

第二部

驚異の再生医療

幹細胞と培養上清 特別セミナー

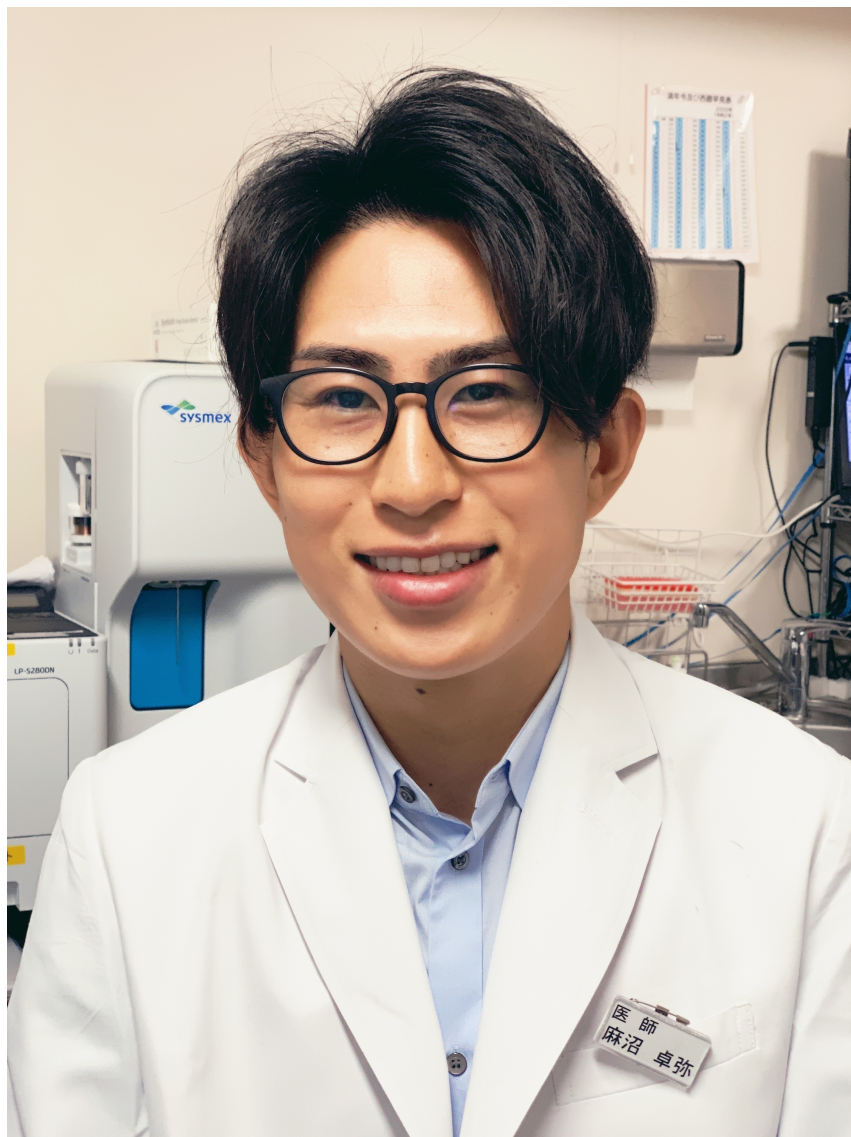
【講師】

青山レナセルクリニック 糖尿病外来 顧問
医師 浅沼卓弥



Date : 2021 / 11 / 12

麻沼 卓弥



青山レナセルクリニック 顧問
公立阿伎留病院勤務 非常勤医師
東京女子医科大学病院
糖尿病代謝内科 非常勤医師

日本内科学会 認定医
日本糖尿病学会 専門医
日本糖尿病眼学会

(経歴)

2012年1月～2013年12月：東京女子医科大学病院
初期研修医

2014年4月～2021年3月：東京女子医科大学病院糖
尿病・代謝内科医療練士研修生→助教

2015年4月～2016年3月：医療法人貞心会 西山堂慶
和病院

2019年4月～2020年3月：海老名総合病院 糖尿病
センター

東京女子医科大学糖尿病センター

医科大学では唯一の、眼科が併設されたセンターであり、外来患者数では、日本1の医療機関です。糖尿病の発見から、合併症、末期となる状態まで様々な患者さんを、外来、入院した状態で診療してきました。

