

# 演題：1型糖尿病 うまくいくこと いかぬこと

所属：宇都木医院

氏名：宇都木敏浩先生

第79回全国臨床糖尿病医会学術集会 日時：2025年4月6日（日） 会場：第一ホテル両国5F 北斎

群馬で開業。83人の1型の方が受診。CSIIは11人。血糖測定は、リブレ2が42人、G7が4人、SAPが2人、SMBGが28人。

開業前に経験した印象深い方を紹介します。30代発症の女性。当初ガラス注射器を煮沸し、1日1回動物製インスリン注射。県内で初めてインスリン治療で妊娠、出産。血糖は不安定でしたが、インスリン50年賞受賞。その後数年して長寿を全うされました。

当院の症例。1例目は60代男性。CSII導入で受診。低血糖は中国製アプリで確認。2例目は30代女性、不安定な血糖もSAPで改善。3例目は40代男性。フルマラソン2時間43分31秒は国内1型ランキング1位。世界5位。昨年、100kマラソンで総合3位。4例目は50代女性。20代で無自覚性低血糖あり血糖認識トレーニングで克服。現在リブレ2を使用。

5例目の男性は高校時代に運動部顧問の先生が変わり運動出来ないと指示。理不尽と思い手紙を書き、無事復帰。6例目の男性は高校入学を契機にCSII。夏服になりCSIIを自己中断。両親を含め数時間話し合い最終的に一日一回注射を承諾。秋になりCSIIを再開。

共通の課題として経済面、皮膚トラブル、外見上の問題や警告音がうるさい、などがありました。患者さんを取り巻く状況は、身体面、心理面、人間関係、医療者の力量など様々であり、全て順調に行くのは難しいものです。

後半は30年前のカナダ留学時代から。カルガリ大学に神戸大から永田正男先生、大阪市大から川村智行先生が留学され、両先生から研究のイロハを教わり動物舎の危機など苦楽を共にしました。

研究テーマはNODマウスの膵島に浸潤したリンパ球の解析。1個の細胞から育てるクローン細胞を扱いました。永田先生から防御的なCD4+クローンを譲り受け、

膵島移植の再発予防に有効か検討。失敗続きでしたが「HOPE」と名付けたマウスから成功。ヒトへの応用にはHLAの一致など困難ですが、論文発表後に地元新聞社から取材があり、一面にボスのYoon先生（韓国出身で1型の膵臓からコクサッキーウイルスを発見）が掲載。

帰国前に永田・川村両先生からCD8+クローンを託されました。名はNY8.3。このクローンが抗原特異的にβ細胞を壊すことをインビボで証明。その後、近畿大学から今村稔先生が合流。自己抗原同定のためT細胞受容体（TCR）はスペイン出身のSantamaria先生が解析。もし複数個体からのTCRが似ていれば自己抗原の種類は絞られ、抗原による減感作療法やTCRに対するモノクローナル抗体のような治療法へ繋がります。結果、抗原認識部位は類似。論文はJoslinの教科書14版に引用され、文献覧に自分の名前が掲載。

抗原同定は失敗し帰国。その後、NY8.3TCRトランスジェニックマウスが確立。そのマウスは米国ジャクソンラボで維持。国内外で研究利用されていると最近知り、感無量でした。

ついにNY8.3の抗原が同定。しかしインスリンやGADに無関係で、他施設の抗原と全く違いました。するとHLAが個々に違うヒトの自己抗原は無数となり、この研究の先はないと諦観。20数年たち、昨年長崎の阿比留先生からMHCで提示される抗原にはハイブリッドペプチドがあると拝聴。もしβ細胞抗原がハイブリッドなら様々な組み合わせが可能、TCRの種類も複数で納得。胸腺で「負の選択」を逃れる免疫寛容はなくてよい。その仮説が実証されれば自己免疫疾患としての1型の疾患概念が変わる可能性がでてきます。

