょくできません。しかし、もし患者さんの団体が、可能性のある治験についての情報、その問題点、そして参加の呼びかけをおこなう主体であったとしたらどうでしょうか。医師から診察室で、治験についての説明を受け参加を要請されるより不安は少ないのではないのでしょうか。実際、欧米の患者団体のホームページには、治験の情報と、参加の呼びかけが掲載されていることが多くみられます。日本ではそのような取り組みは遅れています。患者さんの団体が、「自分の病気を治す」から、「病気自体を克服する」へ活動目的を転換し、病気自体の克服の主体となることが今後求められるの



ではないでしょうか。

4) 研究者との連帯

寄付を集めて研究助成をするというのは、研究者や医師と患者さんたちが、診察室以外で交流するための重要な方法です。とくに、患者さんの団体から直接提供される助成は、目的が明確で、研究者にとっても十分重い意味をもちます。しかし、最も重要なのは病気を克服したいという共通の意思にもとづく連帯です。もちろん患者さんたちの第一の願いは、自分の病気の克服でしょう。一般の方々は、この願いに共感し寄付やさまざまな連帯を寄せられます。医師や研究者は自分の仕事として病気の克服をめざしている点で、患者さんと同じ目的を共有しています。助成金の提供があろうとなかろうと、**共通のゴールをめざして共に闘うという連帯**が可能なのです。

では、わが国では患者さんと研究者との連帯はどれほど進んでいるのでしょうか。臨床の学会について米国と日本をくらべると、スケールや国際性など多くの点で異なっているのは当然です。しかし、もっと重要な違いは学会における患者さんの団体の参加・活動です。アメリカ血液学会では、企業の展示に交じって、多くの患者さんの団体が展示ブースを出しています。このように、それぞれの病気の克服をめざして、患者、研究者、医師、企業が同じ場所で出会うという姿勢が重要です。日本でもこのような動きが出てきましたが、アメリカの学会ほどのスケールで交流がおこなわれていません。これは、患者さんの努力の問題だけではありません。学会を組織する医師・研究者も、患者さんと連帯して病気を克服するのだということを強く意識して学会を運営するという意志が前に出ていないことを反省すべきなのです。

くり返しますが、患者、医師、研究者、そして企業も、病気克服という一点で目的を共有できるはずです。同じ目的をもつなら、孤立せず、全員が連帯すれば大きな効果が生まれるはずなのです。

4. 病気克服のコミュニティ

ここまで、わが国で先端医療が可能かを考えるためのいくつかの要点についてお示ししました。これまでの話をまとめると、**病気を克服しようとする意志に基づくコミュニティ形成**を進めることに落ち着くのではないかと思います。

日本でコミュニティというと地域コミュニティが思い浮かびます。しかし、同じ意志を共有する人間が集まればどこにでもコミュニティは成立します。ある病気を克服したいという意志を連帯の絆としてコミュニティが形成されることはごく自然なことです。さまざまなメディアが発達した現在、地域や階層を越えて個人同士のコミュニケーションを成立させることが可能になりました。インターネットは患者さん同士の交流をはるかに広く容易にしています。

これまでわが国では、一つの病気を克服したいと願う患者さん、研究者、医師がそれぞれ独立して活動してきました。しかし、わが国の先端医療がかかっているさまざまな困難を根本的に変えるためには、コミュニティ形成こそが最重要課題ではないでしょうか。日本IDDMネットワークを核にして、1型糖尿病の克服をめざそうとする医師、研究者すべての階層が一つのコミュニティとしてまとまったらどうでしょう。情報交換、治験への参加呼びかけなど、コミュニティ内での交流の質も量も大きく進展すると考えられます。

さらに重要なのは、コミュニティとしてまとまることで、病気とは関係をもたない一般の人に共感を呼びかける活動がインパクトのあるものになっていくことです。

膵島移植の拡大のためにはドナーとなる意志をもった方々が増える必要があります。研究を助成するためには、一般の方々からの寄付を集めなければなりません。そのとき、患者さんだけ、あるいは医師や研究者が別々にその必要性を訴えても、声の届く範囲は限られるのです。一方、このような枠を越えて病気を克服したいという希望と意志をもつすべての人々が集まるコミュニティなら、大きな広がりへと発展するチャンスは十分あるのではないのでしょうか。根強くある一般の人の医師や研究者への不信も解消するでしょう。

「病気を克服するコミュニティ形成」こそ、先端医療をめざす患者、医師、研究者、企業、そして神戸市のような自治体がともにめざすべき課題ではないかと思えます。

先端医療振興財団でもこの課題を最重要として、先端医療の可能な社会を形成していきたいと考えています。



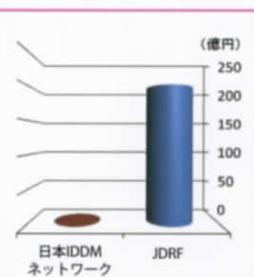
理化学研究所先端医療振興財団研究所オープンハウスのときに、患者さんの会がつくった花のじゅうたん「インフロータ」

