

『膵臓細胞再生の現状と今後』

日時：平成20年3月5日(水)13:30~16:45

場所：臨床研究情報センター 2F 研修室

(13時27分 開会)

○田中 急遽、皆様にお声をかけて、これは私の今後期待している人たちに声をかけた、そういうふうにご理解いただいて、無理をきいていただいてありがとうございました。

実は、今回、後で詳しくごあいさついただく西川先生が進めている知的クラスターという大きな事業の中で、今度松山先生、南先生たちの仕事がここに位置づけられたものですから、これを機会にぜひこういう若手に来ていただいて、今後どうなるんだということをお話していただく。私、今厚生省の研究班で移植と再生の国際比較、これは現状と将来ということをテーマにいただいているものですから、膵島細胞移植と再生を多分大きく我が国がリードしていかねばいけないだろうということで、この国際比較というテーマの一つとして取り上げていただきたい、こういうことになりました。

それでは、西川先生。

○西川 ちょっと途中で出ないかので。

松本先生、ご無沙汰しております。

残念ながら、多くの方がせっかく今日集まっていたのに、またいつかは離れていかなければならないという現状にあって、せっかく田中先生も神戸に来ておられるのに、日本で力強くしっかりとこういう問題をやっていけることが、今はできないですが、しかし僕が先端医療振興財団の研究所にインボルブし始めてから、最初は、やはりもう既にあるものがあってそれをサポートするだけということだったんですが、幸い、田中先生の手もあってドラマチックに変えていけるというきっかけの元年ですね、今年が。

幸いなことに、松山先生、南先生とでぜひ今後の公募の第一号として、こういうエリア、すなわち最終エンドは、やはりつくった細胞で膵島移植をやっていただく。それより前に、実際には、私たちのリーディングプロジェクトをやったときに、やはり同じ理由で臨床の谷口先生にお願いしていますが、まだできたという話は聞かないと言われておりますので、そういうものをぜひこの日本から出していただきたい。

今は、確かに松山先生と南先生の研究は、小さなスケールでお手伝いできるという程度かもしれないと思いますが、しかし、実際目に見えて何かができたら頑張って動いて、田中先生の新しい病院も頑張ってつくりたいと思っていますから、そういう意味でぜひ、皆さんが協力していただいて、まだ小さいですけども、サポートしていただけるとありがたいなと思っています。

一つだけ、僕自身経験を申し上げると、大学にいるときには、田中先生も同じことだと思えるんですけども、余り直接市民の人とか、幾ら外来でやっておられても、直接何か社会の荒波にさらされるということはないんですが、しかし、自治体の何かアクティビティというのは、即社会の荒波でして、逆に、しかし直結していろんなことが頼めるので、田中先生も僕もすぐに頭に血がのぼる方ですから、もう明日からやめたとするたら、ひょっとしたら聞いてもらえることもあるかもしれへんで、二人が頑張ってサポートしますので、ぜひよろしくお願ひしたいと思っています。

本当に、今日こういうアクティブなメンバーをやはり集められるのも田中先生のお陰だと思っていますし、逆に、またむちゃくちゃうるさいことを言わへんというのも、また田中先生のええとこやから、ぜひここからいいものを出してください。よろしくお願ひします。

○田中 ありがとうございました。

先ほど話しました2年後ぐらいにつくろうという病院のコンポーネントですが、この膵島のプロジェクトもやがては必ずここに入ってきていただきたいもので、日本か

らむしろ大きく国際拠点の方向へ行く方がいいと思いますので、ぜひ今日は、ようやく歩み始めたという話から始めていただいて結構ですので、ぜひみんなで力を合わせて、このメンバーを中心にここをぜひ臨床まで持っていきたいという意欲ですので、どうぞよろしく願いいたします。

自由にこのメンバーですので、もうお互い顔も知っていますので、現状どうだと、これからこういうところが足りない、こういうところをやはり国としても応援せんといけないぞというようなことも含めて、まず最初にイントロダクションで松本先生、よろしく願いいたします。

○松本 本日は、このような機会を与えていただきまして、本当にありがとうございました。

西川先生のお話と田中先生のお話からこの会の趣旨がわかって、今日はざっくりばらんにどういったことが問題でどういったことをしていったらいいかという私の考えを含めて述べさせていただきたいと思います。

タイトルが「膵島細胞再生の現状と今後」ということなんですけれども、大上段に構えるのではなくて、私は何を、今何を目指しているかというようなところをお話したいと思います。

最初のスライドは、糖尿病が世界的に問題だということで、よく講演のときに使わせてもらうスライドなんですけれども、WHOが糖尿病というのは、世界的なエビデミックディゼーズということに気づいて、去年ぐらいから、世界糖尿病デーを11月14日にしたというくらいに、世界的に糖尿病は問題である、糖尿病は、人類の5%の死亡の原因であると言っております。世界的にも糖尿病というのを何とかしようという機運がありまして、それで私が所属するベイラーでも、今度糖尿病の研究センターまで持っていこうというじゃないか、膵島移植から発信できればなと思います。

糖尿病に関しては、従来Diabetes can not be cured、糖尿病は治らない病気だ、でもコントロールできる病気だよと、我々は学生のころから習うんですけれども、これは疑問、本当に治らないのであろうか。もう一つ、本当にコントロールできるのであろうかと。

私は、どちらもある意味正しいんですけども、ある意味間違っていると考えております。それで一つ、糖尿病は本当に治らないかというところが、膵島移植でその可能性があるというのが魅力だと感じています。

膵島移植のポテンシャル、可能性なんですけれども、膵島移植というのは、1型糖尿病、特にインスリン分泌が枯渇した患者さんに膵島を補うことによって血糖値を安定させる、非常に有効な治療であることがわかっております。それで糖尿病自身、アメリカでは2000万人の患者さんがいるんですけれども、そのうち100万人が1型糖尿病でして、1型糖尿病というのは、アメリカでは比較的ポピュラーな病気です、普通の人知っている病気です、普通の人知り合いに1型糖尿病がいるというような病気で、より日本より関心が高い病気でもあります。

もちろん2型糖尿病の方がアメリカでも圧倒的に多いんですけども、1型糖尿病が大変だなというのは、アメリカではよく認識されておりまして、日本でだと1型糖尿病というと、かなり特殊なイメージを受けるんですけれども、アメリカは、むしろ非常に重症でしかも子供が発症する病気、国全体で何とかした方がいいんじゃないかというような認識があります。

糖尿病で、よく合併症の問題があるという、コンプリケーション、これはよく三大合併症が言われているんですけれども、それ以外に死に直結する合併症として、heart diseaseの原因であるということもよく言われておりますし、透析、そして大人の全盲になる可能性、そして下肢の切断の主な原因であるということもわかっています。

アメリカでよくお金の話が出てくるんですけれども、糖尿病の治療がアメリカで使

っているお金が90ビリオンドル、テキサス州だけでも9.3ビリオンドルということ
でかなり大きな圧迫をしていて、今のままの現状の糖尿病治療で財政破綻するとい
うような切り口からも糖尿病を何とかしようという機運が非常に高まっています。