いつの日か成因の理解が進み、本質に迫る治療法が確立されることを願い講演を終えます。

1

2

第79回臨床糖尿病医会学術集会 R7年4月6日

## 「1型糖尿病うまくいくこと いかぬこと」

医療法人緑流会  
宇都木医院  
宇都木敏浩

### 今日のお話し

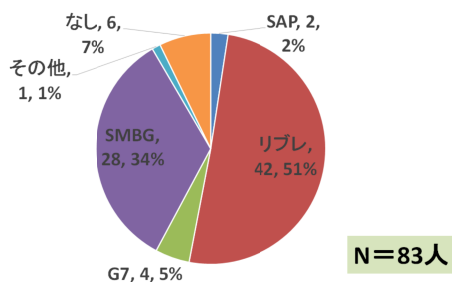
1. 当院の1型糖尿病診療
2. 臨床でうまくいくこと  
いかぬこと
3. 研究でうまくいくこと  
いかぬこと

医療法人：緑流会  
宇都木医院

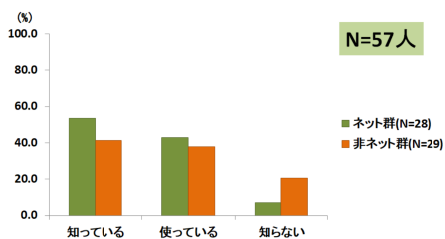


20年でガスタンの交換

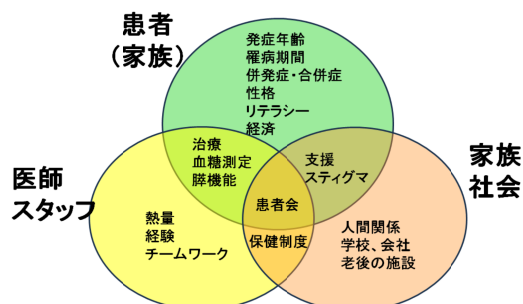
1型のかたの血糖測定法(2024)



持続血糖測定法(リブレ、G6、ガーディアンコネクト)について

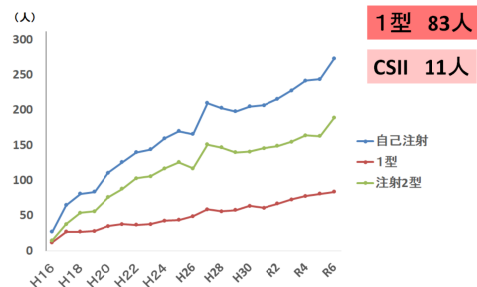


1型糖尿病診療を取り巻く状況



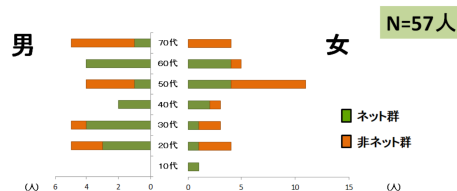
すべて良好であることは難しく、人生で変化する  
演者作成

当院の自己注射患者さんの人数(1型と2型)



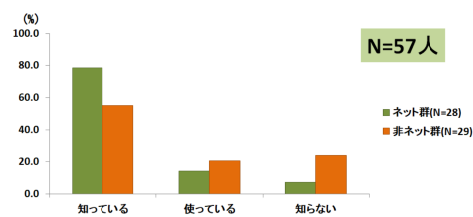
インターネットの使用有無による  
医療情報に関する調査

第22回日本先進糖尿病治療・  
1型糖尿病研究会(R5.11.4)



ネット群 28人(男15人、女13人):年齢 46.7±14.9歳  
非ネット群 29人(男10人、女19人):年齢 50.4±18.5歳

インスリンポンプ治療について



うまくいくケース

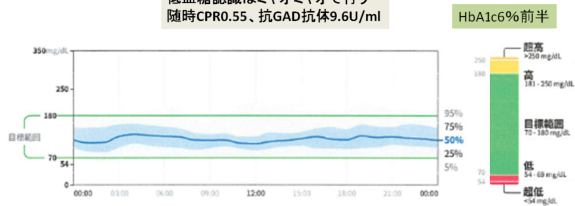
- ・治療内容の問題
- ・個人の問題
- ・家族・周囲の環境
- ・医療者との関係
- ・人生のイベント
- ...

