

## 膵臓は再生する: 自己免疫性膵炎の治療から明らかになった成人膵の自己再生能力

### ポイント

- 自己免疫性膵炎は、炎症の結果膵臓が高度に障害され、高度の内分泌機能(糖尿病)及び外分泌機能(消化機能)障害を認める。
- 自己免疫性膵炎に対し、治療として副腎皮質ステロイドホルモン(ステロイド)を投与するが、画像的に膵腫大が改善する以外の効果は証明されておらず、これまでの研究結果からは自己免疫性膵炎に対しステロイドを投与する薬理学的根拠に乏しかった。
- 治療前の自己免疫性膵炎で膵機能を評価すると、高度に障害されていた。組織学的にも、膵組織が広範囲に障害されており、膵組織が消失していたことから、炎症による細胞の消失が膵機能不全の原因であることが明らかとなった。
- ステロイド治療開始後では、膵機能を再評価すると機能が回復していた。組織を調べるとステロイド治療により膵組織が再生していたことから、膵機能の回復は臓器再生の結果であることが明らかとなった。即ち、自己免疫性膵炎に対してステロイドを投与することで、臓器の再生を促し、ひいては機能的な回復が得られることを世界で初めて明らかにした。
- 再生した膵腺房細胞の中心には幹細胞マーカーである CD133 陽性細胞を認めるが、再生が見られない領域では、CD133 陽性前駆細胞が認められないことから、成人膵にも幹細胞が存在し、臓器形態の維持や組織再生に関わっていることが疑われた。

### 主たる研究者

- ・ 名古屋大学医学部附属病院 消化器内科 助教 洪 繁  
名古屋大学大学院医学系研究科 教授 後藤 秀実
- ・ 愛知県がんセンター 中央病院消化器内科 医長 水野 伸匡  
愛知県がんセンター 中央病院消化器内科 部長 山雄 健次

### 要旨

名古屋大学医学部附属病院(病院長:松尾 清一 教授)消化器内科 洪 繁 助教、医学系研究科(研究科長:祖父江 元 教授)消化器内科 後藤秀実 教授らの研究グループは、愛知県がんセンター消化

器内科 水野伸匡 医長、山雄健次 部長らの研究グループと共同で、成人の膵には膵幹細胞が存在し、自己免疫性膵炎患者で炎症のために荒廃している膵組織が、ステロイド治療により組織的にも機能的にも再生することを世界で初めて明らかにした。この研究成果は米国消化器病学会雑誌 Gastroenterology 誌速報版に掲載された。

自己免疫性膵炎は、その発症に自己免疫的機序の関与が疑われる特殊な膵炎である。典型例では膵腫大を特徴とし、閉塞性黄疸や糖尿病、消化不良を来す膵の難治性疾患の一つである。以前から副腎皮質ホルモン(ステロイド)を投与すると、膵の腫大が消失し、閉塞性黄疸の改善や一部の症例では糖尿病が治ることなどが知られていたが、自己免疫性膵炎の詳細な病態のみならず、ステロイド治療による膵への薬理的効果も不明のまま経験的な治療が行われている。

洪 繁助教らの研究グループは、自己免疫性膵炎の治療前後に膵機能を評価することで、治療前の自己免疫性膵炎では通常のアレルギー性や特発性慢性膵炎に比べても外分泌機能(食物の消化機能)が高度に障害されていることを発見した。ステロイド治療開始後に再度膵機能を評価すると、内分泌(糖尿病)・外分泌機能(食物の消化機能)ともに著しく回復していることを発見した。治療前の自己免疫性膵炎では、膵臓は炎症のためにほぼ完全に荒廃しており、消化酵素を分泌する細胞はほとんど消失していたが、治療開始後の膵組織では、消化酵素分泌を行う腺房細胞は一部完全に再生していることを発見した。現代の医学では成人では膵臓は再生しない臓器の1つと考えられているが、炎症からの回復期には臓器が再生することで、機能的にも回復し得ることが明らかになった。

更に再生した膵組織の中心には、膵幹細胞マーカーである CD133 陽性細胞を認めるが、細胞の再生がみられない領域では、CD133 陽性細胞を認めないことから、膵の組織再生にはこれらの幹細胞からの分化誘導が関与していることが疑われた。

本研究の成果から、今後成人の膵で再生を起こす分子機構の解明を更に進めることで、慢性膵炎のみならずインスリン依存型糖尿病などで荒廃し機能が低下・消失した膵臓を再生し、機能的な回復を得る治療法の開発が可能となり、現代医療で行われているこれらの疾患に対する対症療法としての治療ではなく臓器レベルからの根本治療を提供することができると期待される。

## 1、背景

膵は糖代謝に必須なインスリンなどのホルモンを分泌し血糖調節(内分泌機能)を行うと同時に、食物の消化に必要な消化酵素を分泌(外分泌機能)し、栄養の消化を行なう。インスリンの分泌が障害されると糖尿病となり、急性膵炎、慢性膵炎、膵腫瘍などにより外分泌腺が障害されると消化不良となる。慢性膵炎などでは、炎症により膵組織が障害されることでほとんどの患者で糖尿病、消化不良を合併する。またインスリン依存型の糖尿病患者の 2-3 割は慢性膵炎に合併した糖尿病であり、これらの患者では消化不良を合併している。そのため適切な量のインスリン投与と共に消化酵素補充療法を行わないと栄養障害のために予後は不良となる。これまで、成人の膵は再生しない臓器と考えられているため、慢性膵炎や

インスリン依存型糖尿病では、膵機能障害は非可逆性で一旦疾患を発症すると根本治療は存在せず、対症療法としての栄養療法や血糖コントロールのみが行われているのが現状である。