**米国1型糖尿病研究基金:
JDRF (Juvenile
Diabetes Research
Foundation
International)**

1970年に米国で1型糖尿病の子どもを持つ親たちにより設立。活動の目的は、1型糖尿病の治療法を見つけること。

研究を進めるために、寄付やイベントを開催し、資金を集め、研究者に提供している。政府にも働きかけ、1型糖尿病への支援を求めている。

詳しくはHPを参照。
<http://www.jdrf.org/>



図① 2008年度の
研究支援金

1. どうしてJDRFを紹介するのか

今回の「1型糖尿病 [IDDM] お役立ちマニュアルPart4」では、私たちが夢に描いていた治療を実現するための研究についてご紹介してきました。しかし、新しい治療が私たちの手に届くためには、研究が成果をあげるだけでは十分ではありません。基礎研究が新たな可能性を開いてから、臨床の現場に医療として届くまでには、臨床試験、医療制度、保険制度といくつもの山を越えなくてはなりません。

私たちの治療の現場を見てみましょう。私たちが本当に望む治療を受けているのでしょうか。現在どのような治療があるのか、私たち患者はきちんと知っているのでしょうか。私たちの気づかない壁が知らない間に、自分にとっての最良の治療を妨げていないのでしょうか。

最新の治療法を知ること、そして、どのような治療法が開発されているのかを知ることが、治療に対してもう一步、私たちが積極的になるためにできることではないのでしょうか。

* * *

私たちが1型糖尿病であることを今は変えることができませんから、私たちはこの病気とうまく付き合っていく方法をさがさなくてはなりません。一方、研究者もさまざまな分野で研究を重ね、根治へとつながる新しい道を切り開こうとしています。その道は、私たち患者にとって希望の道です。しかし、新しい一本の道をつくるために多くの人の力が必要のように、研究者の方々が切り開いた道を、歩きやすく、視界のきく、誰もが歩いていくことができる道に整備するためには、多くの人の力が必要です。その道を一番必要としている私たち患者も、いや患者こそが、その道を整備していく力

を発揮できるのではないのでしょうか。研究者の方々が開拓した希望の道を、私たち患者が、新しい患者の皆さんの希望の道として引き継いでいけるのではないのでしょうか。

* * *

では研究者の方々が切り開いた道を整備するために、私たち患者には何ができるのでしょうか。この疑問にヒントをくれたのが、ロバート・ゴールドスタイン (Robert Goldstein) さんです。ロバートさんは**米国1型糖尿病研究基金 (JDRF)**の科学部長で、2005年3月に来日された折、次の話を聞くことができました。私たちを驚かせたのはJDRFが患者団体でありながら、1年で200億円以上の資金を集め、1型糖尿病の根治と合併症の治療法の研究を強力に支援しているということです。

この話を聞き、日本IDDMネットワークでも2005年8月に「1型糖尿病研究基金」を設立しました。3年かかってようやく集めた「1型糖尿病研究基金」が200万円であることを考えると、200億円というのはいかに莫大な資金であるかがおわかりになるでしょう (図①)。

* * *

ではなぜJDRFがこのように大きな力を発揮できるのか。ここに「患者が新しい道を整備する」ヒントがあるのではないかと考え、JDRFの活動をご紹介することにします。

2. JDRFとはどのような組織か?

1) MISSION-めざすもの

JDRFは、自分たちを1型糖尿病の治療研究を先導するリーダーであると位置づけています。その活動は、糖尿病治療に必要な**研究を見つける**、そのために必要な**資金を集める**、必要な**政策を整えていく**ことです。JDRFのめざすものは、**糖**

尿病の根治とその合併症の治療のための研究を支援することです。

* * *

2) FACT—これまでに成し遂げたもの

JDRFは1970年に1型糖尿病の子どもをもつ親たちが設立した組織です。彼らの献身的な活動により支援金は年々増え、2008年度は200億円あまりを集めました。設立以来集めた資金は、1,300億円を超えたといえます。この資金は、世界22カ国、1,000以上の研究施設や病院、民間企業に1型糖尿病の研究資金として提供されています。

3. JDRFの活動とは？

Get Involved—つながる

JDRFが患者さんに呼び掛けているのは、**Get Involved**です。この言葉を日本語で表現するのは難しいのですが、ここでは「**つながる**」と訳しました。「参加する」というよりもっと主体的に「巻き込まれよう」といった感じでしょうか。

JDRFの活動は、個人の病気を治すというより、患者や家族と一緒に病気そのものを克服し、また患者を取り巻く社会を変えていこうとする取り組みです。

では一体どのようにしてJDRFは「Get involved」に取り組んでいるのでしょうか。下に示したように、特徴的な取り組みが4つあります。

「Get Involved—つながる」

1. Fundraising

—1型糖尿病を根治するため、研究資金を集める

2. Volunteer Lay Review Process

—どの研究にお金を託すかを、専門家と患者がともに考える

3. Clinical trial (臨床試験)

—研究をすばやく臨床で実現するため、臨床試験へ積極的に参加する

4. Advocacy (声をあげる)

—より早く臨床応用するため、患者自身が政府にはたらきかける

1) Fundraising

—研究資金を集める

1型糖尿病の治療は、研究を推進することにより格段に進歩するとJDRFは訴えます。その目的のためにJDRFは研究資金を集めるのです。そして集めた資金の85%を、研究および研究に関する教育に充てています。(図2)