最終的にバランスが良い



## ケース1:血糖マネジメントの良い方

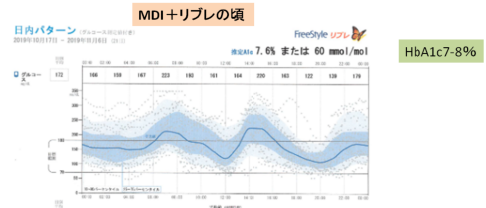
60代、男性、薬剤師  
37歳発症。MDI(7.5-5.8単位)  
R2年にCSII導入目的で当院受診。  
CSII: 770G→780G  
血糖測定: リブレ→リブレ2  
低血糖認識はミャオミャオで行う  
随時CPR0.55、抗GAD抗体9.6U/ml



しっかりしている。やる気がある。  
医療情報のリテラシーが高い。

## ケース2 :SAPで血糖マネジメントが改善

30代、女性、劇症、会社員  
30歳発症。MDI (9.5-3.5-1.5-13単位)  
R4年にCSII、SAP導入。  
CSII: 770G→780G  
血糖測定: リブレ→SAP  
低血糖認識は現在HCL、オートで行う  
随時CPR0.1未満、抗GAD抗体陰性



## SAP導入後



しっかりしている。やる気がある。  
医療情報のリテラシーが高い。

### ケース3:血糖マネジメントを超越？

40代、男性、会社員  
34歳発症。MDI(7-5-5-8単位)  
血糖測定:リブレ⇒リブレ2  
低血糖認識はリブレ2で行う  
CPR0.3ng/ml、抗GAD抗体78.3U/ml



フルマラソン2時間43分31秒。1型でランキング日本1位、世界5位。2024諏訪湖100kウルトラマラソンで総合3位

(写真は本人の承諾を得てアップ)

## ケース4 無自覚性低血糖の対策

30代、女性、会社員  
6歳発症。MDI(9.5-3.5-1.5-13単位)  
1996年に無自覚性低血糖で事故  
血糖測定:グルテスト  
随時CPR0.1未満、抗GAD抗体陽性  
血糖値が4.0前後でも無自覚  
網膜症、腎症はない



1998年ころから血糖認識トレーニング導入

## 血糖認識トレーニングのテキスト

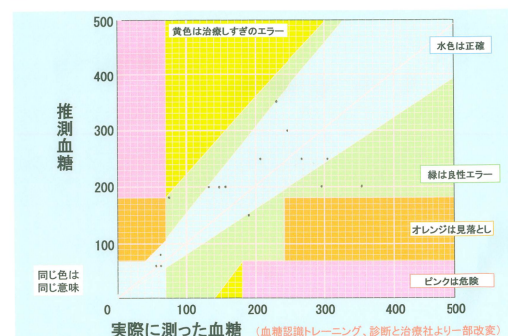


診断と治療社  
著者：Daniel J.Cox ら  
監訳：谷口 洋  
翻訳：北岡治子  
206 ページ

[illegible]

(血糖認識トレーニング、診断と治療社より一部改変)

## 実際の例



## ケース4

血糖認識トレーニング後、救急搬送されるような重症低血糖はなくなった。



現在、リブレ2使用  
血糖認識トレーニングは卒業？

## うまくいかないケース

- ・治療内容の問題
- ・個人の問題
- ・家族・周囲の環境
- ・医療者との関係
- ・人生のイベント
- ...

問題点が重なることも続くことも

## ケース5:学校でも、職場でも

20代、男性、会社員

15歳

15歳発症。MDI(7-5-5-8単位)  
ケートシスで近医入院。大学病院小児科転院

16歳

高校入学に際し当院紹介。  
尿中CPR21μg/日、抗GAD抗体6.7U/ml  
MDI,SMBG(当初一日7回、スケールでQ)

