

【目的】I型糖尿病は機序不明な自己免疫反応による膵島破壊によって生じた体内のインスリン絶対的枯渇を主体とし、根治的治療の登場が待たれる疾患である。欧米では膵島移植がI型糖尿病の根治的治療のオプションであるものの、絶対的ドナー不足に悩む我が国においては、新たな cell source の開拓が急務である。この問題点の解決策として、我々がこれまでに研究を行ってきた脂肪由来幹細胞 (adipose-derived stem cell : ADSC) がある。我々は再生医療技術を用いて、臨床応用可能なレベルのインスリン産生細胞 (insulin-producing cell : IPC) を ADSC より効果的に分化誘導することに成功した。そこで、「I型糖尿病患者自身の少量の脂肪から IPC を分化誘導し、これを自家移植する」という治療戦略を計画中であるが、実際に臨床応用を考慮するにあたり、「I型糖尿病患者の脂肪から ADSC を分離し、機能的 IPC を作製できるのか」「自家移植した IPC は自己免疫による破壊を受けないで生着するのか」という科学的疑問を追求する必要がある。

【方法】1. I型糖尿病自然発症モデルである NOD マウスを用いた。糖尿病を自然発症したマウス皮下脂肪からコラゲナーゼ遠心分離法で ADSC を分離精製・培養し、我々の protocol で IPC を分化誘導、作製した。H.E.および Dithizone 染色、インスリン蛍光免疫染色、mRNA (Ins1, MAFA) を評価した。また、手術時廃棄される脂肪のうち、I型糖尿病患者から得られたもので同様の検討を行った。STZ 誘導糖尿ヌードマウスの腎被膜下に 2.0×10^6 個の IPC を移植し、全身状態・血糖および犠死後の組織を検討した。2. NOD マウスの糖尿病を自然発症したものをドナーおよびレシピエントとして、ドナーの脂肪組織より 1 の方法で IPC を分化誘導し、レシピエントの腎被膜下に 2.0×10^6 個の IPC を移植し、「I型糖尿病の IPC 自家移植モデル」を確立した。血糖変動および組織 (リンパ球浸潤・IPC の破壊度・抗 GAD 抗体、PDL1 抗体、ZnT8) を評価した。

【結果】本 protocol から作製された IPC はI型糖尿病患者の脂肪組織から作製された IPC であっても *in vitro*/*in vivo* ともに十分な機能を発揮することが証明された。また、I型糖尿病モデルマウスである NOD マウスを用いて、I型糖尿病発症後の IPC 自家移植モデルを確立し、糖尿発症後の脂肪組織から分化誘導した IPC を移植すると、少なくとも 30 日まで血糖値が正常化すること、および IPC が移植早期では自然免疫および自己免疫により破壊を受けないことを証明した。

I型糖尿病患者の脂肪より作製された IPC