最近、膵臓のびまん性腫大を特徴とする自己免疫性膵炎の疾患概念が広く一般に知られるようになってきた。自己免疫性膵炎はその発症に自己免疫的機序が疑われる慢性進行性炎症性疾患であるが、副腎皮質ステロイドホルモン投与により特徴的な膵腫大が改善することから、ステロイドは自己免疫性膵炎に対し有効と考えられ、最近では自己免疫性膵炎と診断されるとほぼ全例にステロイド投与が行われるようになってきた。しかし自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の薬理学的効果は、一部の症例で糖尿病が改善することが明らかとなっている以外はほとんど解明されていないため、薬理学的効果のみならず治療の意義も不明のまま経験的な治療が行われている。ステロイドホルモンは長期に使用すると糖尿病や白内障、骨粗鬆症など合併することがあり、投与量や投与期間の慎重な設定が必要である。

洪 助教らの研究グループでは、ステロイド治療の自己免疫性膵炎に対する薬理学的効果を解明するために、治療前後の膵機能と組織を解析し、以下の研究成果を得た。

## 2、研究成果

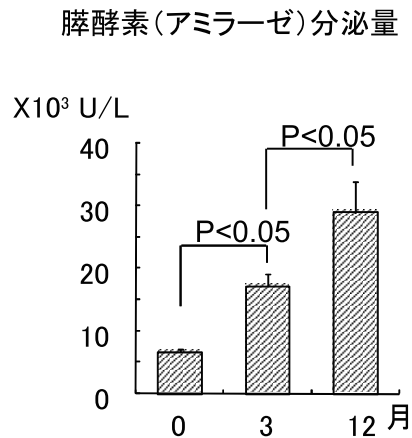
- 自己免疫性膵炎では、慢性膵炎や糖尿病患者などに比べ膵機能が高度に障害されており、食物の消化能力がほとんど無い機能不全状態であることが明らかとなった。また組織学的にも消化酵素分泌を行う細胞(腺房細胞)が、炎症の結果ほとんど消失しており、機能不全の原因は膵組織障害であることが病理学的にも裏付けられた。
- ステロイド治療開始3カ月後に膵機能を評価すると、治療前に比べ消化酵素分泌量は約3倍に回復していた。治療開始1年後には消化酵素分泌機能は約5倍に増加することが明らかとなった。
- 組織学的にも、治療前には炎症のために腺房細胞(消化酵素分泌細胞)は、ほぼ完全に消失していたが、一部の腺房はステロイド治療により完全に再生していた。
- 膵組織再生のメカニズムを解明するために、幹細胞マーカーであるCD133を用いて幹細胞を同定したところ、治療前の膵組織でも一部の膵導管細胞はCD133が陽性であること、治療後の膵組織では再生した腺房の中心にはCD133陽性導管細胞を認めるが、腺房の再生を認めない領域ではCD133陽性前駆細胞を認めないことから、ヒト成人膵でもこれらのCD133陽性膵前駆細胞が膵の臓器再生に関わっていることが、世界で初めて明らかとなった。

## 3、今後の展開

本研究の結果、抗炎症療法により炎症を抑えることで、本来膵に存在する自己組織再生能力を回復させ、臓器再生に結びつけることができることが明らかとなった。現在のところ慢性膵炎や糖尿病に対して

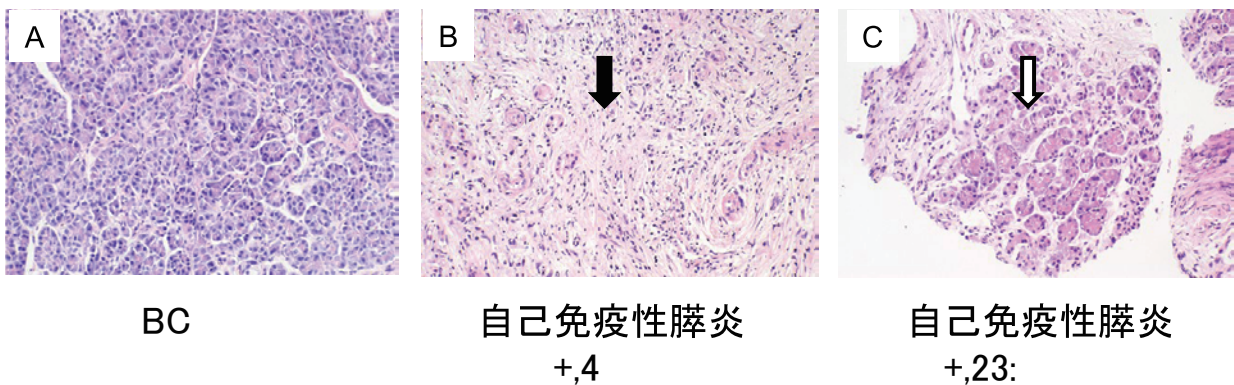
ステロイドなどによる抗炎症療法は試みられていないが、本研究で明らかとなった膵の自己再生能力が、分子レベルで解明されてくれば、慢性膵炎や糖尿病などの膵疾患の機能不全症に対し、現代の医学で行われている対症療法ではなく、機能不全に陥った臓器を再生するという新しい治療法の開発が期待される。

図1 自己免疫性膵炎の膵外分泌機能—ステロイド治療による機能回復



治療開始前(0カ月)に比べ、ステロイド治療開始三カ月後、十二ヶ月後には膵消化酵素分泌機能は回復する

図2 自己免疫性膵炎の膵組織—ステロイド治療による膵再生



- A: 正常膵組織では外分泌腺組織が保たれている。
- B: 治療前の自己免疫性膵炎の膵では外分泌細胞は炎症のためにほとんど消失している(➡)。
- C: ステロイド治療開始後の膵では、膵外分泌細胞が再生している(⇔)