17歳

運動が得意。高校に入って続けていた。2年時にキャプテンに選出。  
しかし、顧問が変わり、運動禁止。

顧問に手紙を書く。これまで重症低血糖なく自己管理できていたこと。  
注射も血糖測定も自己管理できることを説明。運動再開できた。

19歳

卒後、入職するも長続きせず、転々とする。

20歳

パートナーができたこともきっかけとなり  
CSII+SAPを希望され導入。しかし、経済的な理由でSAPは中止。  
SMBGも不定期となる。

20代前半

仕事内容が屋外での肉体労働となる。外国人労働者が多く心配なためSMBGの道具もCSIIの交換用具も持参しない。  
職場で告知しない。

24歳

猛暑で熱中症。嘔気嘔吐あり。隣の職場から車で  
当院近くのショッピングセンターまで連れてきてもらった。  
そこから2kmほど歩いて受診。

DKA、脱水あるものの入院希望せず外来で点滴にて改善。



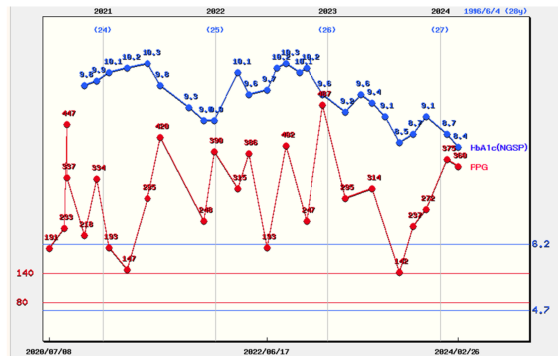
CSII続けるものの血糖測定はしない



28歳

昨年、首都圏にパートナーと1子と引っ越し。

## ケース5の血糖変動



## ケース6

病気を受け入れられなかった

20代、男性、大学生

13歳

13歳発症。DKAで地元の総合病院小児科入院。  
MDIしかし改善し、インスリンフリーとなる。  
ロコミ?で親と当院受診。HbA1c6.1%  
161cm、59kg、BMI 22.8  
既往症:なし、合併症なし、中学校では野球部  
ハネムーンの可能性ありと説明して、そのままインスリンフリー

14歳

口喝、多飲あり高血糖認め  
インスリン再開。MDI、SMBG

昼打つのは嫌。部活は休部。HbA1c8-9%

15歳~

16歳

地元進学高校に入学  
MDIからCSII希望。導入  
SMBGはプレジジョン

ハネムーンの  
説明と理解が  
不十分だった

16歳

6月夏服になってCSIIを自己中断。  
口喝、多飲あり高血糖認め来院。  
HbA1c9.9%、随時血糖427、尿ケトン4+

両親と来院。母と入室。実は数日前からCSIIはずしてインスリンを  
打っていないと。理由は、嫌になったとのこと。

まず本人だけから希望や言いたいことを聞く。学校でみんなに  
知られたくない。保健室やトイレでの注射も嫌。血糖測定も嫌。

次に母からの話を聞く。 次に父からの話を聞く。

両親と3人一緒に話を聞くも、本人と父親で口論。静かなにらみ合いもあり  
話がまとまらない時間が過ぎていく。

最終的に1日1回の運動型インスリンと注射前のSMBGをすることになる。

秋になり、CSIIをすることになる。

夕方6時前に本人から電話あり  
プロ野球観戦で父と東京に行っている。ホテルでポンプのインスリン  
補填をしようとしたらシリンジが不具合があって補填できないとのこと。  
替えの注射器もない。

ホテルの近くに「J」大学病院があるので、救急外来でインスリン  
(超速効型と遅効型)を1本ずつ処方してもらおうとする。  
当直の糖尿病担当医師に電話して了解してもらう。

後日来院、無事野球観戦はできたとのこと。  
以後、CSIIしていても出かけるときなどペン型インスリンを  
持参するようすすめる



その後は卒業までCSII+SMBG(のちリブレ)にて外来通院。  
親子の間柄も改善。首都圏の大学に入学。

## 1. 経済面

- ・SAP⇒CSII+リブレ  
⇒CSII+SMBG  
⇒CSIIのみ  
⇒MDI+SMBG
- ・CSII+リブレ⇒MDI+リブレ
- ・MDI+リブレ⇒MDI+SMBG

## 3. 外見と機能

- ・半袖だと見えるのが嫌
- ・プールや入浴場で見られ  
るのがいや
- ・服装が制限される
- ・着替えるときに引かかる
- ・仕事でぶつかる

## 研究でうまくいくこと いかぬこと

主にカナダ・カルガリー大学  
での仕事(1991-1995)