最後にメカニカルで言えば、今のところ機械による血糖コントロールというのが、
いろいろいいものが開発されて、インスリン製剤、あるいはインスリンポンプが開発
されているんですけども、アメリカの認識では、機械だけではやはりこういったパ
ーフェクトなコントロールができないというような認識でして、日本でも機械による
人工膵島で血糖値を感知してインスリンを出すような機械を開発しているところがあ
るんですけども、なかなか現実的に細胞移植にまさるものはない。これがアメリカ
の認識でもあります。

膵島もここにいらっしゃる先生はよくご存じですけども、膵島自身に血糖値をは
かるセンサー、グルコースセンサーがあって、今の膵島の部分がインスリンを完璧な
タイミングで出すために血糖値が正常に維持できて、これが一生働くということで、
インスリン分泌が枯渇するタイプの糖尿病の方に対してですと、その膵島を補うと
いうのが非常に治癒してしまうのに近い形が得られるわけです。

これはまた膵島移植のよくあるシェーマで、ここにいらっしゃる方は皆さんよくご
存じですけども、提供いただいた膵臓から膵島細胞を分離して肝臓の門脈、現在は
肝臓の門脈が使われているんですけども、ここに点滴の要領で移植する、それで肝
臓の中で膵島が生着しまして、肝臓の血管と膵島の血管網が混合することによって生
着する。こういった仕組みになっております。

これは皆さんよく出てくるエドモントプロトコルで、ジェーム・シャピロが200
0年に発表したもので、7人の患者さんに膵島移植を複数回行って、免疫抑制剤から
スフェロイドを抜くことによって1年後のインスリン離脱が100%得られたりとか、
ここが最近の膵島移植の臨床の原点になっています。

この原点といいますのが、これはエドモントプロトコルの後、マイアミ大学とミネ
ソタ大学、3大学で118人の患者さんに同じプロトコルをやった結果、確かに1年
後の成績は80%ぐらいのインスリン離脱率を得られたと、しかしながら5年がたつ
と、これはまだエヌが少ない段階で、現在でも10%、5年後にインスリン離脱率と
いうことを言われておまして、長期のインスリン離脱率がなかなか得られないと。
特に、2年ぐらいたつとインスリン離脱の方は半分以下ぐらいになってしまうとい
うことで、膵島移植をインスリン離脱を目的とした治療としては、まだまだ改善の余地
があるということがわかります。

これで、膵島移植は非常に絶望的な治療なのかということ、逆に膵島が生着すること
によって、C-ペプチドを測定してあげると、5年たっても80%ぐらいの患者さん
がまだ膵島からC-ペプチドを出しているということで、確かにインスリンが要らな
いレベルを維持するのは難しいんですけども、膵島が機能するというのは、比較的
長期に続くと。しかも、この緑のラインは、膵島が生着してインスリンが要らない患
者さんのヘモグロビンA_{1c}の値、ブルーのラインは、膵島の機能が落ちてきてインス
リンの補助が要るんですけども、膵島がまだ生着しているラインでして、これでわ
かることは、膵島が生着していればインスリンの補助があってもヘモグロビンA_{1c}が
比較的良好な値が得られると。

現在アメリカでは、膵島移植後の一つの目的として、ヘモグロビンA_{1c}が7を切っ
ていて、しかも無自覚性低血糖や重症低血糖がないことというのが膵島移植の一つの
エンドポイントになっておまして、もともとエドモントプロトコルが始まったとき
は、インスリン離脱というのが非常にクローズアップされたんですけども、5年後
の成績が出てきて、現実問題、膵島移植のメリットというのは、比較的長期にわたる
血糖値のコントロールで、しかも低血糖の発作がないと。こういったところが、臨床
の膵島移植のメリットでして、現在カナダでは、特にアルバータ州では、このエンド

ポイントをもとに公的な資金で膵島移植が、いわゆる標準治療となっておりまして、アメリカでも現在ここを目指した膵島移植の標準治療化を目指しています。それでインスリン離脱というのは、次の世代の目標でありまして、1型の糖尿病の患者さんで血糖の不安定な方で低血糖に特に困っている患者さんを長期に血糖値を何とか血糖のいい状態を維持しようというのが一つの目的になっています。

今まとめますと、膵島移植というのは、低血糖の発作なく、血糖がよい値が比較的得らえると、これが一つのエドモントプロトコルの現在の欧米での解釈なんですけれども、ここで皆さん、大きな疑問点がありまして、これで十分なのかという疑問なんです。

なぜこういう疑問点が出てきたかという、エドモントプロトコルが世界的にもてはやされたのが、やはりインスリン離脱ということで、インスリン離脱イコール1型糖尿病からほぼ解放されるんじゃないかという大きな患者さんの期待があったと。ところがふたを開けるとこういう結果になったということで、患者さんが実際ここでどう考えているんだろうというのが大きな課題でして、それで患者さんに実際にこのエドモントプロトコルの膵島移植がどういった位置づけにあるのかということをお我々の施設も含めていろんなアンケート調査をやってみました。

それで、一つ私がベイラーに移ったときに書かれたのは、まず何がしたいかということで、臨床的な膵島移植でベストな施設をつくると、そしてそれは本当に患者さんが望む膵島移植で、現在の膵島移植の実力をもって患者さんが本当に満足できる膵島移植をつくろうじゃないかということを提唱しました。これはベイラー大学病院というのがハーバードとかと違って、ハーバードはすごく基礎研究が強いんですけども、ここの施設の大きな特徴は、基礎研究とかは、確かにそれほど強くないんですけども、すべての研究がクリニカルに向いておりまして、いわゆる代々トランスレーショナルリサーチをやっていると。これはなぜかという、もともとキリスト教から発しておりまして、キリスト教が母体にあって、困っている人を助ける。その延長で病院ができて、その後研究ができた。すべての研究が患者さんに向かって研究するという方針で一貫して行われておりまして、今いろんな基礎研究もされているんですけども、研究をプロポーズするときに、そのエンドポイントがちゃんと患者さんにつながるのかということをお必ず聞かれるという、非常に私にとってこの目標を提示しやすい施設であります。

実際に、これをどうしたらいいかということで、アイレットのレシピエントのコーディネーターの方に膵島移植を受ける方、あるいは受けた後の方に、非常にコミュニケーションをとっていただいて、現在膵島移植に患者さんが何を望むかという調査をしました。今の段階で多くの患者さんが一番望んでいることは、インスリン離脱では、実はなくて、長期の血糖のコントロールである。患者さんもよく情報を知っておりまして、インスリン離脱が膵島移植では続かないということは、百も承知で、それでも受けたいというところは、長期の血糖のコントロール。

もう一つ、実は課題がありまして、膵島移植を受けましてある時期いいんですけども、機能がどんと落ちてくると。インスリン離脱にはこだわらないかわりに、悪くなるスピードを少しでも遅くして、少しでも長くいい状態を維持したい。こういう希望が一番多いということで、ここをまず最初のターゲットにして、ベイラーでの膵島移植の研究を始めようと考えました。

