

# NCGM メディアセミナー開催概要

日時：2014年11月5日（水） 18:00~19:00

会場：国立国際医療研究センター 研修センター棟 4階セミナー室 3・4

テーマ：『糖尿病』（11月14日は世界糖尿病デー）

司会進行：梶尾 裕（国立国際医療研究センター 糖尿病内分泌代謝科診療科長）

## 1. 糖尿病週間における NCGM の取り組み

植木 浩二郎（国立国際医療研究センター 研究所 糖尿病研究センター長）

## 2. NCGM の iPS 細胞を用いた糖尿病研究

大河内 仁志（国立国際医療研究センター 研究所 細胞組織再生医学研究部 部長）

### <NCGM メディアセミナーとは？>

当センターが取り組む健康・医療の課題をメディア関係者に広く共有するために開催しています。

専門家からの情報収集、不明事項の確認の場、また、医療に関わる専門家がメディアの方の質問から学び、視野を広げる場とすることが目的です。メディアの皆様から、話してもらいたいテーマや内容があれば、いつでもご意見をお寄せください。

今後も随時開催する予定ですので、報道機関の皆様のご参加をお待ちしております。

### <セミナー内容（概要）>

## 1. 糖尿病週間における NCGM の取り組み：植木 浩二郎（糖尿病研究センター長）

### （1）11月14日世界糖尿病デーについて

- ・ブルーサークルのライトアップ
- ・世界糖尿病デーの由来
- ・糖尿病治療の歴史とインスリン

### （2）糖尿病の現状

#### ①世界の糖尿病人口（2013年）3億8,200万人

→うち、日本を含む西太平洋地域が4割近くを占め、今後も患者数の伸びが予想される

#### ②我が国の糖尿病の現状と問題点

- ・増え続ける糖尿病患者と肥満  
→ただ、2012年に予備群は初の減少（国民健康・栄養調査）
- ・増え続ける医療費→糖尿病関連の医療費は約15%を占め、死亡数割合では約30%を占める
- ・健康長寿社会を目指すためには糖尿病の克服が非常に大事
- ・糖尿病に関わる人材育成、有病率・合併症の疫学データの収集が必要

#### ③糖尿病医療の進歩・改善

- ・糖尿病の合併症の発症率は減少傾向にある（米国糖尿病患者における合併症発症率）  
→糖尿病の治療そのものは進歩している  
→我が国でも Japan Diabetes Complications Study (JDCS) や Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular

diseases (J-DOIT3) の両研究データによると心筋梗塞・脳卒中の発症率が 5 割に減少していることから、糖尿病の医療水準は改善していると思われる

・ NCGM のミッション

- ①糖尿病に関する基礎研究・臨床研究の更なる推進
- ②疫学データの蓄積と包括的臨床データベースの整備によるエビデンスの確立
- ③国民に対する糖尿病および関連疾患の予防・治療活動についての啓発強化
- ④糖尿病研究・医療を担う人材の育成
- ⑤社会の高齢化に対応した糖尿病予防対策と地域連携のための情報発信・提言

(3) 糖尿病の克服に向けての NCGM の取り組み

- ・ 2 型糖尿病の遺伝素因の解明、病態の分子レベルでの解明とそれに基づく治療開発
- ・ 糖尿病合併症の早期バイオマーカーの開発とそれに基づく予防法の開発
- ・ 1 型糖尿病の病因解明と細胞療法 (膵島移植)
- ・ 国内外の糖尿病の現状分析
- ・ 他施設との連携による臨床研究・データベースの構築
- ・ 国内及びアジア地域への糖尿病診療に関する情報発信と診療の均てん化

(4) 全国糖尿病週間・世界糖尿病デーにおける NCGM での各種イベント開催について

- ・ 展示会「糖尿病の真実」
- ・ 運動実演
- ・ 血糖測定、医師・看護師による健康相談
- ・ 市民公開講座「糖尿病を知ろう ～身近な話題から最先端の治療まで～」

**\* セミナーの様子**



---

2. NCGM の iPS 細胞を用いた糖尿病研究：大河内 仁志 (細胞組織再生医学研究部 部長)

(1) MODY とは

①糖尿病の型式

- ・ 糖尿病：血糖値が高くなる病気
  - 1 型；免疫的に膵β細胞が攻撃されて、なくなる
  - 2 型；環境要因等によりインスリンの効きが悪く、膵β細胞の機能が低下
  - その他；遺伝子変異が原因 (MODY)

