

論文内容要旨

題目 Syngeneically transplanted insulin producing cells differentiated from adipose derived stem cells undergo delayed damage by autoimmune responses in NOD mice
(同系移植された脂肪由来幹細胞から分化したインスリン産生細胞は、NOD マウスの自己免疫反応により遅発性の損傷を受ける)

著者 Kazunori Tokuda, Tetsuya Ikemoto, Shoko Yamashita, Katsuki Miyazaki, Shohei Okikawa, Shinichiro Yamada, Yu Saito, Yuji Morine and Mitsuo Shimada

令和4年4月7日発行 Scientific Reports 第12巻第1号
5852 ページに発表済

内容要旨

我々はこれまでの基礎的研究から、1型糖尿病患者に対する「自己脂肪組織から adipose derived stem cell (ADSC) を分離し、insulin producing cell (IPC) に分化誘導後、自家移植する」という新たな治療戦略を樹立した。この治療戦略の実臨床応用に際し、問題となるのが移植後の自己免疫である。1型糖尿病は、膵島関連自己抗体による膵β細胞の破壊がその病因と考えられており、その主要な1型糖尿病関連自己抗体としては islet cell antibodies (ICA)、glutamic acid decarboxylase 65 antibody (GAD65 抗体)、zinc transporter 8 (ZnT8) 抗体などがある。自己の ADSC から作成した IPC であれば、移植免疫拒絶は免れるものの、新生細胞である IPC が自己免疫から攻撃を受けるかどうかについては全く不明である。そこで、自己の組織から作成された IPC が移植後に1型糖尿病の自己免疫から受ける影響について以下の研究を行った。

1型糖尿病モデルである Non obese diabetic (NOD) マウスの皮下脂肪から ADSC を分離し、我々の確立した分化誘導法で IPC (NOD-IPC) の分化誘導を行った。NOD-IPC における cell quality 評価に加え、膵島特異的自己抗原の発現を評価した。また、IPC が自己免疫によって傷害を受けるかどうかを解明するために、syngeneic モデルとして糖尿病自然発症した NOD マウスの腎臓被膜下への NOD-IPC 移植を行った。

得られた結果は以下の通りである。

様式(8)

1. NOD-IPC は、insulin、v-Maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family, protein A (MafA) の mRNA の強い発現を認め、pancreatic and duodenal homeobox 1 のタンパク発現を確認した。この NOD-IPC は良好な糖反応性を示した (stimulation index:3.7)。NOD-IPC の膵島特異的自己抗原に関して、ICA、ZnT8 は強発現していたが、GAD65 はほとんど発現を認めなかった。一方、programmed cell death ligand 1 も強発現を示した。
2. 糖尿病自然発症した NOD マウス (n=6) の腎臓被膜下へ 192 個の NOD-IPC を移植したところ、10 日程度で血糖の正常化 (<200mg/dl) を認め、30 日まで維持された (6/6, 100%)。この時点で、病理学的検討のため、NOD マウスを犠死させた (n=2)。残りの NOD マウスでは、75% の NOD マウスで移植後 40 日から 60 日で血糖値は再び上昇し、250 mg/dl 以上となった。
3. 血糖値が正常化していた移植後 30 日の時点 (Day30) と血糖値が再上昇した移植後 60 日の時点 (Day60) でそれぞれ犠死させたレシピエントの腎被膜下に NOD-IPC を確認することができた。Day30 ではインスリン染色強陽性であり、その染色強度は Day60 より高かった ($P < 0.05$)。Day30 と Day60 で ICA、ZnT8 の発現には差がなかったが、GAD65 に関しては、染色強度が Day60 で Day30 より上昇していた ($P < 0.05$)。移植部位において、CD4⁺ および CD8⁺T 細胞の数は、Day30 よりも Day60 で多かった ($P < 0.05$)。

以上より、NOD-IPC は短期的には NOD マウスの糖尿病を改善するが、長期的には自己免疫によって傷害を受けることが示唆された。