○興津 インスリンの、自分で注射するのは嫌だという部分はないわけですか。

○松本 それは私は非常に思ったんですね。ところが、一つは、針がすごく細くなっております、インスリン注射自体余りこだわらない方が大半なんです。それとアメリカでは吸入型インスリンが既にFDAに承認されて、皆使うのかなと思うと、だれも嫌がって使わない。大量のインスリンを口から吸うぐらいなら細い針で打った方がよっぽど楽だということで、実際吸入型のインスリンの開発も販売もほぼギブ

アップしているということで、インスリン注射に関しては、針が細くなったということで、患者さんの抵抗はかなり減っていると。むしろ血糖値をはかる方を何とかしてほしいという要望の方が多いんですね。

ここで、血糖値の良好な状態を長期に続けるには何がいいかということで、十分の膵島量が維持できていれば、長期に血糖値が安定するのではないかと。ここで重要なのは、膵島の量がどれくらい生着しているか、モニターすることが大事ではないかということで、これは今、アメリカやヨーロッパでも、非常にアイレットの画像等が重要視されておって、いろんな研究をされているんですけども、一つ、私が京都にいるとき、糖尿病内科の山田先生が開発された SUIITO index といって、C-ペプチドと空腹時血糖から膵島がどれくらい生着しているかということがおおよそわかるという index、これを応用して患者さんのフォローアップができるのではないかと考えました。

この SUIITO index というのは、膵島移植をした後、移植する前はC-ペプチド皆さんゼロなんですけれども、血糖値が上がるに従いましてC-ペプチドが上がると。これは1度目の膵島移植の後の血糖値とC-ペプチドの変化なんですけれども、最初の1回目後の傾きはこれくらい、これは実際ベイラーの患者さんのデータなんですけれども、2回目の膵島移植をした後、血糖値の上昇に比べてC-ペプチドの値がよく上がると。実は、この角度が生着している機能膵島数と比例するのではないかとということで、健康ボランティアの方の採血の結果、C-ペプチドと血糖値から63を引いたものの割合に1,500倍すると大体生着した膵島数がわかるとといった SUIITO index というものを開発しました。

これは実際に、既にパブリッシュしたデータなんですけれども、これは京都大学で興津先生と一緒にやったデータなんですけれども、カルチャーをした後の1回の移植というのは2なんですけれども、SUIITO index が非常に、移植後最初の1カ月の平均値なんですけれども、カルチャーをした膵島を2回移植すると12%くらい、健康人と比べて12%くらいの膵島が生着していると。それで、フレッシュを1回、これは3例行っているんですけども、平均して大体同じくらいでして、SUIITO index が10を超えてくると、大体健康人の10%以上、あるいはインスリンの必要量が大体半分以下くらいになります。

それで、三つ目は新鮮膵島を2回移植した患者さん、これは1例の患者さんで膵島インデックスが30近く上がってインスリン離脱を達成することができたと。カルチャーの2回移植の後、新鮮膵島移植を追加した後、やはり26.7くらいになって、インスリンの離脱を一度到達できていると。生体の膵島移植でも SUIITO index が40くらいで、一度インスリンの離脱が到達できているということです。

SUIITO index が26を超えることがインスリン離脱に関連している。これは最近アルバータ大学と共同研究して SUIITO index を調べていただいたんですけども、彼らのデータでいきますと、SUIITO index が26を切るとインスリン離脱できないと。ところが SUIITO index が26を超えても、例えばインスリンに抵抗性があったり、いろんな患者さんがあったり、インスリンを使うことでむしろ膵島の生着を伸ばしたいとかいう思惑もありまして、これは逆にインタープリートされていて、26を切るとインスリン離脱できないので、一時的にインスリン離脱することが長期成績につながると考えていて、26行かない場合は、追加移植が要るんじゃないかと逆の使い方ができています。

これは、大まかなシェーマなんですけれども、膵島移植後、膵島の生着率がどのようなカーブを描くかと、これが大体平均的な膵島移植後の患者さんのデータだと、私自身考えているんですけども、インスリン離脱した患者さんでも大体 SUIITO index の30から40と、健康人に比べて3割から4割の膵島しかない。そのために徐々に減って行って、1年くらいするとやはりインスリンを打った方がよくなって、だんだ

んインスリンが必要になってきて、しかしながら、ゼロにはなかなかならない。こういった状況です。

これを長期にインスリン離脱に近い状態にするためには、単純に最初の膵島の生着率を5割から6割にしてあげると同じようなカーブを描くのであれば、比較的長期にいい状況が得られると。5年たっても過半数の方がインスリン離脱のような状態で維持できるのではないかと考えました。

次に、5年で十分かと言いますと、多くの患者さんは5年後にまた心配になるんじゃないかということで、じゃ5年後をどうしたらいいかと。一つはさらに SUITO index を60から70に初期に上げてあげることと、これをいわゆるワンドナーで可能にしてあげると、5年、6年後、膵島移植というのは、再移植が比較的容易にできるということとして、ここの時点でまた移植してあげれば、また長期にインスリン離脱が得られるのではないかと。

今のところ、2回、3回でもこのぐらいの値で落ちてくるのを1回でこれぐらいに上げて、2回目の移植でこのぐらいやってあげると、10年ぐらいいい状態ができるのではないかと、単純な計算なんですけれども、これが今私が考えているコンセプトです。

実際に、このプロジェクトをどうすれば本当に実現できるのかということで、大きく三つのステップに分けて研究を続けています。

一つは、膵島分離方法の改善によりまして、今世界的にも膵島の分離法というのは、必ずしも最適化されておりませんで、アメリカでも膵島分離の半分以下しか移植ができていないという現実と、平均して人間の膵臓、100万個くらい膵島があるのに、なかなか平均して半分も採れていないということで、まだまだ膵島の分離技術の改良の余地があるということが一つあります。

二つ目としまして、移植した膵島が半分以上が移植した直後に死んでしまっているということがわかっておりまして、ここの移植した膵島を一つでも多く生着してあげると、肝臓につなげるにはどうしたらいいか、ここの研究が一つ大事でして、例として Islet friendly drugs、これは特に膵島移植を行った直後の炎症反応が起こるでありますとか、いろんなサイトカインが発生する。その辺を解析して、例えばサイトカインで悪玉のものが見つかれば、そこの抗体を使ってあげるとか、ここで移植した直後の膵島の生着率を上げる、ここが一つ研究のテーマになっております。

三つ目の課題としまして、膵島の再生に適した免疫抑制剤を開発しよう。現在、アメリカでもやはりエドモントプロトコルの免疫抑制剤を利用しておりまして、ラパマイシンとプログラムの組み合わせなんですけれども、ラパマイシンは強力な細胞分裂抑制効果があるということはよく知れておりまして、ラパマイシンを最小限にして、細胞分裂を抑える効果が少ないものを開発できないかと。究極的には、免疫学、特に私のいるベイラーの施設で免疫学チームで細胞制御性の dendritic cell と細胞制御性の T 細胞の応用という研究が比較的、まだ初期の段階なんですけれども、少しずつ始められておりまして、この三つの工夫を行うことによりまして、初期の膵島の生着率を大幅に上げることができる、できるだけ長期にいい状態が得られるようにと考えております。