②研究の流れ

MODY 患者由来 iPS 細胞の樹立

↓  
患者由来の iPS 細胞から膵β細胞の誘導  
↓  
膵β細胞の機能の比較（正常人との比較）  
↓  
MODY の発症機序ならびに病態解明

### ③MODY とは

- ・ **Maturity Onset Diabetes of the Young** の略
- ・ 単一遺伝子の機能異常による若年発症糖尿病
- ・ 常染色体優性遺伝
- ・ 原因遺伝子は 13 種類以上同定されている (MODY1-13)  
→MODY1,3,5 には HNF (Hepatocyte nuclear factor) が共通しており、肝臓が作られるのに大事だと思われていた遺伝子が、膵臓β細胞にもなんらかの影響を及ぼしていることを示唆している
- ・ 患者はインスリンの分泌不全を呈するが、病態はまだ不明
- ・ マウスのヘテロ遺伝子変異では糖尿病にならない →ヒトの細胞で行う必要がある

## (2) iPS 細胞を用いた糖尿病研究

### ①MODY 患者由来の iPS 細胞の樹立

- ・ 染色体に遺伝子が挿入されないセンダイウイルスを使用
- ・ MODY1 : 1 症例、MODY3 : 2 症例、MODY5 : 1 症例で iPS 細胞を樹立
- ・ 患者の皮膚の繊維芽細胞に山中 4 因子を入れて、iPS 細胞のコロニーを形成する  
→同じヒトから作った iPS 細胞にも性質の違い (個性) がある

### ②iPS 細胞であることの証明 (品質検定)

- ・ 未分化細胞のマーカーによる証明
- ・ 免疫不全マウス (SCID マウス) にヒト iPS 細胞を移植 →奇形腫 (神経、筋肉など様々な組織を含む) が形成されることによる証明

### ③iPS 細胞から膵臓β細胞の誘導

- ・ 発生過程を模倣した誘導系が一般的だが、試したところ誘導がうまくいかなかったため、オリジナルの誘導法により膵臓β細胞の作製を確認できた
- ・ 血糖に応じたインスリンの分泌機能の再現もある程度確認できた

### ④これまでに分かったこと

- ・ 一部の MODY 患者の膵臓β細胞では変異蛋白は作られず、mRNA の段階で変異をもつ mRNA は分解されている (正常な蛋白が不足?)
- ・ iPS 細胞は個人差があるので、病気の原因を突き止めるためには、患者由来の iPS 細胞に「ゲノム編集」をして、変異を直した iPS 細胞を作製して、比較検討する必要がある

## (3) 膵島移植療法の現状と研究開発

### ①1 型糖尿病について

- ・ 膵臓β細胞の減少によるインスリン不足が原因
- ・ インスリン製剤が有効だが、頻回の血糖測定と注射・低血糖発作が問題
- ・ 血糖コントロールが難しい場合は膵島移植

### ②膵島移植の課題

- ・ ドナーの膵臓から膵島のみを単離して、患者の門脈から注入

→移植された膵島は肝臓内で生着（インスリン注射が不要になる）

※移植する膵島の「活きの良さ」が生着率と生着期間を左右する

- ・問題点：ドナー不足、免疫抑制剤の副作用

③技術的ブレークスルーを行い7～10年後に臨床応用を目指す研究

- ・昨年より、東大（宮島先生）を中心として研究が始められており、分子細胞生物研究所、生産技術研究所とともにNCGMも共同研究機関となっている（拠点B）

- ・iPS細胞を基盤とする次世代型膵島移植療法の開発 —技術開発期間：3年間—  
膵島分化誘導系の改良（Xeno-free化）

免疫隔離膵島ファイバー移植法開発

マーマセツト糖尿病モデルの作製 →NCGMの役割

- ・実施計画

1.技術開発期間（平成25年度～平成27年度）

- ・無血清、無フィーダー培養系の確立 →ほぼ確立
- ・免疫隔離膜の作製 →マウスレベルでは作製できたが、まだ改善の必要あり
- ・マーマセツトモデルの作製と安全性、効果の検討

2.本格実施期間Ⅰ（平成28年度～平成31年度）

- ・グラフト大量作製法
- ・カニクイザル糖尿病モデルの作製と安全性、効果の検討
- ・CPC（細胞調整室）でのグラフト作製と臨床試験申請
- ・First-in-man試験

3.本格実施期間Ⅱ（平成32年度～平成34年度）

- ・臨床試験

→ヒトに応用するためには、膵島の「大量培養」が必要となる（コスト大）

- ・克服すべき課題

1.コスト

自家移植は難しいので、iPS細胞ストックに期待  
大量培養によるコスト削減

2.免疫隔離膜 vs 免疫抑制剤（皮下移植 vs 門脈経由肝臓内）

iPS細胞はまだ安全性が完全に証明されていない

→安全性の面では、いざとなったら移植したiPS細胞を取り出せる皮下移植が良いが、最終的には門脈に入れた方が生着率が高いと考えられるため、今後の検討課題である

## \*セミナーの様子