1型の動物モデル  
NODマウスを用いて

## ポンプ・CGMなど治療面の問題

1. 経済面
2. 皮膚トラブル
3. 外見
4. その他

## 2. 皮膚トラブル

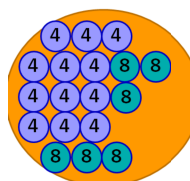
- ・かぶれ(CSII,SAP,リブレなど)



## 4. そのほか

- ・つながれている感じでイヤ
- ・肌についているのがイヤ
- ・ポンプ(またはリブレ)で十分
- ・もういいかな
- ・ポンプのために仕事する
- ・アラート、アラームがうるさい

膵島に侵入したTリンパ球の役割



膵島β細胞を壊す細胞

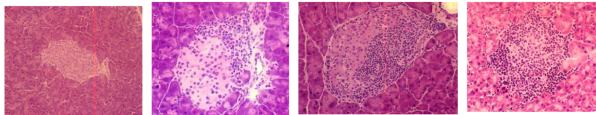
膵島β細胞を守る細胞

上記を手伝う細胞

なにもしない細胞

## 1 型糖尿病の膵島炎の進行（動物モデル;NODマウス）

～ 5 週齢      ～ 1 0 週齢      ～ 1 4 週齢      ～ 2 0 週齢



正常

軽度

中等度

重度

膵島へのリンパ球浸潤

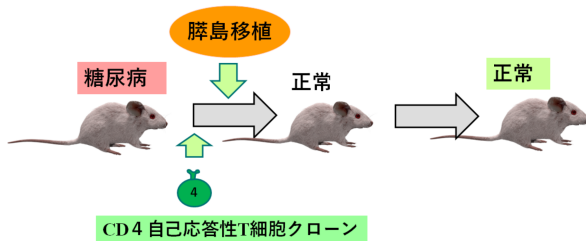
インスリン分泌低下

糖尿病

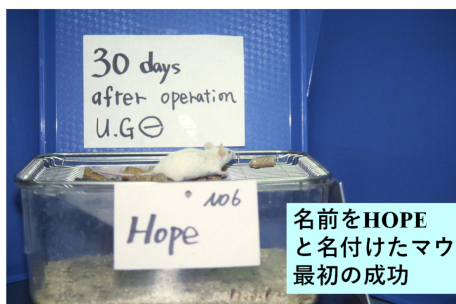
防御系のCD4+Tリンパ球は、  
膵島移植後の再発を防げるか？

Utsugi T. Transplantation 1994;57:1799

膵島移植後に自己応答性T細胞クローンを  
注入したマウスでは糖尿病が予防できるか。

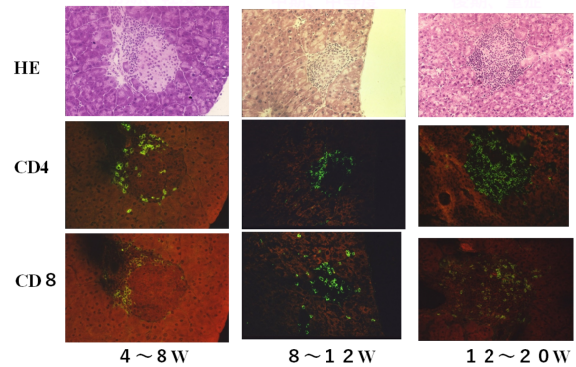


最初に成功したマウス（個々に名前あり）



名前をHOPE  
と名付けたマウスが  
最初の成功

## 膵島炎の進行とリンパ球の存在（NODマウス）



HE

CD4

CD8

4～8 W

8～12 W

12～20 W

自己免疫型の一型糖尿病では、膵島移植後に  
糖尿病を再発する。



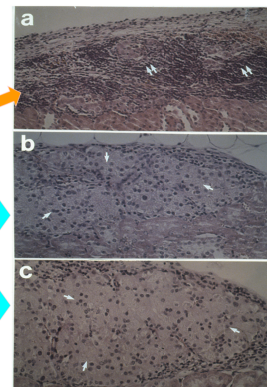
ちなみに1匹の糖尿病マウス  
を救うのに3-4匹のマウスが犠牲

ボスからのテーマでないため  
当初は「ナンセンス」と  
辛辣な言葉も受けた。

膵島移植後の腎臓  
皮膜下の組織

リンパ球の浸潤

移植後の  
膵島組織は  
きれいに  
保たれている



コントロールマウス  
糖尿病再発

自己応答性細胞  
糖尿病未再発  
移植後14日

自己応答性細胞  
糖尿病未再発  
移植後50日

Utsugi T. Transplantation 1994;57:1799



### 基礎研究を臨床に応用するまでの問題

移植後の再発は予防可能であった。

しかし臨床応用には遠い道のりがあった。

- 1) 自己応答細胞の準備の困難さ、
- 2) 移植を受けるヒトと脾臓を提供するヒト、防御細胞を提供するヒトのMHCの一致が必要。天文学的困難さ。



しかし、論文発表の後

地元の新聞社Calgary Herald誌から取材を受けた。

しかし、アラスカ帰りの汚い姿で顔は掲載されずボスのみ



しかし

ボスからは、研究者としての自立的活動を許可。

シニアリサーチアソシエイトに昇格

自由に山にも登れる。仕事をサボって登山してもOK。

カナダ市民権も得られる？



地元の新聞  
Calgary Herald紙の  
取材を受けて  
一面に掲載されたボス



ブレイクスルーにより  
日々のインスリン注射  
から糖尿病を自由にする  
かもしれない

### アラスカ、北極圏までの8000 kmの旅

海に流れ込む氷河を背景に



### 研究サボって山登り？



### 脾臓β細胞を壊す細胞の研究

永田正男先生（神戸大学）と  
川村智行先生（大阪市大）  