網膜症：失明



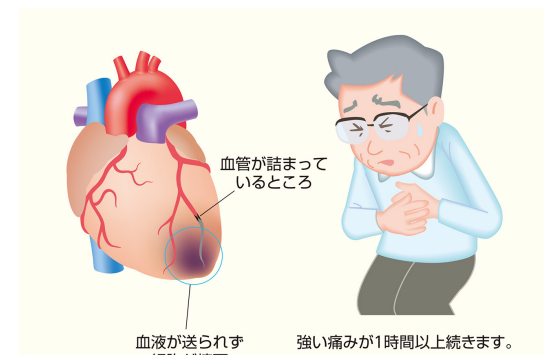
慢性腎臓病 透析No1



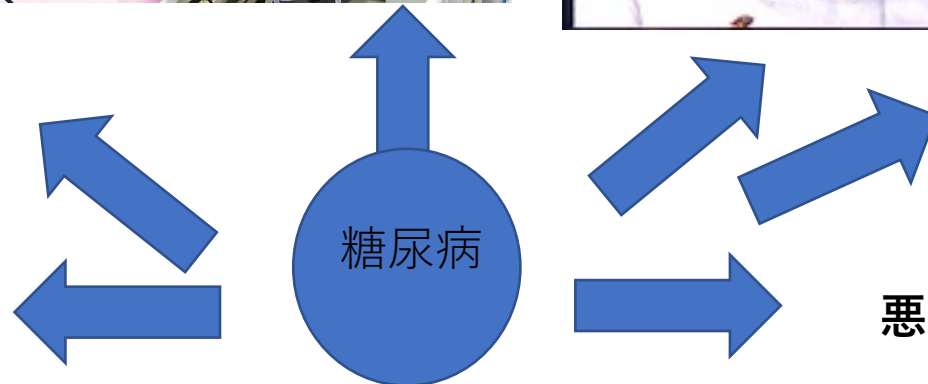
足壊疽



虚血性心疾患
心筋梗塞や狭心症

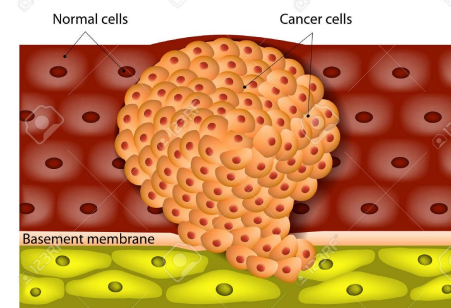


神経症



悪性新生物

GROWING MALIGNANT TUMOR



本日の講演で伝えたいこと

- 実際に糖尿病になることで、どのような不利益を被るのか
 - ① 寿命の短縮
 - ② 糖尿病患者と悪性新生物
 - ③ 糖尿病と認知症
 - ④ 糖尿病と感染症
- 糖尿病と再生医療
 - ① インスリン分泌能の改善
 - ② インスリン抵抗性の改善

糖尿病とは、用語説明

定義：インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群.

全身の血管が障害される(細小血管～大血管)疾患

細い血管の障害：神経症、網膜症、腎症

太い血管の障害：心筋梗塞、脳梗塞、末梢血管疾患

病型

- ・1型糖尿病（インスリン分泌がゼロ）
- ・2型糖尿病（内臓脂肪によりインスリンが効きにくい、もともとインスリン分泌が低い）
- ・その他の糖尿病(妊娠、遺伝、腫瘍、感染など)

糖尿病が治らないと言われる原因

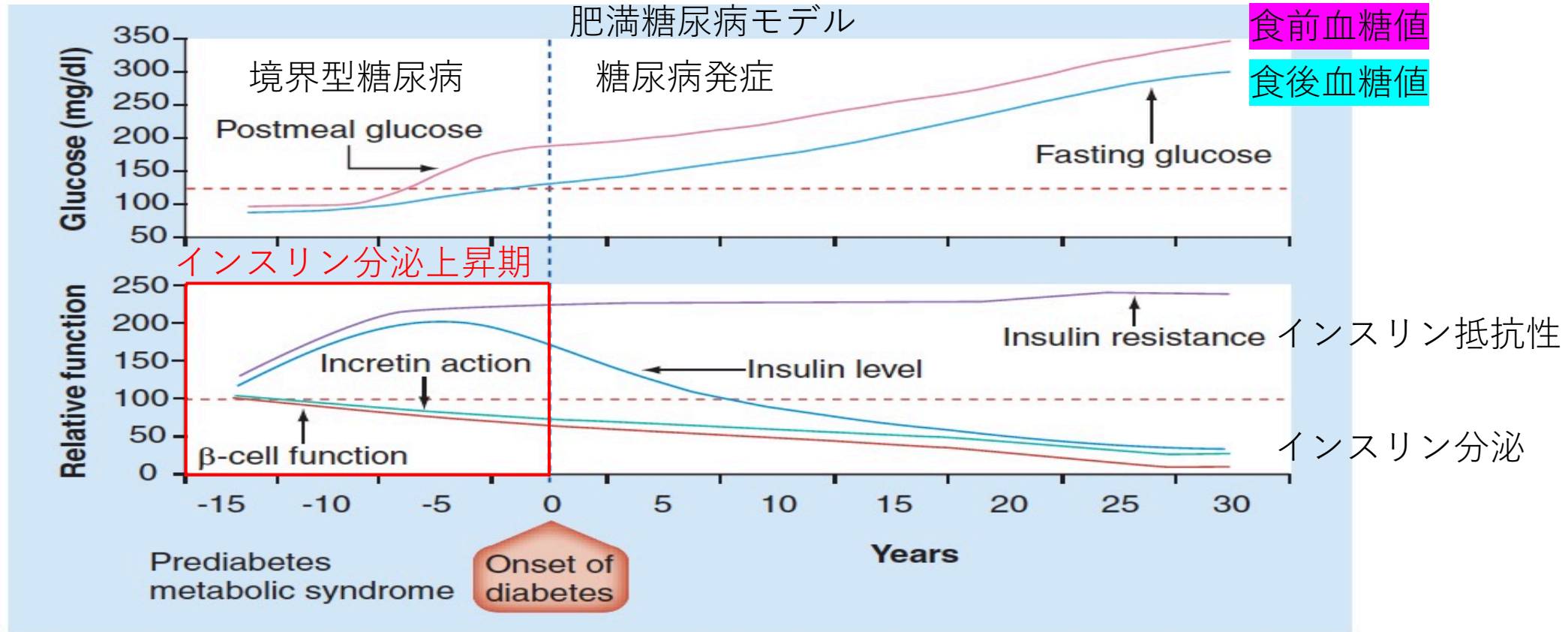


Figure 2. Natural history of Type 2 diabetes.

Adapted from [74] with permission from © International Diabetes Center (2010).

