

課題番号 : 28指1204

研究課題名 : 新規発症1型糖尿病に対する膵β細胞破壊阻止を目的とした免疫修飾療法の有効性と安全性に関する臨床試験

主任研究者名 : 中條 大輔

分担研究者名 : 該当なし

キーワード : 1型糖尿病、免疫療法、自己免疫、膵β細胞

研究成果 :

1型糖尿病は、自己免疫による膵β細胞の破壊を主因とした高血糖症候群で、経時的に絶対的インスリン欠乏に陥り、重症例ではインスリン治療によっても重度の高血糖・低血糖の制御、血管合併症の阻止が困難となる。標準治療法はインスリンの注射による補充のみであり、免疫機序による膵β細胞の破壊を防ぐ手段は現存しない。本研究では、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンに(ATG)によるT細胞除去とペグ化G-CSF製剤(PeG-CSF)による制御性T細胞の増加により自己免疫を制御し、膵β細胞の破壊を阻止する免疫修飾療法の有効性と安全性を検証する。本邦未踏の分野であり、1型糖尿病に対する新たな治療概念の提唱に資する研究である。

研究計画書内で定める適格基準を満たし除外基準に抵触しない対象者を、試験治療群と対照群に無作為化割り付けし、試験治療としてはATGを初日と翌日に投与し、ATG投与終了から24時間以内に初回のPeG-CSFを投与する。PeG-CSFは2週間毎に計6回投与し、投薬は終了する。安全性に関しては感染症を含めた有害事象の頻度で評価を行い、有効性に関しては糖代謝指標(HbA1c、GA、CGM所見、インスリン必要量、低血糖頻度)、膵β細胞機能(MMTT、SUIT index)、免疫モニタリング(膵島自己抗体、T細胞フェノタイプ)にて評価を行う。

本試験開始にあたっては、糖尿病内分泌代謝科や各共同研究者、臨床研究センターとの倫理的妥当性や安全性について、長期間に渡る度重なる協議を行い、2016年12月27に倫理委員会の承認を得た。また、本試験に関わる部署(血液内科、感染症センター、膵島移植プロジェクト、薬剤部、臨床研究センター)と具体的なフォローアップ体制を構築した。データ登録についてはJCRACデータセンターにてRedCapシステムを用いた電子登録システムを立ち上げ、モニタリングについては副薬剤部長をチームリーダーとしたモニタリングチームを結成し、手順書およびフォームの作成を行った。

体制構築の後、2017年3月に第1例目の同意取得を行い、症例検討会において適応ありと判断されたため、症例登録・割付けを行った。現在、本症例については経過観察中である。

上記の臨床試験体制構築と症例登録と並行して、本臨床試験中に観察するT細胞フェノタイプや膵島抗原特異的T細胞反応を解析するアッセイ・体制を構築した。具体的には、T細胞サブタイプ(ナイーブ、エフェクター、メモリーT細胞)、制御性T細胞、B細胞の表面抗原を規定し、フローサイトメトリーを用いて定量するアッセイを確立した。また、本試験の対象となる急性発症1型糖尿病の細胞性免疫状態を把握するため、1型糖尿病の各病型(急性発症・劇症・緩徐進行)および健常人において膵島抗原特異的T細胞反応を解析した。その結果、病型によってサイトカイン反応に基づいたT細胞反応が異なることを初めて発見し、2016年11月に開催された第14回1型糖尿病研究会にて報告した。

今後は、本治療に関する広報活動を行うとともに、平成28年度に構築した体制を基盤に症例登録および試験治療を継続して行く予定である。

以上

Subject No. : 28 指-1204

Title : Efficacy and safety of immunomodulation therapy to prevent pancreatic β cell destruction for newly-onset type 1 diabetes

Researcher(s) : Daisuke Chujo, MD, PhD

Key word : Type 1 diabetes, Immunomodulation therapy, Autoimmunity, Pancreatic β cells

Abstract :

Type 1 diabetes (T1D) is a hyperglycemic syndrome caused by insulin deficiency due to autoimmune destruction of pancreatic β cells. In severe cases, the patients experience severe hyper- and hypoglycemia, leading to acute and chronic diabetic complications, despite the intensive insulin therapy. In the present study, we investigate the efficacy and safety of the immunomodulation therapy using anti-thymocyte globulin (ATG) and pegfilgrastim (PeG-CSF) to prevent pancreatic β cell destruction for newly-onset type 1 diabetes in Japan

Study participants who met the inclusion criteria are randomized into drug administration group (DG) and control group (CG). The frequencies of adverse events are evaluated for the safety. Glycemic parameters, pancreatic β cell function, and T cell phenotypes are evaluated for the efficacy.

