

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細胞フェノタイプング)、にて評価を行う。

2016年度には、倫理委員会の承認、各関係部署とのフォローアップ体制構築、EDCを用いたデータ登録システムおよびモニタリング体制の構築、免疫モニタリングシステムの構築を行い、第1例目の同意取得を行った。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)および健康人において膵島抗原特異的T細胞反応を解析し、病型によってその反応が異なることを初めて発見した。その結果を、2017年6月に開催された77th American Diabetes Association Scientific Sessionsにて報告し、現在論文執筆中である。

本試験の症例登録状況については、2017年度内に都内外より20名超の参加希望者から連絡を受け、適応となる可能性のある症例については、当院の先進1型糖尿病外来へ紹介いただいた。受診された患者に同意説明、適応判定検査を実施し、症例判定委員会において適応ありと判定された4症例を本試験に登録した。その後、無作為化を行い、試験治療群においては入院の上、ATGおよびPeG-CSFの投与、感染予防や副作用緩和のための支持療法を実施している。これは、本邦初の治療となった。対照群においては、初回の短期検査入院を終えている。両群の患者とも、現在外来通院にて、糖代謝・膵β細胞機能・有害事象の観察を行っており、免疫モニタリングのために定期的に採取した末梢血単核球を凍結保存し、解析を始めている。ATGおよびPeG-CSFの投薬を受けた症例において、Grade-4以上の重篤な有害事象は現時点で報告されず、Grade-3の有害事象としてリンパ球減少症が挙げられた。その他は、発熱、頭痛、嘔気等のGrade-2以下の有害事象のみとなっている。有効性の評価には、52週にわたる膵β細胞機能推移の観察が必要であり、追って報告する。

現在、さらに25名を超える試験参加希望者からメール電話での問い合わせをいただいております。候補者については同意説明および適応判定検査を実施している状況であることから、登録症例数の増加が見込まれる。現段階では症例ごとの慎重な安全性の確認と有効性の評価を進め、並行して登録症例の蓄積を図っていく。

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 (HbA1c, GA, CGM, Insulin requirement, Hypoglycemic events), pancreatic β cell function (MMTT, SUI index), Islet auto-antibodies, and T cell phenotypes are evaluated for the efficacy.

In FY28, This clinical trail obtained the approval of the ethical committee of NCGM. Then, we established electric data collection systems, trial monitoring systems, and immune-monitoring systems.

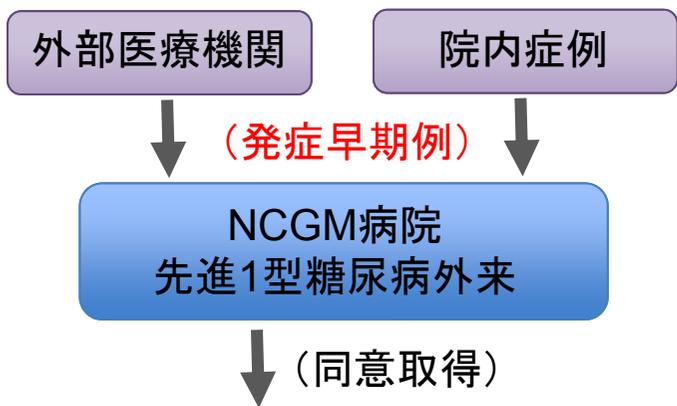
In FY29, through the establishment of immune-monitoring systems, we found that islet antigen-specific T cell phenotypes were distinct among the three subtypes of type 1 diabetes, acute onset-, slowly progressive-, and fulminant-type 1 diabetes. These data were presented at the 77th American Diabetes Association Scientific Sessions in June, 2017 and currently the manuscript is under preparation. The findings are very important in terms of the selection of study participants.

In FY29, more than 20 T1D patients contacted us and we performed several examination for the patients selection. Finally, 4 patients were registered in this trial, and they were randomized into DG and CG. In the first case who received ATG/PeG-CSF therapy, no adverse events (AE) were reported so far. In the case, lymphocytopenia were reported as a Grade-3 AE, and several Grade-2 AE, such as fever, headache, and nausea, were reported. In both groups, DG and CG, the evaluation of glycemic parameters, pancreatic β cell function, and cellular immunity were also initiated and will continue regularly for two years in each case. We will also cautiously investigate the safety of this therapy in each patient throughout the study period.

Currently, another 25 patients are contacting us via phone and e-mail to obtain the information if they are able to register this clinical trial. For those patients, we will continue patient selection, and accumulate the study participants in FY30.