糖尿病診断以降はインスリン分泌は経年的に低下するため、血糖値は上昇する

目標HbA1c値（1～2ヶ月の平均血糖値）

患者の特徴・健康状態 ^{注1)}		カテゴリーⅠ		カテゴリーⅡ	カテゴリーⅢ
		① 認知機能正常 かつ ② ADL自立		① 軽度認知障害～軽度認知症 または ② 手段的ADL低下, 基本的ADL自立	① 中等度以上の認知症 または ② 基本的ADL低下 または ③ 多くの併存疾患や機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤（インスリン製剤, SU薬, グリニド薬など）の使用	なし ^{注2)}	7.0%未満		7.0%未満	8.0%未満
	あり ^{注3)}	65歳以上 75歳未満	75歳以上	8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満 (下限7.5%)
		7.5%未満 (下限6.5%)	8.0%未満 (下限7.0%)		

本日の講演で伝えたいこと

- 実際に糖尿病になることで、どのような不利益を被るのか

① 寿命の短縮

- ② 糖尿病患者の死因
- ③ 糖尿病と認知症
- ④ 糖尿病と感染症

- 糖尿病と再生医療

- ① インスリン分泌能の改善
- ② インスリン抵抗性の改善

不利益 ①寿命の短縮

日本人一般平均寿命と糖尿病死亡時年齢

Table 9 日本人糖尿病の平均死亡時年齢と日本人一般の平均寿命 (1971-1980年, 1981-1990年, 1991-2000年および2001-2010年の比較)

	1) 1971 ~ 1980		2) 1981 ~ 1990		3) 1991 ~ 2000		4) 2001 ~ 2010		2) の1) に比べての年齢差		3) の2) に比べての年齢差		4) の3) に比べての年齢差	
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
A 日本人一般 (平均寿命)	73.4歳 ¹⁾	78.8歳 ¹⁾	75.9歳 ¹⁾	81.9歳 ¹⁾	77.6歳 ¹⁾	84.6歳 ¹⁾	79.6歳 ¹⁾	86.3歳 ¹⁾	+2.5歳	+3.1歳	+1.7歳	+2.7歳	+2.0歳	+1.7歳
B 糖尿病 (平均死亡時年齢)	63.1 ²⁾	64.9 ²⁾	66.5 ³⁾	68.4 ³⁾	68.0 ⁴⁾	71.6 ⁴⁾	71.4	75.1	+3.4	+3.5	+1.5	+3.2	+3.4	+3.5
BのAに比べての年齢差	-10.3	-13.9	-9.4	-13.5	-9.6	-13.0	-8.2	-11.2						

1) 文献16より, 2) 文献4より, 3) 文献5より, 4) 文献6より

糖尿病患者は一般平均寿命と比較して
 2001 ~ 2010 年では
 男性 **-8.2年** (71.4歳)、女性 **-11.2年** (75.1歳)

日本人糖尿病患者の死因の割合

Table 1-a 日本人糖尿病の死因（全症例 45,708 例での検討，2001-2010 年）

死因	性と例数	男 (%)	29801 例 (n)	女 (%)	15907 例 (n)	総計 (%)	45708 例 (n)
血管障害		13.8	4,126	17.0	2,698	<u>14.9</u>	6,824
慢性腎不全		3.1	924	4.3	689	<u>3.5</u>	1,613
糖尿病性腎症による		2.5	746	3.5	557	2.9	1,303
糖尿病性腎症以外による		0.6	178	0.8	132	0.7	310
虚血性心疾患		4.5	1,342	5.3	841	<u>4.8</u>	2,183
心筋梗塞		4.2	1,258	4.9	777	4.5	2,035
狭心症		0.3	84	0.4	64	0.3	148
脳血管障害		6.2	1,860	7.3	1,168	<u>6.6</u>	3,028
出血		2.2	650	1.8	294	2.1	944
梗塞		3.1	929	4.1	652	3.5	1,581
くも膜下出血		0.4	127	0.9	146	0.6	273
その他		0.5	154	0.5	76	0.5	230
虚血性心疾患以外の心疾患		7.5	2,238	10.8	1,717	<u>8.7</u>	3,955
不整脈		0.9	272	0.8	121	0.9	393
心不全		5.4	1,622	8.6	1,372	6.6	2,994
その他		1.2	344	1.4	224	1.2	568

日本人糖尿病患者の死因の割合

死因	性と例数	男 (%)	29801 例 (n)	女 (%)	15907 例 (n)	総計 (%)	45708 例 (n)
悪性新生物		40.7	12,115	33.9	5,395	<u>38.3</u>	17,510
食道		1.4	407	0.4	62	1.0	469
胃		4.0	1,189	2.4	389	3.5	1,578
肺		8.9	2,658	3.5	555	<u>7.0</u>	3,213
大腸		2.7	799	2.6	418	2.7	1,217
肝		6.7	2,007	4.7	741	<u>6.0</u>	2,748
膵		5.5	1,628	6.1	972	<u>5.7</u>	2,600
子宮		0.0	0	1.4	230	0.5	230
乳房		0.0	6	1.8	282	0.6	288
白血病・リンパ腫		4.0	1,193	3.6	573	3.9	1,766
その他		7.5	2,228	7.4	1,173	7.4	3,401
感染症		17.6	5,255	15.8	2,516	<u>17.0</u>	7,771
結核		0.3	86	0.2	37	0.3	123
肺炎		12.7	3,784	9.6	1,528	<u>11.6</u>	5,312
その他		4.6	1,385	6.0	951	5.1	2,336