また、それぞれが自分にあった資金集めをできるように、具体的な方法を提示しています。資金を集めるおもな方法は3つ、イベントによる収入、寄付、製品の販売です。寄付の習慣が根づいているアメリカらしく、寄付の方法も実に多様です。故人に供える香典を寄付する、記念日にプレゼントするかわりに寄付するなど、一般の寄付に加えて生活の一場面でも無理なくできる方法を提示しています。

しかし、JDRFの集める資金のおもな収入源はこのような個人からの寄付によってではなく、6割以上は患者自身が積極的に参加するイベントにより得られる収入です(図3)。

「Walk to Cure Diabetes—糖尿病ウォーク」や「Ride to Cure Diabetes—糖尿病サイクリング」といったイベントを主催して、その参加者から寄付を募るといえるものです。子ども向けに「Kids Walk to Cure—子どもの糖尿病ウォーク」もあります。





Walk to Cure Diabetes
—糖尿病ウォーク



Ride to Cure Diabetes
—糖尿病サイクリング

JDRFは患者自らが主体的に活動できるように、イベントを運営するときの細かいアドバイスや成功のためのヒントを提供しています。

* * *

2) Volunteer Lay Review Process

—どの研究にお金を託すかを

患者も考える

JDRFは集めた資金をどの研究にどのように配分しているのでしょうか。そこにはユニークな制度があります。研究課題を選ぶときに2つのグループが参加します。MSRC (Medical Science Review Committee) とよばれる、JDRFの研究スタッフと科学者からなる専門家集団と、LRC (Lay Review Committee) という患者の代表が参加するグループです。この両者が協力して、資金をどの研究機関に配分するかという戦略を決めています。

すなわち、JDRFは患者自らが活動して集めた資金を、患者の声を十分反映しながら、専門家と患者が協働して研究の方向を決めているのです。資金の提供先を決定することは、研究の方向性を決めていたとしても過言ではないでしょう。

* * *

3) Clinical trial (臨床試験)

—研究をすばやく臨床で実現するため臨床試験へ積極的に参加する

JDRFでは、研究の成果を臨床の現場に迅速に運び込むために、臨床試験へ参加するよう、患者に呼びかけています。

臨床試験へ参加することは、1型糖尿病とその合併症の治療法をできるだけ早く見つけるために、たいへん重要だと考えるからです。どのような臨床試験が、どこでおこなわれているのか、参加するために知っておくべきことは何かについての情報を提供し、参加するための手続きを、ホームページなどをとおして詳しく紹介しています (図4)。

* * *

4) Advocacy (声をあげる)

—より早く臨床応用するために

政府にはたらきかける

「アドボカシー (Advocacy)」は、日本ではあまりなじみのない言葉ですが、最近では、社会問題に対して政府や自治体にはたらきかけ、問題を解決していこうとする活動ととらえられてきています。

ここでは、「声をあげる」と訳しました。どのような活動か具体的に見てみましょう。

* * *

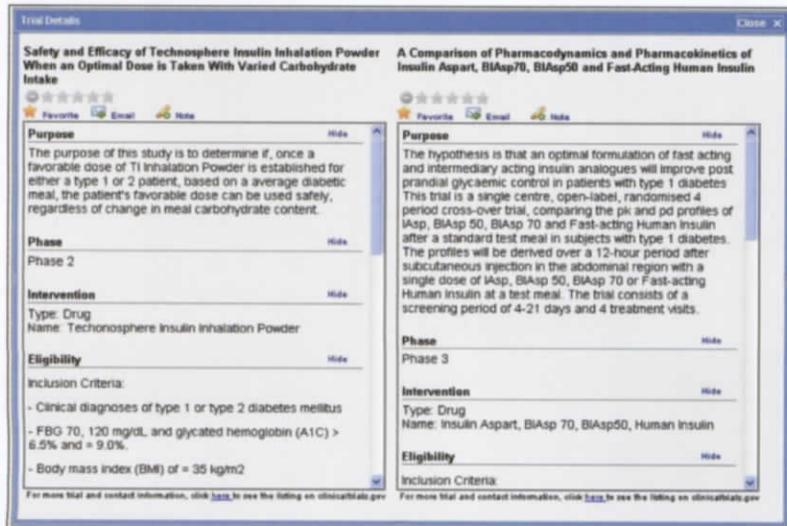


図4 臨床試験の情報提供窓口

①「声をあげる」人になろうと思っ たら、JDRFに登録する

「声をあげる」人の数は多ければ多いほど、1型糖尿病と闘うときに大きな力になるとJDRFは呼びかけています。多くの方が「声をあげる」ことは、患者同士の絆を強くするのはもちろんのこと、政策を決める議員との絆も強くなります。このように絆を強くすることで、1型糖尿病の人々に対する支援が得られ、「根治が必要」という患者の声をより速くより効率的に政策決定者に届けることができるのです。