これは京都のころからよく使ったスライドで膵島分離法の改良なんですけれども、膵臓の摘出、膵臓保存、膵島の分離法、純化方法で移植です。我々、膵島の分離のここの研究もやっているんですけれども、実際に膵島分離法をかえて、それを新しく臨床応用しようとする、アメリカでは FDA の承認が要ということで、結構厄介でして、それで私が約1年ぐらいかけて、いろんな、これは実際に FDA に認めてもらえそうなのところ、少しずつ改良を加えて先月、ちょうど FDA に申請しまして、ちょうど今で1カ月たって、1カ月間過ぎると、その間 FDA からクレームがないと自然承認になりますので、ちょうど私が日本に行っている間に承認されるようにター

ゲットをねらって、ここの膵島分離法のプロトコルを今FDAに出しているところです。

もう一つは、膵臓の摘出方法として、特に膵管の保存ということを入れているとして、ここは実はFDAの管轄外として、ここは実際すぐに臨床応用できているということとして、ここは膵管保護というところは、既にもう実際にベイラーで臨床応用しております。

これは、実際に文献的に膵島を分離した数パーサス移植した数として、これは欧米エドモンド、マイアミ、ミネソタで大体50%以下の移植率がないのか、京都での心停止ドナーの移植率が8割ぐらいあったということで、技術革新も大事だというスライドなんですけれども。

私がベイラーに移ってから実際に自分たちで膵臓の摘出を行って、膵管保護をやって、実際に自分たちの膵島分離を行って今移植しているんですけれども、我々が参加する前に、ベイラー大学病院というのがマイアミ大学と組んでおりまして、膵臓をベイラーのチームが摘出してマイアミ大学に膵臓を送って膵臓分離していただいたと、このころの膵島移植の成功率がやはり13例膵臓を送って5例しか移植できていない。この後に膵島分離のセンターをベイラー自身でつくったんですけれども、そのときもやはりなかなか移植率が上がらなかったんですけれども、自分たちで膵管保護をやって、実際分離すると、5例分離して5例とも今のところ移植できているということで、膵臓を自分たちで摘出してすぐに膵管保護をするということでインパクトの大きさがわかると思います。

これは、実際に我々の手で行った1例目の患者さんとして血糖値の変化として、2回の膵島移植で、今のところ半年以上インスリン離脱が得られております。

これは同じ患者さんのSUITO indexなんですけれども、1度の移植で十数パーセントで、現在この患者さんのSUITO indexは50を超える、平均して50ぐらいのSUITO indexの推移が示されておりまして一つはアメリカでの脳死ドナー、あるいは白人の膵島というのがインスリン分泌能が高いのではないかと印象を持っておりまして、同じような数を移植しても膵島インデックスが比較的高い値が得られるというのがわかってきました。

これは、実際にリモートセンターでの膵島移植と自分たちの移植した膵島での膵島インデックスの比較なんですけれども、このリモートセンターの欠点は、この当時は、膵臓をマイアミに輸送する、二層法で輸送していたんですけれども、分離してまた膵臓を送り返してもらい、このプロセスの間に、どうも膵臓の機能が弱っているんじゃないかと。やはり自分たちのセンターですぐに移植するのが非常にいいのではないかとということです。

これは、実際にプロキュラメントをかえただけで容易に膵島の数量が上がったんですけれども、現在FDAに申請しているプロトコルでは、さらに平均して60万から70万の膵島が採れているということで、このプロトコルがFDAに承認されるのを非常に期待して待っているというのが現状として、この膵臓をいい状態で移植してあげれば初期の膵島インデックスは50を超えることは可能ではないかというふうに考えています。

これは、非常に膵島の生着率機能が上がると、長期にいい状態が得られる。これで患者さんがある程度満足してくれるんじゃないかと。しかしながら、この後に待っているのが、やはりドナー不足の問題があると。アメリカでは、年間7,000ぐらいの脳死ドナーがあるんですけれども、例えば現在腎臓移植ですと、脳死ドナーの腎臓移植で生体移植の方が多く、成績が上がると移植を受けたい患者さんがふえるということとして、膵島移植の場合、今現在のドナー不足では、アメリカは決してないんですけれども、成績が上がるにつれて、1型糖尿病の患者さん100万人いらっしゃるんで、ドナー不足が見えてくるだろうということで、この将来のドナー不足に対応しな

いといけないだろう。一つは、アメリカでマージナルドナーを利用できるんじゃないかと。

これは日本でも心停止ドナーの提供を生かしたものです。これは実際に解析したんですけれども、アメリカではなかなか膵島分離の成功率が低いんですけれども、京都では心停止ドナーからでもかなりの成功率があるということで、実際これはアメリカで脳死ドナーがどれぐらい膵臓に使われているかというグラフなんですけれども、臨床に使われているのが2割以下であるということで、8割ぐらいの膵臓が実際使われていないんですね。というのが、膵臓の臓器移植というのは、膵臓自身合併症を起こしてしまうと、致命的なことも起こり得るということで、非常に慎重にベストの膵臓しか使わないと。

脳死の方であっても8割ぐらいの膵臓は利用されていないという現状がありまして、テキサスでも同じような傾向がありまして、年間、テキサス、我々の範囲で500例ぐらい年間ドナーが出るんですけれども、そのうちの半分ぐらいのドナーのチャートレールをしたんですけれども、やはり8割ぐらいは使われておらず、実際の膵臓移植は1割ぐらいしか使われていないという現状がありまして、この8割をどれぐらい使われるのかということで、ドナーのチャートを調べました。

それでこの真っ黒のところは、糖尿病であったり感染症があったり、ソーシャルな理由、入れ墨をしているとか、そういうので必ず使えないところなんですけれども、白のところ、ノーリーズン、これはなぜ使わないのか、使わなかった理由はないとか、脳死の段階で血糖が上がった、こういった理由だけでも使わなかったり、比較的使えるものがあるんじゃないかと。それで、日本の基準をあてはめてみますと、65歳まで認めると、それで比較的高血糖が認められると。心停止のエピソードも認めると、アメリカではクレアチニンとトランスアミナーゼが上昇したら、臨床膵島移植から除外しているんですけれども、肝臓、腎臓関係ないだろうと。これだけ除外してあげると46%、半分ぐらいは使えないと言われていた膵臓からでも十分膵島移植に使えるんじゃないかということで、テキサス州でも、年間80例ぐらいは十分できる。そして40人ぐらいは移植できるんじゃないかというデータを提示しました。