In FY28, we deeply discussed about ethical issue and safety of this trial with the collaborators, including clinical research center of NCGM. Then, the ethical committee of NCGM finally approved this clinical trial on December, 2016. After we established electric data collection systems, so called RedCap systems, trial monitoring systems, the first case was randomized on March, 2017.

Simultaneously, we established immune-monitoring systems to assess the immunomodulation effects of ATG/PeG-CSF therapy. Using this assay, we found that islet antigen-specific T cell phenotypes were distinct among the three subtypes of type 1 diabetes, acute onset-, slowly progressive-, and fulminant-type 1 diabetes. These results were presented at the 14th Congress of the Japanese Study Group of Type 1 Diabetes. The findings are very important in terms of the selection of study participants.

In FY29, we will continue patient recruitment based on the integrated systems established in FY28.

平成28年度 国際医療研究開発事業【疾病研究分野】

研究課題名

課題番号(28指1204)【(4)年研究(1)年目】

新規発症1型糖尿病に対する膵 β 細胞破壊阻止を目的とした免疫修飾療法の有効性と安全性に関する臨床試験

外部医療機関

院内症例

(発症早期例)

NCGM病院
先進1型糖尿病外来

(同意取得)

- ✓ 20-65歳
- ✓ 急性発症1型
- ✓ INS分泌残存 : F-CPR ≥ 0.3
- ✓ 非盲検(10:10)

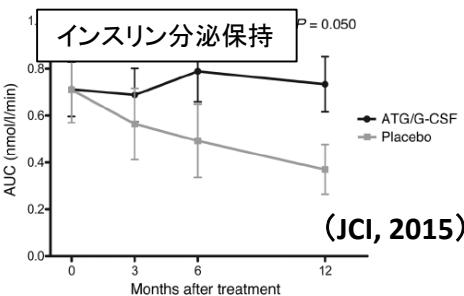
<Protocol>

Low-dose ATG
0.5-1.5 mg/kg



D-0 D-1 → <24h

*ATG : 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
*G-CSF : ペグフィルグラストム



【フォローアップ: 2年間】

糖代謝

HbA1c、GA、MAGE、SD、インスリン必要量、低血糖etc.

β細胞機能

- MMTT(C-peptide AUC)
- SUIT、CPI etc.

免疫モニタリング

- リンパ球subset(CD4, CD8···)
- T cell phenotype ; Treg/Teff etc.



(NCGM研究所内; CLIP-D*)