* * *

②実際に、「声」をあげる

身近な家族、友人、隣人、1型糖尿病に関係するあなたの知人に、声をかけましょう。より多くの人々から寄付などの支援が集まれば、JDRFの活動もさらに広がると訴えます。

* * *

③あなたの体験を語る

JDRFでは、多くの患者さん自身が自分の病気のことを話したり、書いたりしています。病気を発症したときのこと、日常考えていること、そして1型糖尿病の根治に支援が必要なことなど、小さな子どもから長く病気と向き合ってきた大人まで、それぞれの思いを文章につづり、議員や患者に届けています。

* * *

④JDRFが取り組んでいる問題にも 参加する

現在JDRFが政府に対してはたらきかけている主な課題は、特別糖尿病プログラム、人工膵臓プロジェクト、幹細胞研究です。これらの課題に対して、患者たちが参加する方法として、「Promise to remember me—私のことを忘れないと約束して下さい」と、「Children's Congress—子ども議会」というキャン

ペーンがあり、毎年交互に実施されています。

「Promise to remember me」では、JDRFが下院議員、上院議員とのミーティングを、議員の地元で開催しています。議会のメンバーと患者自身が直接顔を合わせて話し合うことで、患者の願いがより効果的に議員に伝えられます。2008年度は議員との話し合いが374回ももたれました。

「Children's Congress—子ども議会」は、1型糖尿病の子供とその家族150名以上が、各州の代表として、2年に一度ワシントンに集まります。子どもたちは議員や政策決定者と直接会って、研究の資金が必要であることを訴えます。

4. 私たちも共に道を拓く

ここまで紹介してきたJDRFの活動は皆さんにはどのように映ったでしょうか。日本とアメリカでは制度も違いますし、文化も違います。しかし、1型糖尿病という病気を克服したいという思いは、まったく同じです。

研究者により新たな治療の道が開かれるのをただ待つだけでなく、私たち患者には何ができるのかを一緒に考えてみませんか。

日本IDDMネットワークでは、患者とその家族が主体となって、日本全国の1型糖尿病患者団体をつなぎ、政策提言、調査研究、シンポジウム・患者家族交流会、普及啓発、療育相談、会報発行などの活動をおこなっています。一人でも多くの患者・家族の皆さん、友人、隣人など多くの方々が私たちの活動にご参加いただけるのをお待ちしております。

本冊子の最後に**入会のご案内**を載せていますので、ご参照ください。

最後に、この本を発行するにあたり、JDRFから日本IDDMネットワークに届いた応援メッセージをご紹介します。

**PROMISE
TO REMEMBER ME**

Promise to remember me
—私のことを忘れないと約束して
ください

CHILDREN'S CONGRESS

Children's Congress
—子ども議会



子ども議会の様子

入会のご案内

p112～115をご覧ください。



November 24, 2009

To the members of the Japan IDDM Network,

Greetings from your friends at the Juvenile Diabetes Research Foundation!

In 1970, a small group of parents of children with type 1 diabetes founded the Juvenile Diabetes Research Foundation, or JDRF. Since then, JDRF has awarded more than US\$ 1.3 billion to diabetes research. Today, JDRF funds a major portion of all type 1 diabetes research worldwide, more than any other charity. JDRF volunteers have a personal connection to type 1 diabetes, which translates into an unrelenting commitment to finding a cure. These volunteers are the driving force behind more than 100 locations worldwide that raise money and advocate for government spending for type 1 diabetes research.

JDRF has partnered with many organizations wishing to help us find a cure for type 1 diabetes and its complications through the support of research. We welcome the efforts of the Japan IDDM Network in our shared journey.

We very much appreciate your efforts, and we send our best wishes

Sincerely

Judy Hunt
Chair, JDRF Lay Review Committee

Alan Lewis, Ph.D.
President and CEO, JDRF

Robert Goldstein, M.D., Ph.D.
Senior Vice President, Scientific Affairs

JDRFからの応援メッセージ(訳文)

2009年11月24日

日本IDDMネットワークの会員の皆様へ

米国1型糖尿病研究基金（JDRF）から友人としてご挨拶申し上げます。

1970年、JDRFは1型糖尿病をもつ子供の親たちの小さなグループとして結成されました。それ以来これまでに、13億米ドル、およそ1,300億円もの資金を糖尿病の研究のために提供してきました。今日、JDRFは他のどの基金よりも重要な1型糖尿病の研究の資金提供をおこなっています。

JDRFのボランティアたちはそれぞれが1型糖尿病に対して何らかのかたちに関わっており、その連帯感が「必ず根治を見つけるのだ」という強い意志になっています。これらのボランティアたちは世界中の100を超える地域で、資金調達や行政に対し1型糖尿病への研究費を投ずるように働きかける大きな原動力になっています。

JDRFは私たちが研究への支援を通じて「1型糖尿病の根治を見つけることと合併症を治すこと」を援助したいと思う多くの団体、組織と協力関係をもってきております。

私たちは日本IDDMネットワークが私たちと一緒に歩んでくれることを大いに歓迎します。

皆さまのこれまでの努力に敬意を表すとともに、今後の成功をお祈り申し上げます。

J D R F 会 長 アラン・ルイス
政策評価委員長 ジュディ・ハント
副会長兼科学部長 ロバート・ゴールドスタイン

** Acknowledgement **

We would like to express our deepest gratitude to JDRF for their sending us encouraging message and giving permission to use information and pictures from their website for this book.

