

平成27年10月28日

平成27年度共同研究報告書

京都大学再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者）

所属：京都府立医科大学大学院

職名：助教

氏名：濱口真英

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

記

1. 研究課題：免疫抑制剤不使用同種移植インスリン分泌細胞免疫寛容における免疫学的変化の分子生物学的解明
2. 再生医科学研究所共同研究者： 組織修復材料学分野 助教 有馬祐介
3. 研究期間：平成27年4月1日～平成27年7月31日
4. 研究経過及び研究成果：

再生研のグループでは、膵ランゲルハンス氏島（膵島）の移植による1型糖尿病治療に関し、移植膵島の生着率向上を目指した技術開発などを行っている。その中で、環状ペプチドSEKを含むハイドロゲルデバイスを皮下に埋入し血管新生を誘導した後に膵島を移植したところ、免疫抑制剤を投与することなく糖尿病ラットの血糖値を長期間正常化できることを見出した（図1）。このことは、SEKによって皮下への血管新生誘導と同時に免疫寛容部位が形成され、移植した膵島が免疫反応によって拒絶されることなく生着したことを示唆している。免疫寛容部位の形成には制御性T細胞（Treg）が関与していると考え、SEK含有ハイドロゲルデバイス埋入時および膵島移植後の皮下組織に存在するTregを調べた。

SEK100 µg を担持させたアガロースロッド（長さ25 mm，直径4 mm）を糖尿病ACIラットの背部皮下部位に埋入し10日後、多数の血管が形成された部位に浸潤した免疫細胞を解析した。SEK

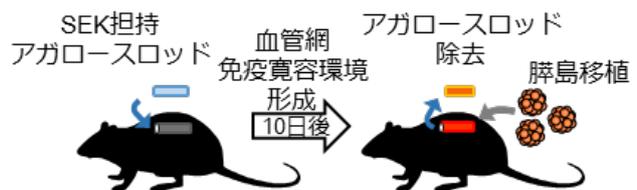


図1. 皮下への膵島移植の概略図

を含まないアガロースロッド使用群と比べて Foxp3⁺CD4⁺T 細胞 (Treg) の割合が高く, 一方拒絶に関係する CD8⁺T 細胞の割合は低いことが分かった (図 2)。所属リンパ節や脾臓においては両群に有意な差は見られなかった。これらの結果から, 全身性の免疫抑制ではなく SEK 担持デバイスを埋入した箇所のみでの免疫寛容誘導が示唆された。

また, 皮下へ膵島を移植し 5 日および 30 日後において移植部位に浸潤する免疫細胞についても解析した。移植後 30 日にわたり Treg の割合は高く, CD8⁺T 細胞は低い割合を維持していた (図 3)。移植後 30 日にわたり免疫寛容環境を維持していたと考えられる。組織学的には移植 30 日後において移植膵島内部への Treg の浸潤が観察されたが, CD8⁺T 細胞の浸潤は見られなかった。

以上のことから, SEK 担持デバイスの埋入によって皮下組織に Treg が集積し, その免疫抑制能によって移植膵島が拒絶されることなく生着したことを明らかにすることができた。

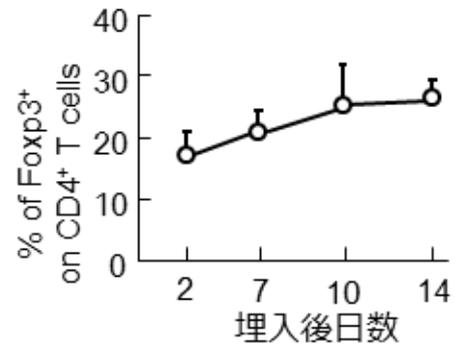


図 2. SEK 担持デバイスを埋入した部位周辺へ浸潤する Treg の割合の経時変化

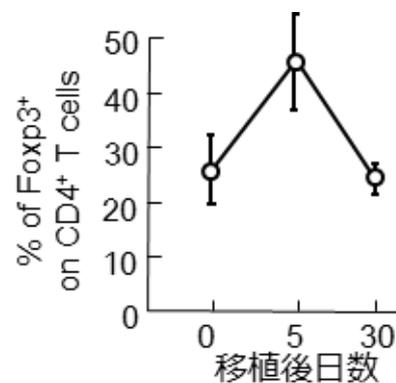


図 3. 移植膵島周囲における Treg の割合の経時変化

5. 研究成果の公表

1. 特願 2015-82847、免疫寛容部位形成剤及び免疫抑制性細胞の誘引剤」岩田博夫、栗原令、濱口真英、平野邦夫 (出願日:2015. 4. 14)
2. Long-term functioning of allogeneic islets in subcutaneous tissue pretreated with a novel cyclic peptide in the absence of immunosuppressive medication. Rei Kuwabara, Masahide Hamaguchi, Takuya Fukuda, Hiroki Sakai, Makoto Inui, Simon Sakaguchi, Hiroo Iwata. (American Journal of Transplantation に投稿準備中)