このデータをベイラーに提示すると、実際膵島分離の施設が一つしかないのに、年間80も分離できないだろうということになりまして、では、二つつくろうということになりまして、今ダラスに膵島分離の施設があるんですけれども、私自身、フォートワースのベイラー・リサーチ・インスティテュート・ウエストというのをフォートワースにつくって、ここの所長になって、ここのセンターを仕切ったらどうかということになりまして、現在その青写真を書いているところでして、お金集めをしてこの4月から着工しようということで、今一生懸命お金集めをしているところでして、二つのセルプロをつくってここですれば、年間80ぐらい膵島分離できるんじゃないかということで進めております。

生体膵島移植は、京都大学で実施されたものですけれども、アメリカでも非常に高い関心がありまして、今のところ脳死ドナーが、アイレットに関しては豊富にあるんですけれども、1型糖尿病の患者さんの多さ、そして将来的には、インスリン分泌が低下したタイプの2型にも応用できるということで、将来的なドナー不足を見据えた生体膵島移植というものをアメリカでも考慮する必要があるだろうと。特に、腎移植、肝移植等は、アメリカでなかなか生体に踏み切らなかったんですけれども、いったん生体が始まると、腎移植では、既に脳死ドナー移植よりも数が多いということで、生体膵島移植も視野に入れようじゃないかということがあります。

これは、実際に京都で行われた生体移植の結果です。

ベータ細胞の再生で、これもベイラーで幾つか行っておりまして、今のベイラーの方向性として、臨床に近い研究にかなり力が入るので、ベータ細胞の再生というのが比較的ほかの例えばハーバード等に比べると、それほど方向性として基礎に強いもの

ではないんですけれども、どれが逆に臨床に近いものかといったような観点ですております。

ベータ細胞再生といいますと、膵クレアティック、膵管由来の再生である、あるいはメンゼンキマルのプロジェニターで、これは次にお示しするのは野口先生のお仕事なんですけれども、野口先生自身がされたのは、まず膵クレアティックstemセルを見つけようと。ダクトからこういったベータ細胞になるstemセルがあるんじゃないかという発想でネズミで実験しております。これは大阪大学でも同じような実験に成功していると聞いておりますけれども、ネズミの膵臓から膵管、ノンアイレットセルを集めて、これをカルチャーしてシングルクローニングをするということで、これで培養した写真です。

これで初期はなかなかインスリンのメッセージが出てこなかったんですけれども、カルチャーの段階でGNP1アナログを使ってあげると、結構インスリンのメッセージが出てきたということで、これはマウスの膵クレアティックstemセルの樹立ということで、野口先生が最近パブリッシュしたもののなんですけれども、これはどんどん数もふえていくし、複数の細胞に実は、分化するそうなんですけれども、ネズミの膵管細胞からの膵クレアティックstemセルのセルラインを樹立したということが、野口先生の最近の業績ですて、これと同じ手法、同じやり方でヒトのstemセルができないかという研究を今一生懸命やっているんですけれども、このようにベータ細胞にかかわることなんですけれども、今まで十数回やっているんですけれども、なかなか苦戦しておりますて、プロトコルを23つくったんですけれども、今のところ一つもあのような細胞ができていないんですね。それでマウスのプロトコルをそのままヒトにあてはめても、なかなか同じようなstemセルが得られないということで、一つ苦労している点であります。

もう一つおもしろいチームがありまして、UltraSound-Targeted Microbubble Destruction Projectという、これはもともと循環器内科の先生が造影剤のかわりにマイクロバブルを血管内にやって、心臓の動きを写すというものなんですけれども、そのときに超音波を当てるとバブルがはじけるという現象がありまして、これは造影剤効果的には見えなくなるので、非常に副作用なんですけれども、おもしろい発想で、これをはじけたバブル、ここのバブルに遺伝子をくっつけてあげると、この遺伝子がどうなるのかという研究をしているんです。これは非常におもしろい研究ですて、実際に彼は、マイクロバブルの上にベータ細胞の再生ジーンをくっつけて、これを静脈注射して膵臓にエコーを当てて、膵臓に遺伝子を導入することに成功しておりますて、膵臓にスペシフィックに超音波を当てると、これは免疫染色でインスリン染色、グルカゴン染色となっているんですけれども、実際にインスリン染色陽性の細胞が膵臓内に生まれるということで、これは何が特徴かと言いますと、臓器を特異的に超音波を当てたところに遺伝子を放り込めるといふことで、現在これは小動物の実験なんですけれども、大動物の実験の準備をしているところです。

もう一つ、我々実際の再生ということで臨床に使っているのがBYETTA、Exendin-4です。これはアメリカでは、既に2型糖尿病の患者さんの治療薬として使われておりますて、我々どういった使い方をしてるかと言いますと、膵島移植をして1回インスリン離脱して、インスリン再開のときにGLP-1 analogを打ってあげると。そうするとインスリンを打たなくて済むという効果がありまして、これは本当にベータ細胞を再生しているとか、あるいは食欲を落としているだけなのか、あるいはインスリン離脱を促しているのか、メカニズムはわからないんですけれども、このBYETTA、Exenatide、GLP-1 analogの一つの効果として、いわゆる膵島の再生を促していく効果があるということをおっしゃっておりまして、実際我々も使っております。

それで、これはギラモンスターの唾液腺から抽出したものであります。これはBYETTAです。

実際に2007年のトランスプランテーションに既にパブリッシュされておりまして、膵島移植前のインスリン量から膵島移植をして減って、エクセナチドを打つとさらに減るといふことで、この効果は大体マイアミ等でも見られておりまして、膵島移植をプラスアルファする効果として、GLP-1 analog、これは再生にきいている、少なくとも少しはきいていると多くの方が信じています。

これは今ベイラー大学でどういった膵島移植のプロジェクトがあるかという鳥観図なんですけれども、まず我々の非常に大きな移植のプログラムがありまして、特に肝臓移植では年間200例ぐらいの脳死ドナーの肝臓移植を行っておりまして、クリントマン先生、マーロン先生を中心にやっております、非常に肝臓移植の症例が多いといふことで、いろんな免疫抑制剤のプロトコルがよく治験があるといふことで、その中で膵島移植に適したプロトコルをよくセッションいただいています。

もう一つの大きな免疫学、特にジャック・ベンショーという人は dendritic cell、樹状細胞の第一人者として、膵臓移植との免疫関与のプロトコルを一緒につくろうじゃないかという話がありまして、第一段階としまして、免疫モニタリングと、膵島移植前後で実際に免疫学的にどういふ変化をしているのか、サイトカインの分析とDNA分析をしようというプロジェクトがありまして、このダミアン・チャウザベル、この方が、マイクロアレイのスペシャリストとして、現在プロトコルをちょうど書いていて、今申請しているところで、膵島移植前後でどういった遺伝子が実際にダイナミックに動いているかという解析をしようといふことです。