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
-------	---



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

インスリン分泌保持 P=0.050
(JCI, 2015)

<Protocol>

Low-dose ATG	G-CSF
0.5 1.5 mg/kg	3.6 mg/kg
↓ ↓ ↓ 2w ↓ 2w ↓ 2w ↓ 2w ↓ 2w ↓	

D-0 D-1 → <24h

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

【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

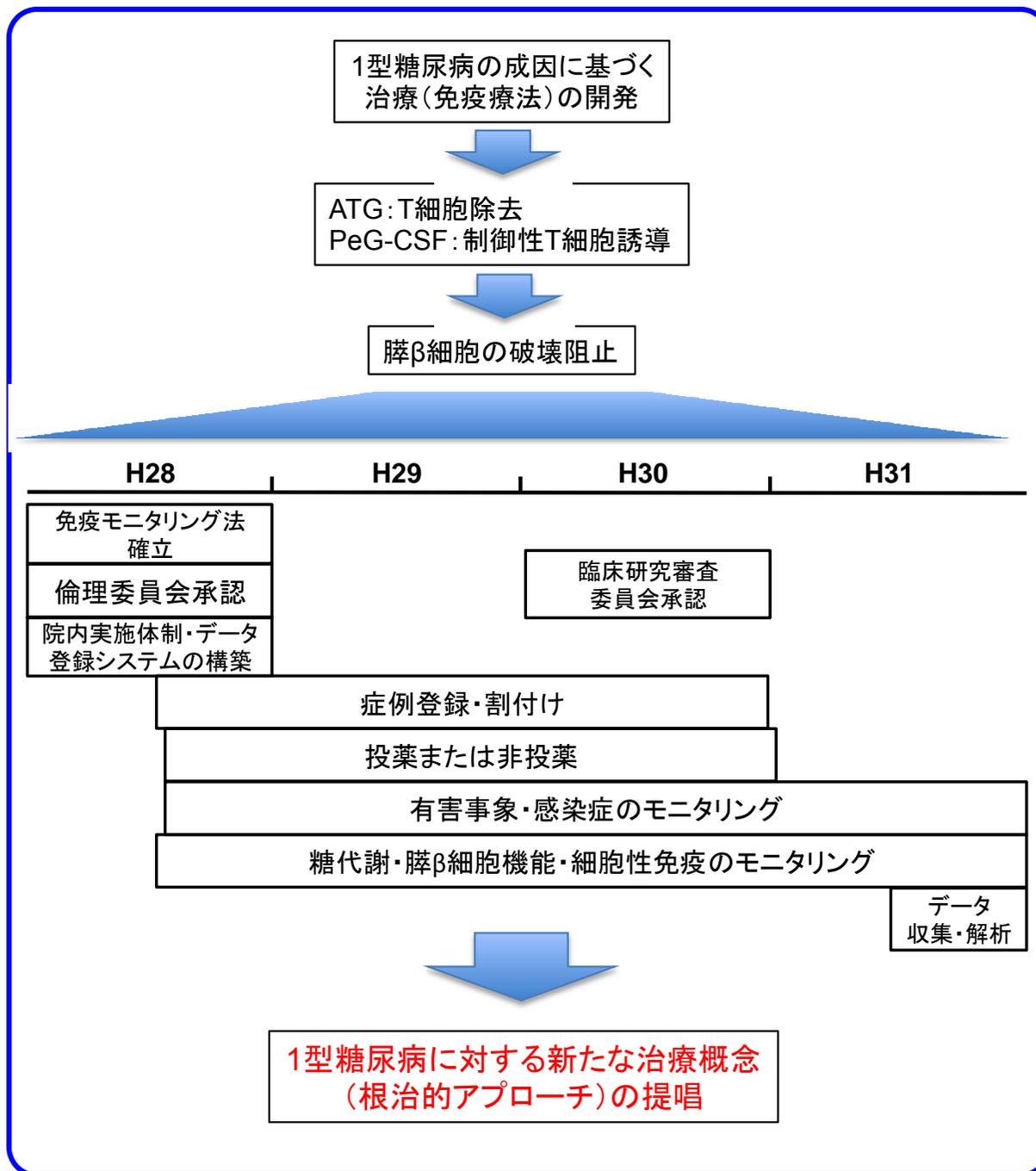
感染症モニタリング
CMV、EBV、Fungus etc.
DCC・血液内科のback-up

データ管理

**JCRAC
データ
センター**



【平成29年度末時点での研究のロードマップと進捗状況】



＜平成29年度の進捗＞

- 対象者の細胞性免疫背景の解析
→1型糖尿病の各病型間で(急性発症・緩徐進行・劇症)細胞性免疫パターンが異なるという新知見をアメリカ糖尿病学会にて発表
- 症例登録
→20名超の希望者から、「適応あり」と判定された4名について
同
意取得・登録
- 上記4名を無作為割付けし、試験治療および観察を開始
→試験治療群において、現時点で重篤な有害事象の報告なし
- 上記4名について、糖代謝・膵β細胞機能・細胞性免疫のモニタリングを継続中
- 広報活動
・ホームページ、講演、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床試験

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
Distinct Phenotypes of GAD65-specific CD4+ T Cells among the Three Subtypes of Type 1 Diabetes in Japan	Chujo D, Kawabe A, Takahashi N, Tsujimoto T, Tsutsumi C, Haseda F, Imagawa A, Hanafusa T, Yagi K, Shimoda M, Ueki K, Kajio H	The 77th American Diabetes Association Scientific Sessions	San Diego, CA, USA	Jun, 2017

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
1型糖尿病治療の新しい話題	中條大輔	あゆみの会/成育医療センター糖尿病サマーキャンプ	山梨県北杜市	2017年8月18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と