からCTLクローンを引き継いだ。

代表：NY8.3 CD8+  
Tリンパ球クローン

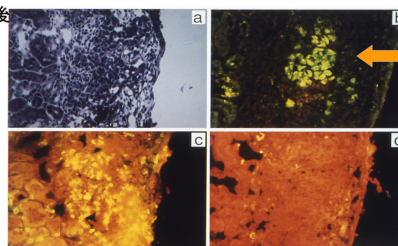
### リンパ球が脾臓β細胞を壊すなら 抗原特異的か非特異的か



リンパ球クローンでないと  
わからない。しかし当時  
CD8+リンパ球クローンは  
世界で2カ所。

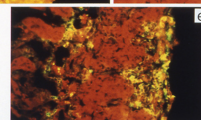
### 脾臓移植を用いてCD8+T細胞 による脾臓β細胞破壊機序の解析

移植2日後  
の脾臓



移入前に  
蛍光色素  
でそめた  
細胞障害性  
Tリンパ球

|     |      |
|-----|------|
| HE  | CFSE |
| CD8 | Mac  |
| CD4 |      |



細胞障害性Tリンパ  
球が直接、脾臓に  
入って破壊するこ  
とを証明（世界初）

Utsugi T, et al, Diabetes1996;45:1121

CD8リンパ球が膵β細胞を壊すのは抗原特異的でMHC拘束性。予想通りCD8リンパ球は現場で壊すことをインビボで証明。

もしTCRと自己抗原が単一であれば、それらに対するモノクローナル抗体や抗原に対する減感作療法などが可能になるかもしれない。

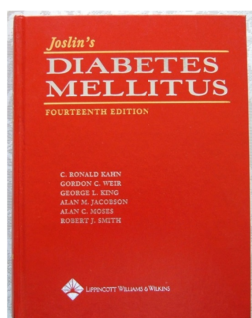
糖尿病を誘発するCD8+Tリンパ球クローンのT細胞レセプターの解析

| CLONE    | VA-α2A      | VA | HA    | CA           | VB-β2       | VB   | BDH-β2  | JB        |
|----------|-------------|----|-------|--------------|-------------|------|---------|-----------|
| CD83     |             |    |       |              |             |      |         |           |
| HY13.4   | Va2-Ja33    | CA | AEVAK | YEVVF..      | VB8.3-JB2.1 | CASS | DEKOR   | ANQFF..   |
| HY12.3   | Va4-Ja45B   | CA | LLLRK | SGGNYELTF..  | VB11-JB2.1  | CASS | LOTQD   | YARQFF..  |
| CD83     |             |    |       |              |             |      |         |           |
| HY17.2   | Va11.1-Ja34 | CA | HRD   | SGGSAKLTFF.. | VB8.1-JB2.4 | CASS | D       | AGNTLYF.. |
| HY18.2   | Va11.1-Ja34 | CA | HRD   | SGGSAKLTFF.. | VB8.1-JB2.4 | CASS | D       | AGNTLYF.. |
| HY18.3   | Va11.1-Ja34 | CA | HRD   | SGGSAKLTFF.. | VB8.1-JB2.4 | CASS | D       | AGNTLYF.. |
| CD83     |             |    |       |              |             |      |         |           |
| CHY16.7  | Va10-Ja20B  | CP | Q1N   | F..          | VB9-JB2.4   | CASS | ZDRIVEK | TLVFF..   |
