

# 糖尿病との格闘の歴史に終止符を打つ ～幹細胞の概念が生んだ臓器再生という光～

滋賀医科大学医学部医学科 生命情報開拓講座・再生医療開拓講座 特別教授

## 小島 秀人

日本の成人の5人に1人、世界で5億3700万人が罹患していると言われる糖尿病。特に生活様式の変化に伴い、2型糖尿病は世界中で増加の一途を辿っている。一度罹患すると完治せず、食事療法、運動療法、薬物療法による厳しい血糖コントロールを強いられる。「糖尿病を治したい」という信念を持ち続けて、糖尿病治療の研究に一意専心に取り組んで来た滋賀医科大学の小島秀人氏に、これ迄の研究の成果と今後の展望を伺った。

——糖尿病研究を始めた切っ掛けは何ですか。

**小島** 糖尿病の研究は学生時代からです。大学3年生の時に受けた講義が面白く、たまたま先生の所へ質問に行った際、先生が研究されていた糖尿病の合併症の研究を手伝う事になったのが始まりでした。糖尿病で腎臓が悪くなった猿の蛋白尿を解析する研究でした。大学院では小児の糖尿病の研究を行いました。1型糖尿病の多くは若年者で発症し、そこから一生インスリンを打たなければなりません。40年も前の未だヒトのインスリン製剤があまり普及していなかった頃は動物のインスリンを使っていました。又、インスリンの使い方も未熟で、血糖コントロールが上手く出来ず、合併症が酷く、腎臓が悪くなり、長くは生きられない時代でした。こういう状況を何とか変えられないかと、血糖コントロールを良くする方法を研究していました。当時は今の様にペン型の注射器は無く、小学1年生も自分でバイアルから注射器にインスリンを吸い取って打つ必要がありました。夏休みには糖尿病キャンプの担当医師として参加し、注射器の使い方を教えたり、子供達の悩みを聞いたりしました。

——この数十年で糖尿病治療は大きく改善されました。

**小島** いくら血糖コントロールを良くしてい

ても、成長が止まる20歳を過ぎる頃になると急激に合併症が進み始めます。腎臓が悪くなり、目が見えなくなり、手足の痺れ等の神経障害が出て来て、30～40代には透析が必要になる人も出て来ます。ただ、厳重な血糖コントロールを行う事で合併症の発症が遅くなる事が分かっていました。その厳重なコントロールの為に、今の糖尿病学会は必死になって治療法の開発を進めて来たのです。1日に何回もインスリンを打つ方法や、その働きを助ける薬剤の開発が進みました。その結果、合併症の進行はかなり抑える事が出来る様になりました。しかし、どの治療法も、糖尿病を治す為の治療ではありませんでした。私の中には、常に「糖尿病は何故治らないのか?」という疑問が有りました。

### 膵臓の代わりに肝臓からインスリンを出す

——それで糖尿病を治す為の研究に進まれた訳ですね。

**小島** 大学院を卒業して2年間は市中病院で勤め、大学に戻り病棟主任として内分泌疾患の患者さんを診ながら研修医の指導をしていました。しかし、やはり糖尿病を治したいという気持ちが強くなり、大学の助手として本格的な研究を始める事にしました。糖尿病は、インスリンが出ない、もしくはインスリンが出ても効きが悪いという病気です。インスリンは膵臓に在るβ細胞から分泌されますが、膵臓からインスリンが出ないのであれば、代わりに消化管や肝臓の中にインスリンを出すものを作る事が出来ないかと考えました。肝



臓や小腸の細胞を特殊な条件で培養すると膵臓の細胞に似た細胞へと分化誘導する事が出来ましたので、これを発展させて、遺伝子をコントロールする事で、本来肝臓になる細胞を膵臓の細胞にするという研究を始めました。その辺りから、他の研究者とは方向性が少し違って来ましたね。