** 謝 辞 **

本書の作成にあたり応援メッセージをお寄せいただき、またホームページからの情報や写真の転載を快く承諾いただきましたJDRFに深く感謝いたします。

ここでは日本IDDMネットワークが2005年8月に1型糖尿病の根治をめざした先進的な医療・医学の研究助成を目的に設立した「1型糖尿病研究基金」についてその経緯と実績などを紹介します。

1. 膵島移植の研究者との研究会がきっかけ

1型糖尿病研究基金の創設のきっかけは2004年に日本で初めて膵島移植を実施した京都大学医学部の臓器移植医療部の先生方と私たちとでスタートした小さな研究会（情報交換会）でした。当時、膵島移植は私たち患者・家族に「1型糖尿病の根治」への大きな期待と夢を示してくれました。臓器ではなく、細胞（膵島）だけをしかも細い管（カテーテル）を通して患者の体の最適なところに導入することで失われたインスリン分泌機能を取り戻し、その細胞の生着に成功すればインスリンから離脱できるかも知れないという期待感とともに大きな話題にもなりました。

しかし、一方でその実現にはさまざまな問題のあることもわかってきました。それは実用医療としての技術的問題はもちろんですが、日本での臓器提供者（ドナー）の少なさに加え、免疫抑制薬などの未承認薬の使用、保険未適用など患者の経済的な負担の問題です。それらの問題解決に取り組まなくてはいけないという気持ちは私たちと同時に先生方も同じでした。

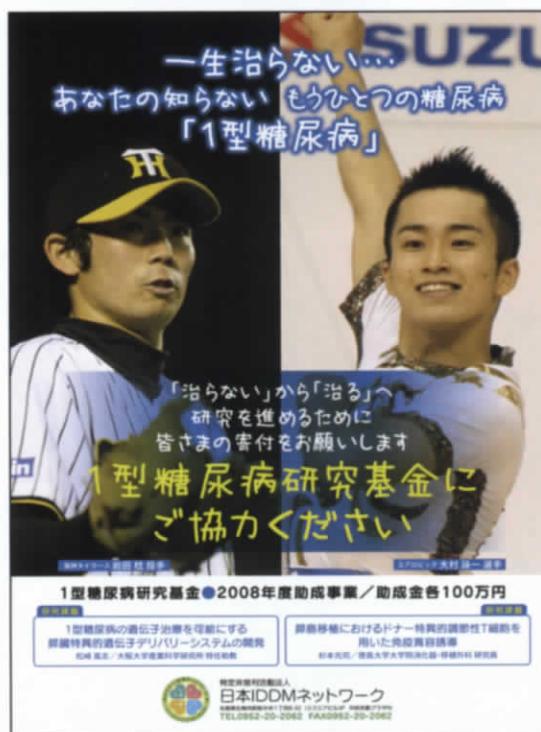
こうして先端医療の研究者と患者・家族とが一緒になって問題解決に取り組む、実用的な医療に向けて研究を進めることの重要性を認識しました。私たちは研究者とともに小さな研究会をつくり、情報交換や、協働して行政へのアプローチなどを少しずつ進めました。

そのような活動の中で先生方から米国1型糖尿病研究基金（JDRF）の存在も知らされたのです。調べてみると第4章-2で紹介されているように同じ1型糖尿病の親がつくった団体ですが私たちは比較にならない大規模な活動を展開し、その最終目標が「1型糖尿病を治す」ということだと知りました。そのような時期に理化学研究所の西川伸一先生（第4章-1をご執筆）のご紹介で、日本に来られたJDRFのゴールドスタイン（Goldstein）さんにお目にかかったのです。このようなJDRFとの出会い、そして膵島移植研究者の方々との交流から日本でも患者・家族団体として1型糖尿病を治すための研究支援制度を立ち上げる必要性が、私たちの中では明確になりました。

2. 寄付集めの活動と

初めての助成実績

当研究基金の設立当初、寄付はなかなか思うようには集まりませんでした。私たち自身も寄付集めのノウハウもなく、セミナー、交流会、シンポジウムなどイベント時の参加者への声かけ程度でしたが、3年かけてようやく基金額が200万円に達しました。そして2009年の1月に2件の助成テーマを公募により決定し、



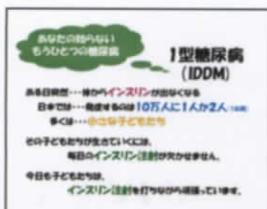
研究基金への協力を呼びかけるポスター



1型糖尿病研究基金に寄付金を手渡す岩田投手



1型糖尿病研究基金への募金を募るイベントにて



イベントで1型糖尿病への理解を求める展示パネル

研究費の提供を実施することができたのです。私たちの初めての研究助成テーマは本書の第3章で取り上げられている「舘島移植」(徳島大学)と「遺伝子治療」(大阪大学)に関連するテーマです。