| CHY16.5  | Va10-Ja20B  | CP | Q1N   | F..          | VB9-JB2.4   | CASS | ZDRIVEK | TLVFF..   |
| CHY16.9  | Va10-Ja20B  | CP | Q1N   | F..          | VB9-JB2.4   | CASS | ZDRIVEK | TLVFF..   |
| CHY16.13 | Va10-Ja20B  | CP | Q1N   | F..          | VB9-JB2.4   | CASS | ZDRIVEK | TLVFF..   |
| CHY16.3  | Va10-Ja20B  | CP | Q1N   | F..          | VB5.2-JB1.5 | CASS | RSQNSQ  | APLFF..   |
| CHY16.8  | Va10-Ja20B  | CP | Q1N   | F..          | VB5.2-JB1.5 | CASS | RSQNSQ  | APLFF..   |
| CHY16.10 | Va10-Ja20B  | CP | Q1N   | F..          | VB5.2-JB1.5 | CASS | RSQNSQ  | APLFF..   |
| CHY16.11 | Va10-Ja20B  | CP | Q1N   | F..          | VB5.2-JB1.5 | CASS | RSQNSQ  | APLFF..   |

抗原認識部位が（化学的にも）類似したアミノ酸配列であることが判明

(Santamaria P, Utsumi T et al, J Immunol 1995;154:2494)

ジョスリンの教科書での記載

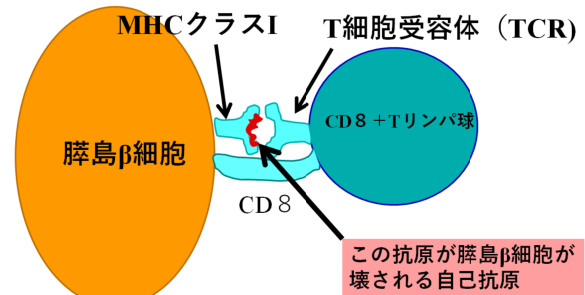


教科書の1行への貢献への思いは重い

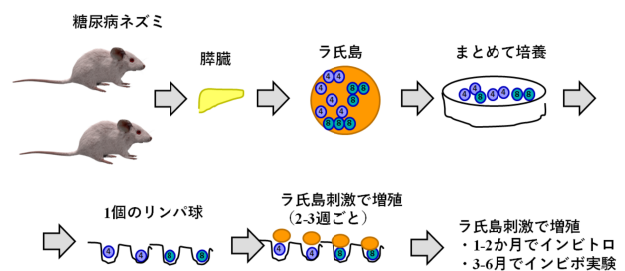
285. Adjuvant-induced diabetes mellitus in the NOD mouse. J Autoimmun 2000;14:231-2.  
 286. Wegmann DR, Norbury-Glaser M, Daniel D. I. predominant component of islet infiltrates in p. Immunol 1994;24:1853-1857.  
 287. Anderson B, Park BJ, Verduguer J, et al. Prev. against one peptide/MHC complex in autoimmune Sci U S A 1999;96:9311-9316.  
 288. Santamaria P, Utsumi T, Park BJ et al. Beta-cell-nobese diabetic mice use highly homologous CD83 sequences. J Immunol 1995;154:2494-2503.  
 289. DiLorenzo TP, Graser RT, Ono T, et al. Major class I-restricted T cells are required for all but development in nonobese diabetic mice and use alpha chain gene rearrangement. Proc Natl. 12538-12543.  
 290. Lieberman SM, Evans AM, Hsu R, et al. Identifi