→血管障害、悪性新生物、感染症が死因の大半を占める

本日の講演で伝えたいこと

- 実際に糖尿病になることで、どのような不利益を被るのか
 - ① 寿命の短縮
 - ② **糖尿病患者と悪性新生物**
 - ③ 糖尿病と認知症
 - ④ 糖尿病と感染症
- 糖尿病と再生医療
 - ① インスリン分泌能の改善
 - ② インスリン抵抗性の改善

不利益 ②悪性新生物になりやすさ

- ・悪性新生物の比率は、50歳代以降で高率、一般人口死因と比較しても高率。
- ・日本人一般での死因に占める悪性新生物の割合は、10年毎に21.6%、25.9%、31.0%と増加してきたものが、2010年では29.5%とやや減少した。糖尿病患者では38.5%。
- ・日本人一般死因に対する比率では、肝臓癌は2.2倍、膵癌は2.5倍であった。
- ・血糖の急激コントロールは悪性新生物の可能性がある。

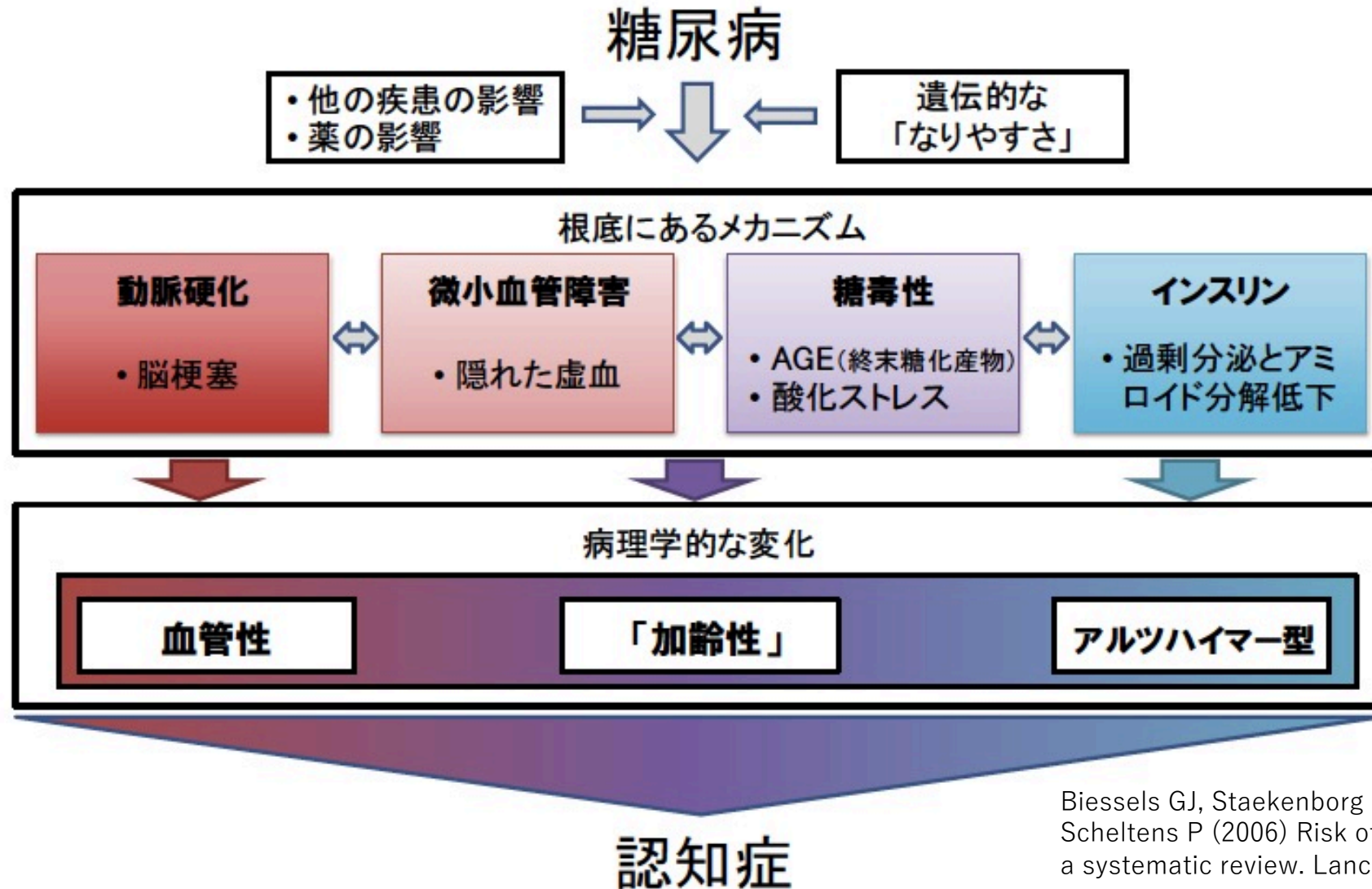
本日の講演で伝えたいこと

- 実際に糖尿病になることで、どのような不利益を被るのか
 - ① 寿命の短縮
 - ② 糖尿病患者と悪性新生物
 - ③ **糖尿病と認知症**
 - ④ 糖尿病と感染症
- 糖尿病と再生医療
 - ① インスリン分泌能の改善
 - ② インスリン抵抗性の改善

不利益 ③認知症になりやすい

- 久山町研究（福岡県久山町8400人を50年間にわたり観察した研究）にて、脳血管性認知症およびアルツハイマー病の発症率が耐糖能異常のレベルにしたがって、発症率が上昇することが報告された。
- 空腹時血糖レベルに相関はなく、食後血糖レベル（急激な血糖上昇）と相関を示した。
- 大血管障害は食後高血糖と関連性が報告されている。