この実績が新聞等で報道され、また特に同じ1型糖尿病をもってプロ野球で活躍する阪神タイガースの岩田稔投手による「自分の成績に応じた金額の寄付宣言」などが多くの方の関心、共感をよび、その後の寄付金の増加につながりました。

3. 一般の方へのアピールに向けて

次第に当事者である患者・家族、医療者の範囲を越えて、一般の方からの寄付を集める試みる機会も増えてきました。そこに立ちはだかった壁が社会からの1型糖尿病の認識の低さです。糖尿病という病名はほとんどの方が知っています。しかし、それには2つのタイプ(1型、2型)があることをほとんどの方が知りません。寄付の呼びかけの前にまず病気の認知、理解をいかに高めるかが大きな課題でした。そこで短い適切な表現で理解を促し、さらにこの研究基金により1型糖尿病の根治へ向かうことを示すために、2つのキャッチコピーをつくりました。

■ あなたの知らない
もうひとつの糖尿病
・・・1型糖尿病

■ 「治らない」から
「治る」へ

もう一つの一般の方への大きなアピールは、自身の1型糖尿病を前面に出して活躍するプロ野球選手の岩田稔投手、エアロビック日本代表の大村詠一選手らの存在です。彼らのスポーツ界での活躍は1型糖尿病の社会的認知向上に加えてこの疾患をもつ患者・家族の大きな励みと支えにもなっています。

上記のキャッチコピーや岩田、大村両選手の活躍を通して、現状ではインスリン補充で命をつないでいるこの病気の原因とその根治の可能性が最近の医学、医療技術の進歩で夢ではなくなっていることを知ってもらいたいと思っています。そして、それを一日でも早く実現するために多くの方の理解と協力をいただき、研究をサポートしていくという基金の趣旨をさまざまな機会に社会に向けて呼びかけていきたいと思っています。

4. 1型糖尿病研究基金への 寄付のお願い

ここに説明しましたような趣旨の1型糖尿病研究基金への皆さんからのご寄付をお願いします。なお、ご寄付の詳細に関しては日本IDDMネットワークの事務局(連絡先:114ページ)にお問い合わせください。趣意書、振込用紙などを送付いたします。あるいは下記の金融機関にお振込みをお願い申し上げます。

【寄付金のお振込先】

- 郵便局
口座名義: 特定非営利活動法人 日本IDDMネットワーク
口座番号: 01710-9-39683

1型糖尿病[IDDM]お役立ちマニュアルのご紹介



特定非営利活動法人日本 IDDM ネットワークの本

1型糖尿病 お役立ちマニュアル

1型糖尿病の患者・家族に必要な「情報」を患者・家族の視点からお届けします。

PART 1

初級編

1型糖尿病とその治療
心の問題
学校生活
低血糖を減らせ! 大戦略
食事とグリセミックインデックス
患者・家族の思い
社会保障制度
患者・家族会の役割
専門の医療機関



1冊につき800円のご寄付をお願いいたします。

PART 2

中級編

1型糖尿病の基礎知識
膵島移植の現状と将来
妊娠と出産
1型糖尿病の正しい食事療法
歯周病とその予防
患者への心理的・精神的サポート
家族の思いとそこのかかり方
学校における対応
自動車運転免許制度の改正点と対応
一人暮らしの注意点
就職～公正な採用に向けて～
1型糖尿病患者が加入できる保険
災害時のインスリン供給
1型糖尿病の医療費の仕組み
20歳以上の患者支援策に向けて



1冊につき1,500円のご寄付をお願いいたします。

PART 3

災害対応編

大規模災害の基礎知識
1型糖尿病(IDDM)の基礎知識
大規模災害時に1型糖尿病(IDDM)患者がおかれる状況
被災したらどうする?
～災害時の対処法～
日頃の準備
阪神・淡路大震災体験談(患者・医療者)
災害が終わったあとに
製薬企業各社のインスリン供給体制と今後の課題
インスリンの種類
大規模災害時用1型糖尿病(IDDM)自分マニュアル「災害時の心得帖」
難病被災者支援の手引き～1型糖尿病[IDDM]編



1冊につき2,000円のご寄付をお願いいたします。

PART 4

先進医療編

1型糖尿病とはどのような疾患か
1型糖尿病の中の異なるタイプ
インスリン補充療法の基礎
合併症
カーボカウント
インスリンポンプ療法
持続血糖モニター(CGM)
膵臓移植
機械式人工膵島
バイオ人工膵島
膵島移植
iPS細胞による膵β細胞の誘導と分化
iPS細胞による膵臓の再生
ヒト膵島の創出
1型糖尿病の遺伝子治療
研究者と患者の新しい関係
米国1型糖尿病研究基金(JDRF)の活動紹介
1型糖尿病研究基金