## TCRの遺伝子解析

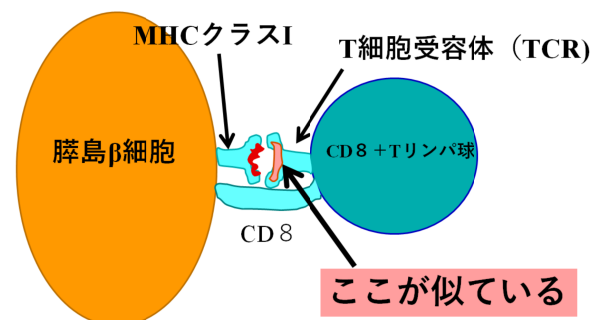
膵島β細胞障害性T細胞のレセプターは特殊なレセプター？それがわかれば自己抗原がわかる。



## 複数の糖尿病発症NODマウスからCD8 + Tリンパ球クローンを探し育てる



膵島β細胞障害性T細胞のレセプターに結合する自己抗原の候補がしぼられるはず



次の作業仮説

1型糖尿病の自己抗原は見つかるのか？

CD8 + Tリンパ球クローンを用いる実験では、  
 1回に計算上 $10^{10}$ 個のβ細胞が必要。  
 1個の膵島には1000個のβ細胞。  
 1匹のマウスから100~400の膵島が取れる  
 （顕微鏡をみながら、ピペットで無菌的に拾う）  
 したがって10万匹のマウスが必要。これは無理。

そこで、培養細胞のMIN細胞を用いた実験を試みる。  
 $10^{10}$ 個のβ細胞を集めるには大量培養して数ヶ月かかる。  
 当初の実験は失敗。

その研究過程で帰国、1995年6月

その後、自己抗原を同定するプロジェクトは失敗続き。

一方、NY8.3CD8+Tリンパ球のTCRトランスジェニックマウスが作成。



米国のジャクソンラボラトリーで継代され世界で使用可能な状態。

自己抗原を探す研究は臨床応用という面では限界がある。



研究の場から離れていたものの、だめなのかともんもんとしていました。

自己免疫による1型糖尿病の成因の本態は

膵β細胞の自己抗原が主因ではなく、それを認識して壊すTリンパ球（ポリクローナルでよい）の出現（胸腺での正の選択）と膵島に侵入（ホーミング）して、さらに壊す方向にシフトする免疫システムの状態。

\* 骨髄？と胸腺？の状況は未解明

偶然か？必然か？

（演者仮説）



何度も撮影に失敗したカナダのオーロラ

CTLクローンの認識する抗原は見つかった

CD8+Tリンパ球クローンNY8.3は IGRP206-214 およびミモトープペプチド NRP-V7(KYNKANVFL)を認識。インスリンともGADとも関係ないペプチド。  
B.Anderson P.Santamaria PNAS 1999;96:9311-9316



その後他の施設のCD8リンパ球のTCRと認識するペプチドはそれぞれ異なる。もちろんCD4リンパ球が認識する抗原も異なる



遺伝的に相同なNODマウスでもコロニーによって自己抗原が異なるならHLAが異なるヒト1型では自己抗原は多様すぎる。

Hybrid Peptideという考え方

阿比留先生  
1型糖尿病研究会  
(2024富山)



自己抗原（ペプチド）は全く同じでなくてもMHCに提示された段階で似ていれば自己応答性T細胞（ここではCD8+リンパ球、CTL）に認識され、破壊される可能性がある。TCRレセプターの種類も類似配列のペプチドを認識できれば多少の多様性は許容。  
\* β細胞抗原が自己抗原でなく、ハイブリッド非自己抗原でよいならそれを認識するCTLは胸腺で除去されない。

カナダでのマス釣り



釣れぬ日もあれば釣れる日もある