——遺伝子治療の先駆けに当たる研究ですね。

**小島** 培養実験では簡単に出来ませんが、これを体の中で再現する事が難しいのです。この研究をしていた頃、テキサス州のヒューストン市に在るベイラー医科大学のローレンス・チャン先生が当時最先端のウイルスベクターの研究を行っていました。チャン先生が講演の為に来日した時、そのウイルスベクターを私の研究に使わせて頂けないかとお願いしました。先生は私の考えに賛成して下さい、テキサス・メディカルセンターと一緒に研究を行う為、家族を連れて渡米しました。

——肝臓の細胞をどの様に膵臓に変えるのですか？

**小島** ヒト多能性幹細胞(iPS細胞)の原理と同じで、幹細胞に遺伝子を送り込む事で、様々な臓器の細胞に変える事が出来、これを分化誘導と言います。当時は未だ

「幹細胞」という概念がしっかり定義出来なかった時代でしたが、肝臓の中に在る幹細胞だろうという細胞を狙って遺伝子を送り込み、膵臓に分化する細胞に「変わって下さい」と指令を与える事で、膵臓の細胞を作る事が出来ました。それぞれの臓器の中にはその臓器になる備えをしている前駆細胞が在り、分化の方向を変える事で違う臓器の細胞になるのです。分化誘導をする為の遺伝子を細胞に運ぶ為に、チャン先生が開発されていたウイルスベクターが必要でした。

### ウイルスベクターで糖尿病の治療に成功

——ウイルスベクターの研究は上手く行ったのでしょうか？

**小島** ベクターを作り上げるだけで丸2年掛かりました。ようやく出来てこれからという時に、台風が来てヒューストン市が水浸しになり冷凍庫の中の遺伝子治療ベクターがほぼ全滅しました。唯一、冷蔵庫の中に1つだけ残ったものがあり、それを使って実験を続けました。糖尿病で膵臓が壊れてしまったマウスにこのベクターを送り込むと、肝臓の中にβ細胞が出来てインスリンを出し、糖尿病を治癒させる事に成功しました。決して諦めない事だと思いましたが、しかし、遺伝子を運ぶシステムにウイルスを使っている以上、危険過ぎてヒトには使えないという事で行き詰まりました。そこで、安全に使える人工ベクターの開発を10年位前まで行っていました。しかし、今でも、本当に優れた人工ベクターというのはなかなか出来ません。

——2003年の『Nature Medicine』に論文が掲載されました。

**小島** 地元紙の『ヒューストン・クロニクル』等で取り上げて頂き、かなり反響が有りましたが、日本では全くでした。ただその時、どうしても理解出来ない現象が1つ有りました。治療していないマウスなので、インスリンが出る筈のない肝臓からインスリンが出ていたのです。膵臓ではなく肝臓からですよ。正確には、ホルモ

ンとしての作用を持たず、血糖を低下させる機能を持たない非常に未熟な「プロインスリン」というインスリンの前駆体です。体の中のそれぞれのタンパク質をコードしている遺伝子は、それが不適切に働くのを防ぐ為に、最初に前駆体を作ります。前駆体は必要な時になって初めて運ばれ、活性体となって全身で働くようになります。何故プロインスリンが糖尿病の肝臓から発現するのか。そこからの20年以上は、この不可解な現象との格闘でした。

——これが「糖尿病幹細胞」の発見に繋がる訳ですね。

**小島** 先ず、その細胞が体のどこから来ているのかというのが疑問でした。これについてはノーベル賞の受賞対象となった緑色蛍光タンパク質 (GFP) を使う事により明らかにする事が出来ました。糖尿病マウスでは、肝臓だけではなく、脂肪組織や骨髄等、体中の様々な臓器でプロインスリンが産生され、炎症性サイトカインのTNF- $\alpha$ を共発現していました。そして、プロインスリンを産生する細胞の殆どが骨髄から来た細胞である事が分かりました。GFPを持たない正常マウスに放射線を照射し骨髄細胞を破壊した後、GFPを発現する糖尿病マウスから取った骨髄細胞を移植してやります。そうするとGFPを持った異常細胞が病気になった臓器にやって来ていたのです。つまり、犯人は骨髄の中に居たのです。長い間膵臓の病気だと思われていた糖尿病は、実は白血病と同じ骨髄から血管を流れてやって来る病気だったのです。