もう一つは、再生の領域として、マイクロバブルのポール・グレイバーン先生と野口先生、ここは再生のブロックでやっております、この糖尿病のいわゆる GLP-1 analog、糖尿病の先生方に使っているんですけども、こういったものの組み合わせで膵島移植を支えようといふことで、もう一つは、患者さんのサティスファクションといふことで、クオリティ オブ ライフを実際に実感するのは患者さんであるといふことで、精神科の先生と一緒にQOLの指標、実際にQOLがSF36等を使っているんですけども、なかなか糖尿病に特化したものができていない。実際にQOLの判断ができるのは患者さん以外ないんじゃないかといふことで、1から患者さんに何を期待しているか、そして本当にどういった効果が得られているかといふのを洗い直して、新しいQOLの指標をつくろうじゃないかといふことで、これは東京大学のグループが興味を持っていただいております。これは、全体として膵島移植のQOLの指標をつくって、本当に患者さんが膵島移植を受けて満足するものにしようというプロジェクトができています。

このプロジェクトをするために、こういった全体的なものがあるって、こういうすべての選択肢の中で、膵島移植が意味があるという包括的なQOLのプロジェクトを出しています。

これは、ベイラーでの方向性といふことで、まず、Allioに対する1型糖尿病の膵島移植をねらっています。今ドナー不足に対しては、マージナルドナー、リビングドナー、究極的にはBio-Artificialアイレットといふことで、このBio-Artificialのソースとしまして、新しくつくられたベータ細胞なのか、あるいは異種をソースにしたものなのか、最終的にここに持っていくと、ドナーの問題もなくなるために、2型糖尿病でインスリン分泌枯渇したタイプにも膵島移植は応用できると。

この間に、ベータ細胞の再生や免疫関与のプロトコル、アイレットと組み合わせると、2型の糖尿病のインスリン分泌も低下しているタイプですねと、このBio-Artificialアイレットを使うとみずからの膵島が休めてよくなりますよといふような治療にしよう、こういった方向性で研究を進めております。

究極的には、最終的には、自分の膵臓からベータ細胞を再生してあげれば、こういったものはすべてなくなるのではないかと考えているんですけども、なかなかここまで到達するにはかなり時間がかかるのではないかと考えております。

最終的に、患者さんがいろんな糖尿病の段階で、それぞれに適した治療が受けられる、これが目標として、最終結論で、ベストクリニカルアイレットトランスプランテーションをベイラーでは目指していますと。アグレッシブなコラボレーションでこれは真実のものになるであろうということです。以上です。どうもご清聴ありがとうございました。

○田中 ありがとうございました。

それでは、フリーディスカッションということで。

○南 今現在の採った後のダクトとか膵管上皮とかは先生、今は廃棄物になってしまうんですか。

○松本 我々のところでは、研究に使えるんですね。それで実際に、一つは野口先生が使っておられて、それで日本に送ることもできます。

実際に、最近臨床用の膵島分離と研究用の膵島分離も始めまして、それで研究用の膵島分離したものは、ダクトも日本に送ったり世界に送ったりすることができます。

○興津 日本の膵島移植と外国の膵島移植、違うところはいっぱいあると思うんですけども、一番ここが違うなどと思うようなところ何かありますか。

○松本 一つは、膵島移植は、アメリカでは完全に治験なので、本当にプロトコルを書いて5例なら5例やってそれで評価していくということで、速度的に意外と遅く感じますね。アイレットトランスプラントが5例あるので、プロトコルを書いて、それで審査して、それでお金を集めてやってからゴーになるので、結構時間がかかるんです。これはテキサスが悪いのかもしれないんですけども、結構時間がかかるということと、治験という位置づけがはっきりしているんで、比較的最小な理解しやすいんですね。それと患者さんにも説明しやすい。これはまだ治験の段階でこういった現実がありますよと。

実際に、膵島移植をやる段になると、脳死ドナーを使うと非常に楽は楽ですので、何時から膵臓が出ますので、皆さん来てくださいと言って、膵島分離をしてやるので、システムの体的に楽ではありますね。

それで脳死ドナーを使っているんで、日本のときに非常に苦労した心停止で、死線期をどうやってリカバーするか、ああいう苦労がないので、準備は大変なんですけれども、実際の膵島移植は比較的楽で、あと患者さんが翌日退院しちゃうので、ちょっとあっけない感じもしますけれども、その後に来外は来られるんですけども、血糖値を毎日インターネットで連絡してもらおうようにはしているんですけども、本当にあっけないというような印象がありますね。

○興津 クリニカルアイレットトランスプランテーションコンソーシアムというのが立ち上がっていて、治験をしますね、フェーズⅢで動かしましょうという計画があるというのを2年ぐらい前から聞いているんですけども、あの動きについてはいかがですが。

○松本 そうです、あれは実はなかなか難航しているのは、先生ご存じだと思うんですけども、メインはミネソタ大学、アルバータ大学、マイアミ大学、ペンシルバニア大学ですよね。それで、プロトコルがなかなか合意しないんですよ。よくみんなと言うのは、ヘリングがプロトコル出さないと皆よく言うんですけども、なかなか共通のプロトコルができていなくて、やっとミネソタがある程度プロトコルを出すことに同意されたと言っているんですけども、エヌ数をふやすために再グループしているんですね。例えばミネソタ大学はカリフォルニア大学サンフランシスコ校と組んだり、マイアミ大学がセントジョセフ大学と組んだり、再グループ化しているんですけども、始める始めると言ってなかなかまだ始まっていないですね。

それともう一つちょっとみんなイライラし出して、アイレットアフターキドニーのコンソーシアムが立ち上がったんです、それを今募集中で、それを一応応募しようと思っているんですけども、アイレットアフターキドニーって、逆にヨーロッパで先に、スウェーデンとかフランスで認められちゃったので、アメリカでも施設限定で、症例限定でメディケアカバーになってきているので、意外とアイレットアフターキドニーが先に走るかもしれないです。

○興津 アイレットアフターキドニーもそのクリニカルトランスレーショナルコンソーシアムの中の中心的な課題のひとつとして、ペンシルバニア大のカウフマンが中心になってされるみたいな計画は聞いたことがあるんですけども、それとはまた別に。

○松本 その流れなんですけれども、これとアイレットアフターキドニーって、以外とレスピエントを集めるのが大変で、それで再公募しているんです。

○田中 今の興津先生、アイレットアフター。

○興津 アフターキドニー、腎移植後臍島移植です。

○田中 このコンソーシアムというのは、どういう意味ですか。

○松本 アメリカでは、臍島移植というのは、まだ治験なんですけれども、公的な、いわゆるメディケアでカバーできないかという発想がありまして、なぜかという、もともと人工透析の患者さんがメディケアでカバーできるんですね、人工透析をメディケアでカバーすると莫大なお金がかかるので、アメリカでは人工透析をメディケアでカバーするのは、腎臓移植に登録してくださいということになっているんですよ。腎臓移植をすると、透析よりお金がかからないし、QOLも上がるのでメディケアでカバーする患者さんは、自動的に腎移植の登録になるんですよ。

その次の段階として、じゃ登録の患者さんで腎移植にならないように、その一歩手前で臍島移植でそれを防げないかという発想があって、それでアイレット、トランスクラスプラントアローンやったら透析まで行かないんじゃないかというので、メディケアで臍島移植をカバーしようというのが、もともとコンソーシアムの発想なんですね。