1冊につき2,000円のご寄付をお願いいたします。

マニュアルの注文方法

■メール、郵送又はFAXにて、マニュアルの送付先と、「パート1を○部」「パート2を○部」「パート3を○部」「パート4を○部」の形で希望部数をご記入の上、下記までお申し込みください。

特定非営利活動法人日本IDDMネットワーク

〒840-0801 佐賀県佐賀市駅前中央1丁目8-32 iスクエアビル3F 市民活動プラザ内 レターケースNO.42

電話:0952-20-2062又は080-3549-3691 FAX:0952-20-2062 E-mail:i-net@isis.ocn.ne.jp

■ご連絡いただきましたら当マニュアルとご寄付の振り込み用紙を送付させていただきます。

入会のご案内

全国各地の患者・家族会のネットワークを基本として運営していますが、お住まいの都道府県に患者・家族会がない場合等、**ひとりで悩まないで!** お気軽にお尋ねください。

ホームページ(<http://www5.ocn.ne.jp/~i-net/top.html>)でも詳細をご紹介します。事業報告書、役員名簿、定款等も掲載しています。

■入会手続

・正会員、賛助会員の場合は、下記の入会申込書を事務局まで送付ください。

〈 正会員・賛助会員入会申込書様式 〉

	年	月	日
特定非営利活動法人日本IDDMネットワーク			
理事長		様	
		住所又は所在地	
		氏名又は名称	印
特定非営利活動法人日本IDDMネットワーク入会申込書			
下記のとおり入会したいので、特定非営利活動法人日本IDDMネットワーク定款第7条第2項の規定により申し込みます			
記			
1 会員の種別			
	正会員	賛助会員	
* 該当するものを○で囲んでください。			
* 正会員及び賛助会員は、総会で定める会費を納入していただきます。			
(平成21年度は一口5,000円、何口でも結構です。なお、見直す場合がありますので、ホームページでご確認ください。)			

・毎年度個人会員を募集しています。

個人会員募集のお知らせ

特定非営利活動法人（NPO法人）日本IDDMネットワークでは、毎年度個人会員を募集することといたしました。この個人会員は正会員とは異なり、総会での議決権はありませんが、その分会費を低く抑えることにより、個人の方でも参加していただきやすくなるようにいたしました。

お住まいの地域に患者・家族会がなかったり、患者・家族会へ参加するまでには至っていない方々などへ1型糖尿病（IDDM、インスリン依存型糖尿病）に関する様々な情報を提供したり、日頃お困りのことなどについてのご相談をお受けしたりすることで、会員の皆さまの声を当ネットワークの政策提言や事業展開につなげていきたいと考えております。

以下、募集要項をご覧ください。ご入会をお待ちいたしております。

NPO法人日本IDDMネットワーク

■ 個人会員募集要項 ■

1. 入会資格

1型糖尿病（IDDM、インスリン依存型糖尿病）患者本人、家族、IDDMに興味をお持ちの方など

2. 会員期間

- ・4月1日から翌年3月31日まで。
- ただし、入会が年度中途の場合は、入会時から3月31日まで。
- ・次年度以降については、その年度の会費納入により会員資格を更新する予定です。

3. 会員特典（毎年度見直しますが、概ね以下のように考えています）

（1）会報の送付（年4回程度）

内容：○新製品情報

○製品レビュー

○DM関連医療従事者のお話（医師・看護師など）

○1型糖尿病患者、家族の体験談

○医療・福祉情報

○日本IDDMネットワーク情報 など

（2）当法人作成の本（1型糖尿病〔IDDM〕お役立ちマニュアル等）の配付、案内

（3）調査研究結果の送付

（4）当法人主催のイベント・交流会へのご案内と参加費の会員割引

（5）会員専用メーリングリストでの相談やタイムリーな情報提供

※当法人では、医療専門アドバイザーとして、内科、小児科、移植外科の専門医の方々に就任いただいております。

4. 年会費（以下は平成21年度です。見直す場合がありますので、ホームページでご確認ください）

2,500円

5. 入会方法

○住所、氏名ならびに電子メールアドレスまたはFAX番号を下記宛にお知らせください。

(1) 電子メールの場合

i-net@isis.ocn.ne.jp

(2) 郵送またはFAXの場合

事務局：〒840-0801 佐賀県佐賀市駅前中央1丁目8-32

iスクエアビル3F 市民活動プラザ内レターケースNo.42

特定非営利活動法人日本IDDMネットワーク宛

F A X : 0952-20-2062

(3) 電話の場合

0952-20-2062 又は 080-3549-3691 (個人会員入会希望とお申し出ください)