*CLinical ImmunoPhenotyping core for Diabetes

感染症モニタリング

CMV、EBV、Fungus etc.
DCC・血液内科のback-up

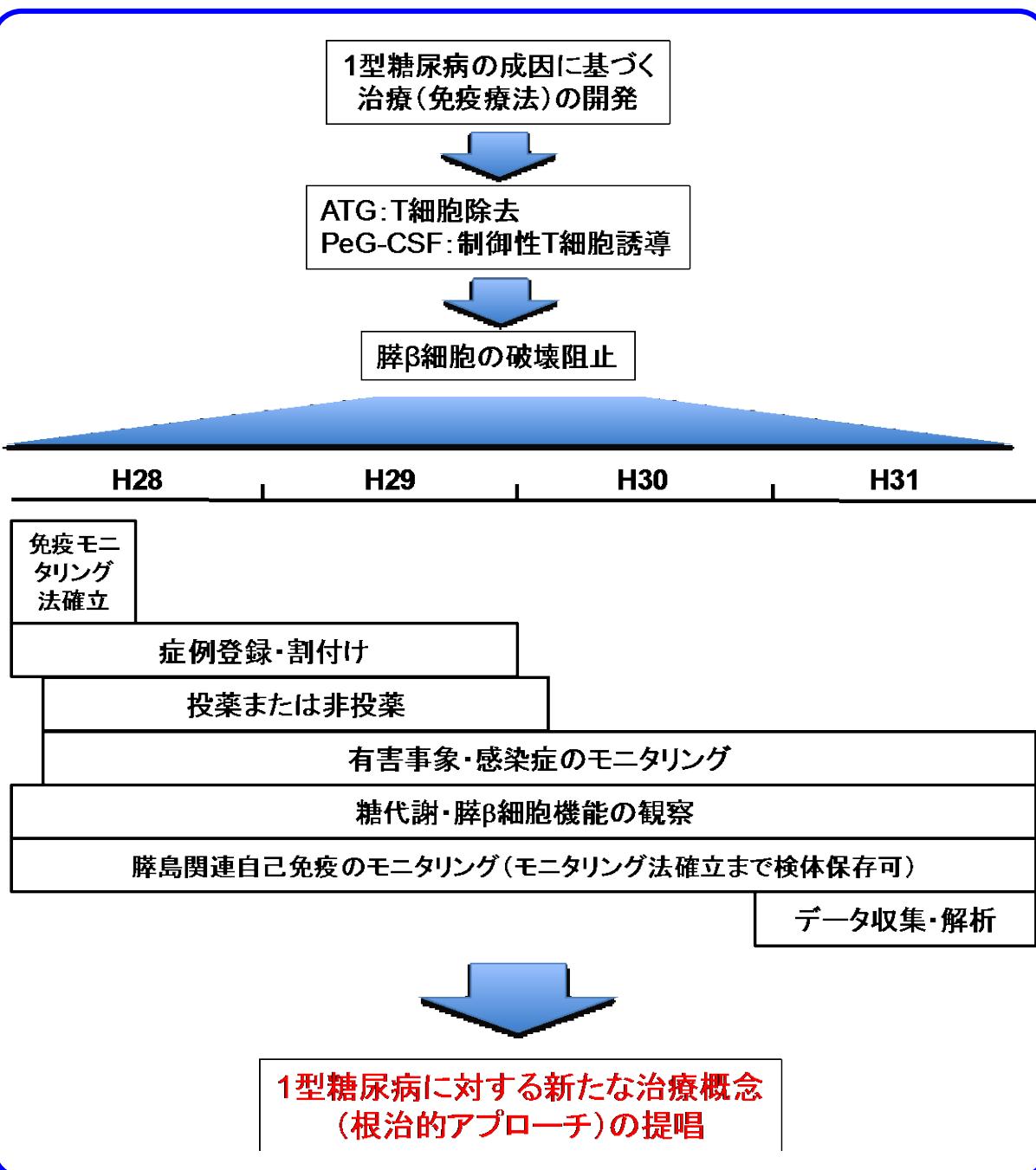
データ管理



JCRAC
データ
センター



【研究のロードマップと進捗状況】



<平成28年度の進捗>

1. 倫理委員会の承認
2. 本試験に関わる部署(血内、感染症科、膵島移植PJ、薬剤部、臨床研究C等)とのフォローアップ体制構築
3. JCRACデータセンターでのデータ登録システム構築 ; RedCapシステム
4. モニタリングチーム結成 ; 手順書・フォーム作成等
5. 免疫モニタリング法確立
→日本人1型糖尿病患者における膵島特異的T細胞フェノタイプについて学会報告
6. 2017年3月に、対象者第1例目を無作為化、観察開始
7. 広報活動 ; ホームページ、市民講座

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 28指1204

研究課題名： 新規発症1型糖尿病に対する膵β細胞破壊阻止を目的とした免疫修飾療法の有効性と安全性に関する臨

主任研究者名： 中條 大輔

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
該当なし				

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
1型糖尿病の各病型間におけるGAD65特異的CD4陽性T細胞反応の比較	中條大輔、川邊秋津、高橋信行、辻本哲郎、堤千春、長谷田文孝、今川彰久、花房俊昭、八木邦公、霜田雅之、植木浩二郎、梶尾裕	第14回1型糖尿病研究会	鳴門	2016年11月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
古くて新しい膵臓の話	中條大輔	奈良糖尿病デー2016	奈良	2016年11月20日

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこ