
 話 題

 膵移植の現況と展望
 —膵島移植と人工膵—

井 上 一 知

日本人の食生活の変化や、人口構成の高齢化に伴い、我国における糖尿病は今後ますます増加の一途をたどるものと予想されるが、現行の食事療法を含むインスリン療法をいかに厳格に施行しても、糖尿病性2次病変 (retinopathy, nephropathy, neuropathy, vasculopathy) の発生および進行を阻止し得ないところに重大な問題点がある。このため、糖尿病人口の多い欧米では、インスリン依存型糖尿病 (IDDM, I 型糖尿病) に対して正常な膵内分泌腺組織の移入を目的として膵臓器移植 (血管吻合法を用いて、膵外分泌腺組織とともに膵内分泌腺組織を移植する方法) が臨床治療として積極的に施行されている。ちなみに、米国ミネソタ大学にある膵移植国際登録機構の報告によると、1966年12月の第一例の報告以来1989年6月31日までに施行された膵臓器移植例は2004例に達しており、殊に1988年には年間405例 (1989年分は現在集計中) の膵移植が行われるまでに至っている。一方、膵移植には、膵臓器移植のみならず、膵内分泌腺組織である膵ランゲルハンス氏島細胞 (ラ島) のみを分離して移植を行う膵島移植がある。前回は、主として膵臓器移植の現状と問題点に関する概説を行なったので¹⁾、今回は、膵ラ島移植とそれに関連したハイブリッド型人工膵、およびその将来性について展望したい。膵ラ島移植の利点としては、recipient に対する侵襲が極めて小さく、臓器移植に伴う種々の合併症の危険性から開放されるのみならず、なによりも操作が簡潔容易で、繰り返し移植ができ、かつ凍結保存も可能であるところにある。

近年、多くの研究者の努力により膵ラ島分離法、培養保存法、移植方法および機能評価法などに大きな進歩がみられるようになった。臨床的には、中国において人胎児膵を用いた膵ラ島移植が、また米国においては成人膵を用いた膵ラ島移植が試みられつつあるが、残念ながらまだまだ満足すべき結果を得られるには至っていないのが現状である。その最も大きな理由は、膵ラ島にも強い抗原性の存在が証明されており、拒絶反応を防止し得ないところにある。膵ラ島移植においても cyclosporine を始めとする種々の免疫抑制剤が使用されているが、膵毒性が強くラ氏島機能が喪失したり、あるいは十分な免疫抑制効果が得られないことが多い。ただし、単離した膵ラ島を培養することによる混入リンパ球の除去、リンパ球抗血清の投与、さらには紫外線やガンマ線による照射、

 KAZUTOMO INOUE: Current Status and Future of Pancreas Transplantation: Islet Transplantation and Bioartificial Pancreas. Assistant Professor, First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University.

索引語: 膵移植, 糖尿病, 膵島移植, 人工膵, ハイブリッド型人工膵.

Key words: Pancreas transplantation, Diabetes mellitus, Islet transplantation, Bioartificial pancreas, Hybrid endocrine pancreas.

抗 Ia 抗体と補体を用いた培養等の種々の方策を講じることにより、膵ラ島の immunogenicity を減ずることはある程度可能である。いずれにせよ、膵ラ島を裸のまま移植すると、臓器移植の場合と同様に拒絶反応の問題は避けられない。そこで、膵ラ島を半透膜で被い、recipient の免疫系から隔離 (Immunoisolation) して移植すれば、拒絶反応を受けずに recipient の体内で生着できるであろうという考えのもとに、新しい研究がなされつつある。一般に、生体部分を組み込んだ人工臓器はハイブリッド型と呼ばれるが、ハイブリッド型人工膵は、将来、糖尿病に対する極めて有効な治療法になり得る可能性がある。拒絶反応の担い手である抗体や補体などのタンパク質および免疫細胞を透過させずに、栄養物やインスリンなどのみを選択的に透過させる高分子半透膜が開発されれば、半透膜に包まれた膵ラ島は同種移植であれ、異種移植であれ、recipient から拒絶されることなく、recipient のために代謝機能を代行することが理論上可能なはずである。そのためには、もちろん生体適合性や、生体内安定性のよい半透膜であることが必要である。当教室では、京大大学生体医療工学研究センターで開発された、polyvinyl alcohol を素材にした高分子半透膜を用いて、その中に膵ラ島を封入して作製したハイブリッド型人工膵による移植を試みている。この半透膜は、分子量 6000 のインスリンと、分子量 160,000 の免疫抗体である IgG を厳密に分画し得るものである。すなわち、糖やインスリンは自由に透過させるが、免疫グロブリンは全く透過させないという秀れた特質を有する。現在、小動物および大動物を用いて基礎的研究を積み重ねている段階であるが、大動物の膵臓より自動化されたシステムでラ島が大量に分離精製し得る技術が確立されるようになると、このハイブリッド型人工膵は、糖尿病に対する恒久的治療法になり得る可能性を秘めており、近い将来、必ずや臨床応用が試みられるようになるものと期待される。異種移植が可能であるのでドナー不足に悩まされる心配が無いこと、免疫抑制剤が全く不要であること、さらには脳死の問題が clear されること等、非常に多くのメリットがある。

当教室では、この 2～3 年来膵移植に関する研究に積極的にとりこんできているが、現在、膵臓器移植 (自家、同種) 後の病態生理、膵移植免疫機構、および膵ラ島移植とハイブリッド型人工膵に関する研究が進行中であり、さらにブドウ糖センサーの開発を伴う植込み型人工膵島の開発にも併せとりくむ予定でいる。糖尿病の概念が変化しつつある現状において、糖尿病というものに対して単なる保存的治療を行うのみではなく、その 2 次病変の発生および進行を積極的に阻止していく立場をとりながら、幅広い視野からの再検討を行っていく時機に来ているように思われる。膵移植の適応に関しても、現在の社会的背景を考慮しつつ、かつ最近の新しい研究の進歩をもふまえながら、もっと突っ込んだ議論を展開していく必要がある。膵移植に関する幅広い、かつ斬新な研究の発展により、糖尿病治療に対する福音がもたらされる日の早からんことを切に祈る次第である。

引用文献

- 1) 井上 一知：膵移植の現況と問題点 日外宝 57 (5) : 349-350, 1988.