その次に出てきたアイレットアフターキドニーがじゃ実際に、腎移植を受けた患者さんは、やはり1型の糖尿病があるので糖尿病が再発してしまって、せっかく移植した腎臓が悪くなってしまうことがわかっているんで、これもやはりメディケアの不利益に直結するので、ここもメディケアでカバーした方が、全体として、ファイナンシャルにメリットがあるのではないかとということで、メディケアの国のプロジェクトとして臍島移植をファイナンシャルの位置づけとしてサポートしましょうという発想です。

○興津 あともう一つよろしいですか。コラゲナーゼにつきまして、リベレースからセルバーになって、アクティビティが落ちているというようなことも聞いたんですけども、現状はどのようなものでしょうか。

○松本 実際、サーバのコラゲナーゼで苦戦しているところが多くて、実際アメリカでも臍島分離、ことしちょうど2007年は臍島移植がすごく減っているんですね。それで、新しいリベレース、マイアミもうテストを始めたと聞いておりますので。

○興津 パイロットロット出たんですか。

○松本 出てマイアミが始めたと聞いているんですね。それで、FDAの認識として、同じものやから使っていいよという認識らしいですね。ですから、実際にリベレースも新しいものが出ると、各施設、アメリカなので、研究のリサーチを何回かやってからゴーになると思います。実際に我々のところまではもらってなくて、僕が聞いたのはマイアミが始めたというデータだけ聞いているんですね。

それで、実際マイアミの方もリベレースと一緒にだということは言っている。

○興津 分離して、そのデータの感触みたいな。

- 松本 そうですね、結果的にも同じようなものができているという。
- 興津 以前のものとあまり変わらないということですね。魚のタンパクを使っていると聞いたんですけど。
- 松本 ウシはもう使っていないですね。
- 田中 ほかにありますか。
- 谷口 ものすごく基本的な質問をさせていただきますが、なかなかインスリンフリーにならないということで、それは単純に移植する数をふやすことによって解決できる問題なのか、それとも抜本的に何か決定的に足りないのか、ほかにあってそこを解決しないといけないのか、それはどういうふうに考えておられますか。
- 松本 どちらもあると思います。例えば膵臓移植の場合、比較的インスリン離脱時間が長い、これは圧倒的に膵島の数だと思えるんですけども、ところが臓器移植でも、やはり再発の問題がある。オートインムの今のコンベンショナル免疫抑制剤、本当にオートインムで抑えられているのかどうかという問題で、あとは移植した膵島もよくアダルトのベータ膵島に再生能力があるということをよく言われていて、今そういういった観点からよく話がされていて、やはり今の免疫抑制剤だと、再生の能力よりも死んでいくスピードが速くて、徐々に減ると、これは再生しているという、皆さん根拠によくされるのが、5年間のオリジナルになかなか起きないんじゃないかと。90日ぐらいたつとある程度は作用しているんじゃないかということで、一つの解決策として、単純にアイレットの数を最初にボーンとふやしてあげると、インスリン離脱が長く伸びるといえるのは、本当に単純な足し算的な解決方法なんですけれども、逆にイムノロジーのところをいじってあげたりすると、今の数でも長期にできる可能性があると考えておまして、あと数をふやしていくことの発想で移植直後の膵島がかなり死んでしまうというのがあって、そこを改善してあげるとかなりいいんじゃないか。
- これは我々もやっているんですけども、膵島の自家移植の患者さん、慢性膵炎の患者さん、あれは30万個ぐらいあると、比較的長期に離脱するんですね。ということで、免疫抑制剤がないことと、オートインムがないと30万個ぐらいの膵島を移植してあげてもインスリン離脱が長期に続くということで、恐らくみんなの組み合わせで、どれを改善しても成績は上がるし、どこの部分を改善してもなかなかパーフェクトにならない、少しずつ改善して、全体的に上げていくというイメージを私は持っています。
- 谷口 いろんな移植の中で血管化されていない移植が行われているのは、隔膜と膵島なんですけれども、理論的には、カペーションだけでは300マイクロ以上の大きさのものは全くしつこく残らないですね。即死してしまうんですね、その辺はどういう。
- 松本 これはよく示されているんですが、膵島の回りの血管網と肝動脈が縫合して、実際は、2週間ぐらいから血管縫合が起こるとよく言われておまして、実際患者さんの血糖を見ると、2週間ぐらいでぐっとよくなるケースがあって、そのときに実際に血管縫合が行われて、それで肝動脈から栄養されているんですね。
- 谷口 今言われた血管網が。
- 松本 まだ残っていると。
- 谷口 それが使われていると。
- 松本 というような認識で、どれぐらい真実なのかどうかあれなんですけれども、よく血管やられている方は、それがきれいなデータで示されておまして、その血管がどこ由来なのかというような研究も比較的最近されています。
- 安波 いずれにしても、果たしてできると、神経も昔やっていますけれども、固化実験もアイレットの中に出てくるんです。そして膵島も恐らく虚血が最初の虚血ってかなりしんどいと思うんですけどね。先生のところのデータもあるけれども、近くの門脈に入れてしまう、K2が低くてかなり死んで、そして生き残って、それが血

管がやられてでできたらまたそれがずっと行くということであろうと思うから、その辺の膵島が生着するまでに、僕は先生の考えと全く同意見ですが、最初のマッサージがよければ、要するに余微力があるんですね。普通の膵臓、正常の人でも半分切っても糖尿病になりませんね。7割切ってもなるかならないか、8割切ればなるかもしれない。半分切っても全然ならない、正常の人は。

だからかなり余微力があって、初めてああいうことが出ているので、膵島も移植した直後の状況で余裕があれば、恐らくずっとそういう関係になじんでいくんじゃないかなというふうに思いますけれども。

○田中 南先生、あと何か。

○南 移植するときに、アイレットのピュリティというのは上げない方がむしろ成績がいいという話があったんですが、それはそうなんですか。

○松本 そうですね。私もそう思っています、ピュリティがいいのが好きなのは、ヘリングだけで、あと多くの人がピュリティを下げることによって、いわゆるプロジェニターセルがまざっているんじゃないかということで、エドモンドで比較的時間的なデータなんですけれども、出して、僕もそれを実は信じていて、最初の膵島がずっと何年も持つわけがないとっていて、いかにそれがプロジェニターセルなのか、あるいはマトリックスであるのか、再生に近い環境をいかに構築してあげて、それが本当に何がどう起こっているかわからないんですけれども、オリジナルのものだけで頑張っているんじゃないと僕は思っていて、むしろ逆にそういったものが同定されると、逆にそういうものだけ入れたらいいかもしれないんですけれども。