糖尿病患者が認知症をきたすメカニズム



- ・ 低血糖
- ・ インスリン作用低下

Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P (2006) Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 5: 64-74

糖尿病と認知症の関連

年齢、性別、健康状態を調節した際の認知症のなりやすさ

Table 3—Dementia risk by majority HbA_{1c} exposure

>50% of HbA _{1c} measurements	Age-adjusted HR (95% CI)	HR (95% CI) adjusted for race and sex	HR (95% CI) adjusted for race, sex, and baseline health conditions*	HR (95% CI) adjusted for race, sex, baseline health conditions,* and frequency of HbA _{1c} measurement
<6%	2.06 (1.11, 3.82)	2.03 (1.10, 3.78)	1.44 (0.75, 2.77)	1.45 (0.71, 2.92)
6–6.9%	0.55 (0.34, 0.88)	0.53 (0.33, 0.85)	0.54 (0.34, 0.87)	0.55 (0.34, 0.88)
7–7.9%	0.52 (0.35, 0.77)	0.55 (0.37, 0.82)	0.55 (0.37, 0.82)	0.55 (0.37, 0.82)
8–8.9%	1.57 (1.01, 2.46)	1.58 (1.01, 2.47)	1.64 (1.05, 2.57)	1.65 (1.06, 2.57)
≥9%	1.82 (1.14, 2.90)	1.80 (1.12, 2.89)	1.80 (1.11, 2.90)	1.79 (1.11, 2.90)

Estimates obtained from Cox proportional hazards models with age as time scale. *Each of the following baseline health conditions was adjusted for in the model: history of stroke, myocardial infarction, nephropathy, neuropathy, severe diabetic retinopathy, peripheral arterial disease, hyperglycemic events, and hypoglycemic events.

平均血糖レベル（HbA_{1c}）高値が認知症発症リスクの上昇と有意に相関する

本日の講演で伝えたいこと

- 実際に糖尿病になることで、どのような不利益を被るのか

- ① 寿命の短縮
- ② 糖尿病患者と悪性新生物
- ③ 糖尿病と認知症
- ④ **糖尿病と感染症**

- 糖尿病と再生医療

- ① インスリン分泌能の改善
- ② インスリン抵抗性の改善

不利益 ④糖尿病は免疫不全

- 糖尿病患者では肺炎，尿路感染症，皮膚粘膜の感染症等遍在しよく見られる感染症の罹患リスクが高まっていることが知られている。
- 死因の第3位を占める感染症に関しては，日本人一般および糖尿病患者ともに頻度は増加傾向にあり，常に糖尿病患者の方が1.5倍ほど高頻度。

各重症化リスク因子の有無における致死率

新型コロナウイルス感染症の各重症化リスク因子の有無における致死率

重症化リスク因子	解析対象患者数※ (A)	各重症化リスク因子の保有者数(B)	割合 (B/A)	非保有者致死率 (死亡者数)	保有者致死率 (死亡者数)
慢性閉塞性肺疾患	125,729人	1,433人	1.14%	0.73% (909人)	10.2% (146人)
糖尿病	131,746人	10,735人	8.15%	0.65% (787人)	4.76% (511人)
脂質異常症	128,637人	6,613人	5.14%	0.71% (872人)	3.30% (218人)
高血圧症	137,539人	20,388人	14.8%	0.56% (659人)	4.32% (880人)
慢性腎臓病	126,221人	2,150人	1.70%	0.68% (846人)	14.0% (300人)
悪性腫瘍	126,748人	3,115人	2.46%	0.69% (853人)	8.35% (260人)
肥満	126,824人	4,052人	3.19%	0.75% (917人)	1.55% (63人)
喫煙	134,714人	20,801人	15.4%	0.74% (846人)	0.99% (206人)
免疫抑制	128,848人	2,041人	1.58%	1.13% (1,428人)	7.54% (154人)