*ご連絡いただいた方には、会費の振込用紙を送付させていただきますので、お近くの郵便局で納入をお願いいたします。会費納入確認後、会員として登録させていただきます。

■ご寄付のお願い

(1) 当法人の事業を、ご支援いただける方々のご寄付を下記へお願い申し上げます。

郵便局

口座名義：特定非営利活動法人 日本IDDMネットワーク

口座番号：01780-7-73905

(2) 1型糖尿病研究基金へのご寄付を下記へお願い申し上げます。

郵便局

口座名義：特定非営利活動法人 日本IDDMネットワーク

口座番号：01710-9-39683

■お問い合わせ先

■理事長／井上 龍夫

〒446-0071 愛知県安城市今池町2-1-28 2-502 TEL 080-5127-2759

■事務局

〒840-0801 佐賀県佐賀市駅前中央1丁目8番32号 i スクエアビル3F 市民活動プラザ内

TEL 0952-20-2062 又は 080-3549-3691 FAX 0952-20-2062

ホームページ <http://www5.ocn.ne.jp/~i-net/top.html>

Eメール i-net@isis.ocn.ne.jp



特定非営利活動法人 日本IDDMネットワーク

日本IDDMネットワークは、
全国の1型糖尿病(IDDM)患者や家族を支援するNPO法人です。

日本IDDMネットワークの役割

日本IDDMネットワークは、患者・家族の会の全国的連携を図りながら、病気に対する理解を深め、患者の心のケアに努めることで、患者が少しでも安心して生活できるよう支援して参ります。

具体的には、主に以下のような非営利の事業をおこないます。

1. ネットワークの拡大・支援

個々の患者・家族の精神的サポートのため、患者・家族の会がない地域での設立支援等をおこないます。

2. 政策提言

調査研究結果、相談内容等を踏まえ、20歳以上の患者への支援策等、具体的な政策を提言します。

3. 調査研究

「1型糖尿病 [IDDM] お役立ちマニュアル」の作成、スタンフォード大学が開発した「慢性疾患セルフマネジメントプログラム」の日本導入、「大規模災害時におけるIDDM患者の行動・支援指針」の策定等、毎年テーマを設けて取り組みます。

4. シンポジウムと患者・家族交流会

全国の患者や家族並びに各患者・家族会が抱える課題の克服に向けて、シンポジウムと全国交流会を開催します。

5. 関係団体との連携

医療関係団体との情報交換等を通して、よりよい医療のあり方を考えます。

6. 普及啓発

取材や番組制作等を通して、1型糖尿病(IDDM)に関する広報・啓発活動に取り組みます。

7. 療育相談

ホームページや電話等を通して、各種情報の提供や療育相談等に対応します。

8. 会報発行

最新情報や患者・家族の抱える課題等を掲載した会報を発行します。

9. 1型糖尿病研究基金

1型糖尿病の根治に向けた研究を重ねておられる研究者や研究団体に対し研究費の助成をおこないます。

一生つきあって行かなければならぬこの病気を宣告された時のショックはみんな一緒です。みんなで励まし合うことで、少しでも同じ病気で悩んでいる人達のお役に立てればと思っています。

こうした事業を通して、一人でも多くの患者が自立して社会で活躍していくことはもちろんのこと、社会貢献活動にも積極的に関わりを持ってくれることを期待しています。

設立の趣旨と経緯

1995年1月17日に起きた阪神・淡路大震災では、被災地の患者はインスリンの入手等に大変な苦勞を強いられました。この震災が契機となり、こうした緊急時の対応を含めた患者・家族会の連携を図るため、同年9月に「全国IDDM連絡協議会」が発足しました。

その後、ニーズの拡大に伴い、全国のインスリン依存型糖尿病患者の自立推進母体としての社会的使命に積極的に

応えられるよう、2000年8月21日に「全国IDDM連絡協議会」を発展的に解消し、「特定非営利活動法人全国IDDMネットワーク」を設立いたしました。

また、2003年6月に、先進国の事例を学びながら世界を視野に入れた事業展開をめざすべく、「特定非営利活動法人日本IDDMネットワーク」へと改称いたしました。

ご執筆・ご協力いただいた方々

(掲載順・敬称略)

- 山中 伸弥 京都大学物質-細胞統合システム拠点 iPS細胞研究センター
岩田 稔 阪神タイガース
大村 詠一 エアロビック日本代表
矢野まゆみ 医療法人社団 杜の木会もりの木クリニック
川村 智行 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学
橋本 友美 大阪市立大学大学院医学研究科
西村 理明 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科
剣持 敬 国立病院機構千葉東病院臨床研究センター
西田 健朗 国保水俣市立総合医療センター糖尿病内分泌センター
角 昭一郎 京都大学再生医科学研究所器官形成応用分野
後藤 昌史 東北大学国際高等研究教育機構融合領域研究所
糸 昭苑 熊本大学発生医学研究所多能性幹細胞分野
中内 啓光 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター
谷口 英樹 横浜市立大学大学院医学研究科臓器再生医学
森下 竜一 大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学
中神 啓徳 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学
西川 伸一 理化学研究所神戸研究所発生・再生科学総合研究センター
米国1型糖尿病研究基金 Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)

発行 特定非営利活動法人 日本IDDMネットワーク

編集 井上 龍夫 (当法人理事長)

尾白 登紀子(当法人会員)

神野 友美 (当法人ボランティア)

2010年1月 初版発行

1型糖尿病 [IDDM] お役立ちマニュアル Part 4

1型糖尿病根治の道を拓く

—医療者 研究者 患者・家族 とともに—



特定非営利活動法人
日本IDDMネットワーク