### 骨髄由来の異常細胞が再生システムを破壊

——骨髄由来の細胞が糖尿病にどの様に関与しているのでしょうか。

**小島** この骨髄由来の細胞というのが、造血幹細胞由来の細胞です。造血幹細胞は血液を作ると同時に、血管を作る細胞です。人の体には元々、臓器を再生してホメオスタシスを維持するシステムが備わっています。造血幹細胞はその中心として働き、体のあらゆる臓器で壊れた臓器を再生するシステムを作り上げています。

例えば、地震で津波が起き街が流されてしまった場合、都市を復旧させるのに一番大切なのは道ですね。道を作って材料を運び、運んだ材料でインフラを整備します。それが組織再生です。その中核に在るのが血管であり、造血幹細胞から作られる「血管ニッチ」と呼ばれる臓器再生システムを構築する3つの前駆細胞——間葉系幹細胞、血管内皮前駆細胞、臓器前駆細胞によって、組織が再生されます。これら3つが揃わなければ、全ては元に戻りません。糖尿病はこれらの細胞が異常を来し、再生システムが破綻した状態です。そしてこの異常な細胞が様々な臓器に入り込み、細胞融合を始めとして異常な状態を引き起こし、糖尿病の様々な合併症を発症させるのです。

——糖尿病の合併症とは？

**小島** よく知られているのが腎臓、目、神経の3大合併症です。その他には心臓が悪くなり、動脈硬化、脳卒中、更には皮膚の痒みや水虫は糖尿病の患者さんでは殆どの人に起こります。糖尿病はそういう全身性の疾患です。これらの合併症は全て血管を中心として起こり、そして、一旦これらの症状が起こると治りません。何故なら、異常細胞は幹細胞なので、一旦骨髄で出来ると一生消えないのです。つまり、多臓器不全という状態がゆっくりと進んで行くのが糖尿病です。

——異常な造血幹細胞は何故生まれるのでしょうか。

**小島** 異常細胞は高血糖によって作られます。又、幹細胞が臓器の細胞に変わる過程では、ある遺伝子が多く発現し、ある遺伝子の発現が少なくなるという様に、遺伝子の発現が調節されて違う細胞に変わって行きます。それをエピゲノム調節と言います。がんが起こる時も、本来発現しなければならぬ遺伝子が発現しないが為にがんになってしまいます。遺伝子が変わる訳ではありません。糖尿病でも同じ事が起こっているのです。一方で、そもそも糖尿病には成り易い体質があります。それが遺伝です。日本人の持っている遺伝子の中で糖尿病に成り易い遺伝子というのがゲノム研究によって分かって来ています。そういう遺伝子を持った人が生活習慣や自己抗体が原因で糖尿病を発症し易いのですが、予防すれば必ずしも発症する訳ではありません。——「糖尿病の完治」の、研究の現状を教えてください。

**小島** 先ずは合併症を治療する所からと思い、神経障害が治る事を立証しました。この1~2年は $\beta$ 細胞の

再生に取り組みました。そして、完全ではありませんが、95%消失した $\beta$ 細胞が5~6割位戻せる様になりました。これでようやく、様々な合併症も含めて糖尿病が治るというところ迄来ました。論文は現在投稿しているところです。