※ 新型コロナウイルス感染患者322,007人のうち、各重症化リスクの有無の入力有りの者を解析対象

注：新型コロナウイルス感染患者の全データと、各重症化リスク因子の入力有りのデータの間の年齢区分の構成割合に違いがあることに留意が必要である

日本国内の65歳以上で、その他の条件を調整した結果

年齢が1歳上がるごとに、新型コロナウイルスによる致死率が1.099倍上昇する

男性は女性に比較して、1.767倍

糖尿病がある患者は、ない患者に対して1.33倍

慢性腎臓病はない患者に対して、2.239倍

悪性疾患がある患者は、ない患者に対して1.569倍

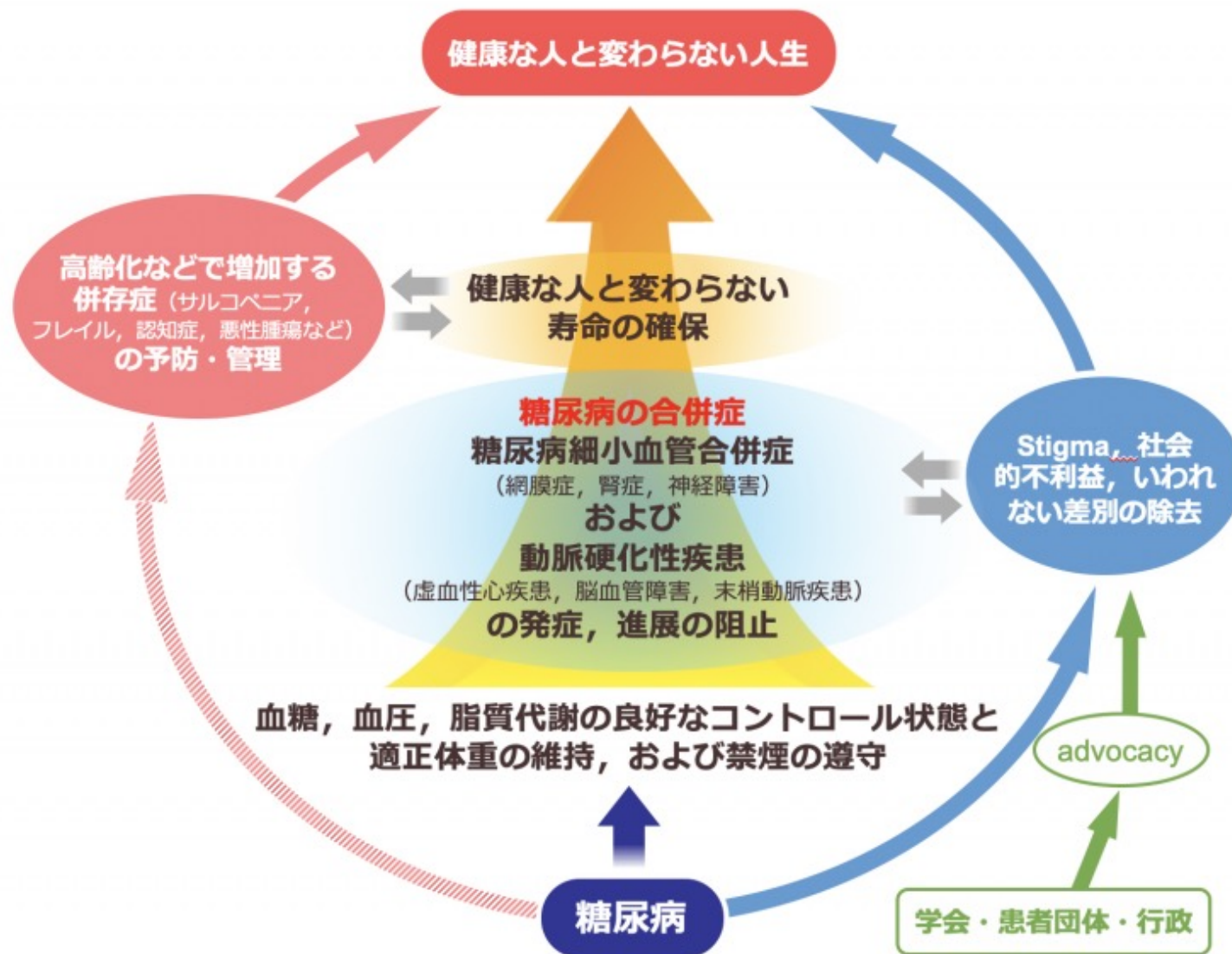
喫煙している患者は、していない患者に対して1.401倍

免疫抑制薬を服用している患者は、していない患者に対して2.125倍の致死率の上昇を認めた。

不利益 ④糖尿病は免疫不全

- 糖尿病患者は糖尿病に関わらず、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病、心血管疾患を合併することが多く、新型コロナウイルスによる致死率のリスクが非常に高率になる。

糖尿病治療の目標



本日の講演で伝えたいこと

- 実際に糖尿病になることで、どのような不利益を被るのか

- ① 寿命の短縮
- ② 糖尿病患者と悪性新生物
- ③ 糖尿病と認知症
- ④ 糖尿病と感染症

- **糖尿病と再生医療**

- ① インスリン分泌能の改善
- ② インスリン抵抗性の改善

糖尿病治療の種類と特徴

食事：適切なカロリー摂取（目標体重×25～30kcal）、栄養バランス（炭水化物50%、タンパク質20%、脂質30%）、食物繊維摂取（約20g/日）

運動療法：有酸素運動、レジスタンス運動、バランス運動、ストレッチ

薬剤：インスリン注射、インスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、糖吸収・排泄調節薬

膵移植・膵島移植：日本では年間30例、移植までの待機時間は平均3年。8割が膵腎同時移植（透析患者が適応）

間葉系幹細胞の糖尿病に対する治療効果

- 間葉系幹細胞移植（MSC）が新たな治療法として提案されている
- ①インスリン産生細胞に分化し、インスリン分泌細胞を再生するMSCの可能性
- ②免疫系の調節（抗炎症作用、インスリン抵抗性の改善効果）

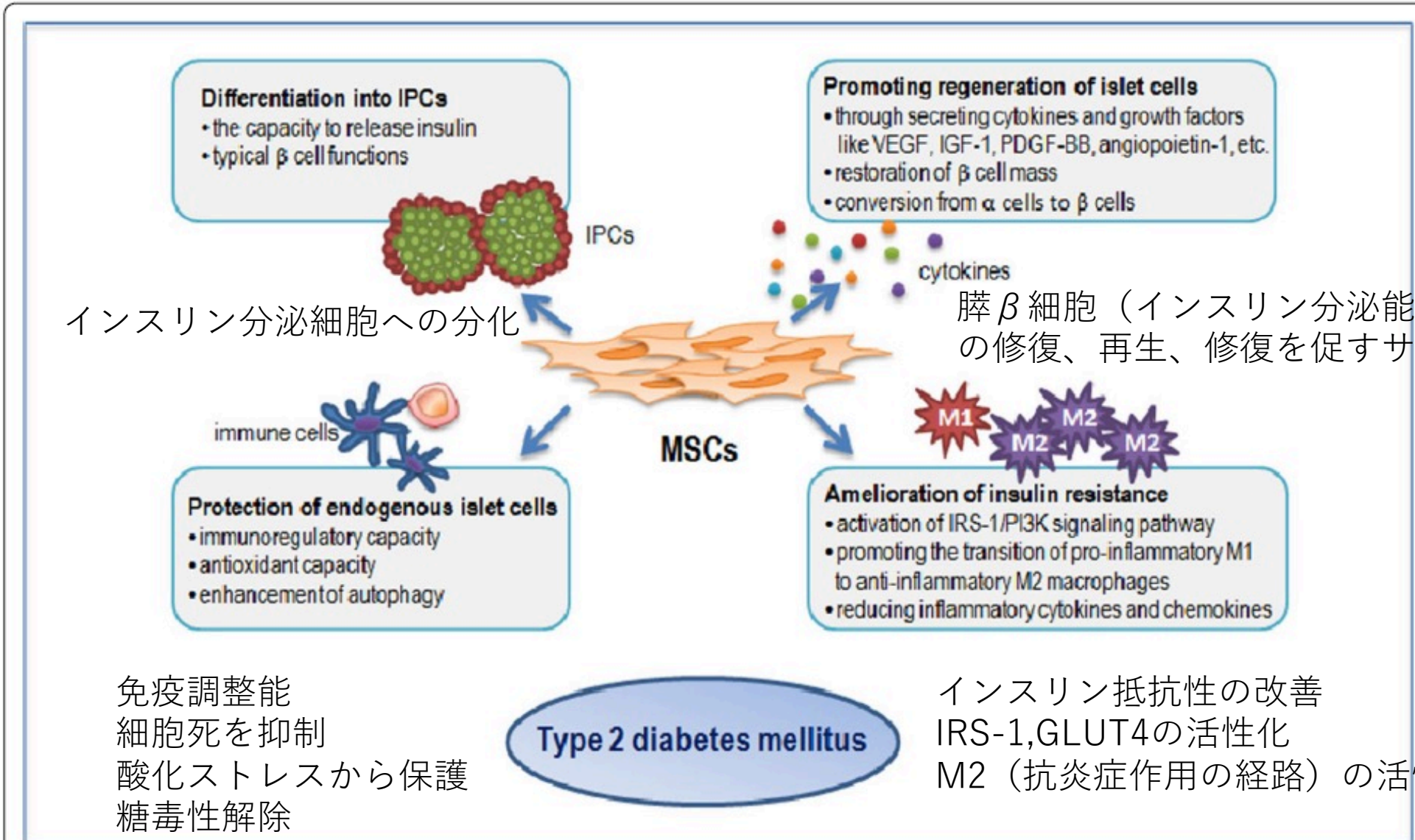


Fig. 1 Diagram explaining the mechanism by which MSCs act on type 2 diabetes. MSCs exert beneficial effects on type 2 diabetes through differentiation into IPCs, promotion of islet cell regeneration, protection of endogenous islet cells and amelioration of insulin resistance. *IPC*s insulin-producing cells, *IGF-1* insulin-like growth factor-1, *VEGF* vascular endothelial growth factor, *PDGF* platelet-derived growth factor, *IRS-1* insulin receptor substrate-1, *PI3K* phosphoinositide 3-kinase

脂肪由来間葉系幹細胞がインスリン産生細胞への分化の可能性

・インスリン産生細胞に分化するIsl-1、Pax 6 を含めいくつかの転写因子は脂肪由来幹細胞で発現しており、脂肪由来間葉系幹細胞がインスリン産生細胞に分化して糖尿病を治療できる可能性がある。Dave SD, et al. cytotechnology. 2014;66(2):299-307

・**糖尿病患者では経年的にインスリン分泌能が低下するため、他の治療方法にないメリットがある**

1型糖尿病患者における間葉系幹細胞移植の治療効果

Table 1. Summary of clinical trials using MSCs to treat patients with T1DM

Study	Treatment (See Figure 1)	n	Duration	FPG (mg/dl)	C-peptide (ng/ml)	HbA1c (%)	Insulin Dose (IU/day)
Mesples et al. 2013 ^a	1	3	Baseline	334 ± 171	0.53 ± 0.09	11.85 ± 1.84	6 ± 1
			12 months	122.5 ± 12.5	0.95 ± 0.36	7.5 ± 0.5	8 ± 2
Thakkar et al. 2015 ^b	2	10	Baseline (autologous IPCs)	269.6 ± 93.04	0.22 ± 0.21	10.9 ± 2.15	63.9 ± 20.9
			24 months (autologous IPCs)	218.0 ± 72.45	0.93 ± 0.24	7.5 ± 1.05	39.66 ± 9.37
		10	Baseline (allogeneic IPCs)	309.5 ± 67.01	0.02 ± 0.01	11.39 ± 1.9	57.5 ± 21.8
			24 months (allogeneic IPCs)	202.5 ± 51.34	0.46 ± 0.29	8.01 ± 1.04	38.5 ± 13.34
Dave et al. 2015 ^{b,c}	4	10	Baseline	269.6	0.22	10.99	64
			27 months	197.2	0.92	6.72	39
Carlsson et al. 2015	5	20	Baseline	N/A	0.29 ± 0.05	6.5 ± 0.4	0.43 ± 0.05 (IU/kg/day)
			12 months	N/A	0.32 ± 0.05	6.3 ± 0.2	0.39 ± 0.05 (IU/kg/day)

Most studies did not conduct statistical significance tests to compare follow-up values to baseline. However, overall values showed improvement at follow up for each of these studies. Carlsson et al. 2015 did not find any statistically significant differences between baseline and 12 month follow up. Zhao et al. found significant improvements in values including an increase in C-peptide, decrease in HbA1c, and lowering of daily insulin dose. ^aDue to small sample size, no statistical significance tests were performed. ^bStatistical significance tests comparing to baseline were not conducted. ^cNo data on standard errors reported.