### 移植不要・既存薬で糖尿病は完治出来る

——どの様に治療するのでしょうか？ 移植が必要なのでしょうか？

**小島** 移植は必要有りません。全身の血管を元に戻して再生システムを復活させる事で、糖尿病は治す事が出来ます。実はそういう薬が既に在るのです。具体的に言うと、遺伝子発現調節に関わるヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の働きを抑える薬が、その1つです。この薬により、組織再生システムを復元出来るのです。但し、現在使われている薬が糖尿病治療にベストであるとは限りません。更に良い薬を開発する事も必要となるでしょう。最も重要なのは、この治療により、遺伝子に刻み込まれた悪夢のような糖尿病メモリーを消し去ってしまえる事なのです。

——特別な薬を使うのでしょうか？

**小島** 世界中の製薬会社が既に製造して、人に使用している薬です。副作用も分かっている、比較的安全に選ぶ事が出来ます。ただ、糖尿病の治療薬ではなく全く別の治療に用いられている薬ですので、ドラッグリポジショニングに当たります。糖尿病には、小児の1型糖尿病、成人で発症する2型糖尿病、遺伝子の異常によるMODYという特異な病気も在ります。自律神経系が関与してストレスで起こる人も居ます。先ず、こうした糖尿病の病態に応じて血糖コントロール薬を調整します。これに加えて、遺伝子のエピゲノム調節異常を是正する為の薬物が必要です。この血糖コントロール薬と遺伝子発現の異常を是正する薬物を数カ月間続ければ、やがて糖尿病は完治し、薬は必要なくなります。——患者さんにとっては嬉しい話ですね。

**小島** そうですね。1度治っても、生活習慣によっては再発します。その時は又薬を飲む必要は有りますが、怪我をして治すという治療に近いものになって行くのではないかと思います。今、厳しい食事療法をしている患者さんでは摂取カロリーが決まっています、毎日歩きなさい、間食をしてはいけない、砂糖を摂ってはい

けない、と制約ばかりです。この生活から解放されるのは、とても喜ばしい事です。糖尿病の子供達も、学校でお昼ご飯の前にインスリンの自己注射をするという、他の人と違う事をしなくてはならない事だからかわれたり、いじめられる事もなくなります。今この糖尿病を治す事によって一番喜ぶのは、腎臓疾患のある方でしょう。透析患者さんの約半数が糖尿病です。透析からの解放は人生を一変させると思います。

——今後のビジョンについてお聞かせ下さい。

**小島** 現在、世界の5億3700万人が糖尿病です。日本だけで無く、特にインド、アフリカ、東アジア等の発展途上国では急激に増えています。このままでは、25年後には更に50%近く増加すると予想されています。世界中でしっかり治療計画を立てて進めて行く事で、克服出来ると考えています。

——素晴らしい研究ですね。

**小島** 糖尿病は古代エジプトの時代から既に有り、有史以来誰も治す事が出来ませんでした。ようやくインスリンが発見され、100周年を迎えたばかりです。グッドタイミングと言われるかも知れませんね。ただ、こういう方法論は僕等が考えたと言うよりも、世界が一丸となって進めて来た再生医療の研究の賜物だと思います。iPS細胞が発見された事により、体は元に戻るという概念が出来ました。これ迄、糖尿病が治らない事を疑問に思う人はあまり居ませんでした。糖尿病が治らないのと同じ様に、高血圧や自己免疫疾患、アレルギー疾患も一旦罹ったら治らないというのが常識でした。これからは難治性疾患は治せるのだという新しい常識が生まれるかも知れません。

小島 秀人 (こじま・ひと) 1956年香川県生まれ。83年滋賀医科大学医学部卒。87年同大学院医学系研究科生体代謝調節系博士課程修了。89年同医学部第3内科入局。90年同内科学講座助手。99年米国ペイラー医科大学分子細胞生物学講座研究員。2003年滋賀医科大学医学部放射線基礎医学講座助教授、06年同生化学・分子生物学講座。07年同准教授、13年同教授。22年3月退官。22年4月滋賀医科大学生命情報開拓講座・再生医療開拓講座特別教授に就任(現職)。糖尿病と合併症をもたらす異常細胞を「糖尿病幹細胞」と命名。糖尿病を完治させる為の治療法の開発に取り組む。