- ・ 1型糖尿病患者において、間葉系幹細胞の投与後、血漿グルコースおよびHbA1cレベルが大幅に低下し、C-ペプチドレベル（インスリン量）が上昇し、外因性インスリンの必要量が減少した

脂肪由来幹細胞移植による炎症抑制効果

- 2型糖尿病モデルラットにおいて、GLUT4（インスリンによる糖の取り込み）を回復することで、高血糖とインスリン抵抗性を改善する。インスリン抵抗性を改善することで、肥満による慢性炎症を抑制し、炎症マーカーであるTNF- α 、IL-6、IL-1 β が有意に改善した。Hu J, et al. Endor J. 2015;62(4):339-52
- 脂肪由来幹細胞を単回静脈内注射を受けた2型糖尿病モデルマウスでは、注入後5週間までインスリン感受性の増加、脂肪組織と、脂肪含有量の減少、膵臓 β 細胞量の増加を示した。Wang M et al. Molecular Therapy, 2018 : 26(8),1921-1930.

2型糖尿病に対する間葉系幹細胞投与の影響

Table 2. Summary of clinical trials using MSCs to treat patients with T2DM

Study	Treatment Method	n	Duration	FPG (mg/dl)	C-peptide (ng/ml)	HbA1c (%)	Insulin Dose (IU/day)
Bhansali et al. 2009	Autologous BMSCs injected into gastroduodenal artery	10	Baseline	136.5 ± 25.1	0.6 ± 0.1	8.4 ± 0.6	69.4 ± 6.6
			6 months	119.1 ± 21.3	1.1 ± 0.2*	7.3 ± 0.8*	28.2 ± 7.4*
Jiang et al. 2011	Three IV infusions of PD-MSCs at 1 mo intervals	10	Baseline	N/A	2.6 ± 2.1	9.8 ± 2.2	63.7 ± 18.7
			6 months	N/A	3.5 ± 2.3*	6.7 ± 1.2*	34.7 ± 13.4*
Bhansali et al. 2014	Two autologous BMSCs injections into superior pancreaticoduodenal artery at 12 wk interval	11	Baseline (Cases)	94.5 (87.7-103.4)	0.7 (0.3-1.2)	6.9 (6.4-7.1)	42.0 (31.0-64.0)
			12 months (Cases)	104.0 (98.5-118.5)	N/A	7.1 (6.6-7.5)	14.0 (0.0-30.0)* ^b
		10	Baseline (Controls)	103.0 (95.0-112.3)	1.2 (0.7-1.6)	6.9 (6.2-7.0)	40.5 (31.8-44.3)
			12 months (Controls)	104.0 (101.0-113.0)	N/A	7.0 (6.9-7.5)	27.5 (23.5-33.3)*
Bhansali et al. 2017	Autologous BM-MSCs and BM-MNCs were injected into the superior pancreaticoduodenal artery	10	Baseline (BM-MSC)	104.4 (95.4-111.6)	0.4 (0.3-0.4)	6.9 (6.6-7.0)	47.5 (34.0-52.3)
			12 months (BM-MSC)	120.6 (115.2-120.6)	0.4 (0.4-0.5)	6.4 (6.0-7.1)	24.0 (12.0-33.0)*
		10	Baseline (BM-MNC)	113.4 (99.0-115.2)	0.5 (0.4-0.6)	6.7 (6.4-7.3)	68.0 (50.5-84.3)
			12 months (BM-MNC)	117.0 (111.6-120.6)*	0.7 (0.4-1.1)	7.0 (6.7-7.5)	38.0 (24.3-41.5)* ^b
		10	Baseline (Controls)	108.0 (111.6-122.4)	0.5 (0.4-0.7)	6.5 (6.2-6.8)	48.5 (29.5-76.0)
			12 months (Controls)	113.4 (99.0-120.6)	0.7 (0.4-0.9)	6.1 (6.0-6.8)	45.0 (26.3-67.5)

Studies reviewed showed significant improvement in in T2DM patients treated with MSCs, especially in significantly decreasing daily required insulin doses. Bhansali et al. 2009 and Jiang et al. 2011 showed significant improvements in C-peptides, HbA1c levels, and insulin dosages using their distinct methods of MSC treatment. Bhansali et al. 2014 showed significant improvement in daily insulin requirements. Bhansali et al. 2017 showed significant decreases in daily insulin requirements for patients treated with BM-MSCs and BM-MNCs in addition to a significant increase in FPG levels in patients receiving BM-MNCs (negative result). *Statistically significant difference from baseline (P < 0.05). ^bStatistically significant difference between Cases and Controls (P < 0.05).

- ・ 2型糖尿病患者においても、間葉系幹細胞の投与後、血漿グルコースおよびHbA1cレベルが大幅に低下し、インスリン必要量が大幅に減少し、インスリン抵抗性の改善効果が期待できる。

まとめ

- 間葉系幹細胞はインスリン産生細胞に分化することで、従来の薬剤療法にない治療効果が期待される。
- 肥満に伴う炎症を抑制することによるインスリン感受性のみならず、インスリン産生細胞への分化によるインスリン分泌能の改善が期待される。