一つ純度を上げるメリットとして、組織量が下げれることと、外分泌腺の中で、それで炎症を起こしちゃってしまうことがあって、その炎症が下がる、炎症が問題であったら、抗炎症薬を使ったらいい問題であって、逆に抗炎症のストラテジーを考えるということが、我々一つやっているんですけれども、我々自身は、純度は比較的低くて、その純度が低いための副作用の炎症を抑えてあげて、どうすれば再生に近い状態、再生に好むような状態、環境が可能にできるかなというところが重要じゃないかと考えています。

○田中 それでは、また時間があればまたみんなでディスカッションしましょう。それでは、興津先生の方から、日本はどうだということ。

○興津 それでは、私の日本での松本先生がおっしゃられた各論という形で日本での状況、臨床膵島移植の状況について、話させていただきます。

日本での脳死ドナーからの摘出、これは皆さんご存じのように、膵臓の臓器移植の方に優先的に用いられますので、日本での膵島移植のドナーというのは、心停止後と、生体ドナーということになります。

心停止ドナーについてなんですけれども、これは日本全国で移植医療の根本であります透明性、それから公平性、それから公正性というのを担保するために膵島移植研究会というのが組織されまして、それが日本移植学会の指針に基づきまして、これは法律がございませんので、日本組織移植学会の指針に基づきまして、実際には膵島移植研究会の中の膵島移植班というのがすべてのルールを決定して、それに沿って全国で行います。レシピエントの適応判定もレシピエントの選定もすべて事務局が行うということになっています。

また、心停止ドナーからの膵島移植のための膵臓摘出は、心停止後の腎臓提供のための腎臓摘出に付随して行われるということになっています。

現在、日本では7施設が膵島分離、膵島移植の施設として認定されております。レシピエント登録というのをするんですけれども、その際の主治医、あるいは申請者の方から膵島移植班事務局の方に申請がありまして、そこに適応判定委員会というのがございまして、申請書をそちらの方に送りまして、こちらで検討がなされて適応があるということになると、ウェイティング・リストに名前が載るといような手順にな

っております。

現在まで、2007年3月付なんですけれども、125人の方が膵島移植を待っているという状態であります。

レシピエントの選定基準、これも決まっております、まず地域性、それから血液型、そして1回受けた方は優先的に受けることができるということになっております。地域性というのは、これは各、先ほどお見せしました7施設でそれぞれ行いまして、その分離した施設で植えるということになっているんですけれども、その病院に登録された方が優先的に受けられると、実際にそこで登録された方しか受けられないというふうな状況になっています。

それから、ABOなんですけれども、これは一致が好ましいということで、一致が優先されますが、一致がない場合には適応でも構わない、輸血の法則に基づいて行われています。

それから、エドモンドプロトコルというのがありますので、複数回の膵島移植を一応標準としておりますので、1回受けられた方は、優先順位が上がります。それを3回まで優先的に受けられるというふうになっております。

この選定基準に基づいて事務局の方から順番が送られてきまして、これに従って移植施設は移植を行うことになっています。

膵島移植検討会の移植班事務局の方からデータをいただいたんですけれども、現在まで日本全国64回、2004年から始まりまして分離を行いました。そのうち膵島移植数は34回、移植基準というのがありますので、それを満たしたものを植えることができます。約50%であります。レシピエント17名の方に移植を行っています。すべて1型糖尿病の方であります。

移植後1カ月後と移植前とのC-ペプチド、ヘモグロビンA_{1c}を比較したデータなんですけれども、術前はなかったC-ペプチドが1回、2回、3回、それも移植回数をふやすごとにデータがよくなる。ヘモグロビンA_{1c}に関しましては、逆に減っていき、これもデータがよくなったという結果が出ております。

実際に、私京都大学に属しております、京都大学での膵島移植をこれから少し詳しく述べます。これは2004年に田中紘一先生が統括されまして、松本先生がリーダーとして行ったものがほとんどであります。

それを今から述べさせていただきます。

心停止ドナーの膵島移植を日本で可能にするためには、幾つかの要素技術の確立が必要でありました。そのうち、一つの非常に重要な技術として、膵島分離後の改良というのがございます。これは簡単に、先ほど松本先生が言われたんですけれども、少し詳しくここでお示しいたします。

まず、膵臓移植、ご存じだと思いますけれども、膵臓にコラゲナーゼを入れまして、それを37℃に上げますと、膵臓がバラバラになります。この時点を膵臓消化と申ししています。外分泌腺がほとんどなので、少ししかない内分泌腺を比重遠心法、膵臓は少し軽いんですね、その膵臓を比重遠心法で膵臓だけ採ってくる。これは膵臓純化と申しますけれども、それを網脈の中にカテーテルを通して移植するというふうな手順で行います。

我々の京都法と言われる方法では、二層法、膵臓保存のところに二層法の上層のところをUWを使っているのをM-Kyotoにしたということと、膵臓純化のところをファイコールという、比重濃度勾配をつくる溶液が標準法では使われているんですけれども、これをM-Kyoto溶液とイオデキサノールというのをまぜてつくった溶液にした、この二つの点が大きな改良点であります。

M-Kyoto溶液というのがここでキーになっているんですけれども、M-Kyoto溶液と言いますのは、もともと京都大学で膵臓の保存液として開発されまして、トレハロースを含んだ保存液でございます。それにミラクリッドという抗炎症作用の

ある、抗トリプシン作用のあるものを入れまして、M-Kyoto溶液をつくっております。

これで実際日本では、ヒトの膵臓を用いて実験するということができませんでしたので、心停止ブタの膵臓を用いて実験しました。保存の段階でUWをEt-Kyotoにかえるだけで膵島量が2倍になります。ファイコールで純化する分と、M-Kyotoとイオデキサノールで純化するのを比較するんですけども、もともとUWで採ってきたものを純化しますと数が減るんですね。ここでEt-Kyoto、M-Kyotoでやった分には余り減らないということで、実際に二つをかえてみますと、膵島収量が3倍近く違うということになりました。

我々、検討したんですけども、どうもこれはねばねばしていて、こっちはさらさらだと。物理的に非常に破壊されているんじゃないかというふうに考えて、そのようなデータをとっています。非常にいいデータが出ましたので、この方法、M-Kyotoを二つのところに適用した方法、これを実際にKyoto膵島分離法として、臨床に適用しました。

もう一つの非常に大きな要素技術がございます。というのは、それは心停止が起こる前に急速灌流を行うという方法なんですけれども、日本では脳死の診断がされて心臓がとまるまでに家族の了解が得られれば、ダブルバルンパターテルというのを入れることができるわけです。

それを腎臓摘出のときには、腎動脈をカバーするのだけに入れられるんですけども、腹腔動脈をカバーするようにまでちょっと上に上げていただきまして、心臓がとまったときに、すぐ灌流を開始するというので、心停止なんですけれども、およそ時間10分以内ということで、非常に状態のいい膵臓が採れることがわかっています。これが非常に一つの大きな要素であります。

このように膵臓を摘出するんですけども、それは腎臓摘出のための手順とかわらない手順で行うことができしておりますし、実は腎臓を採った後、膵臓を採るんですけども、血管を全く気にせずに膵実質だけを傷つけないということで採れますので、これは10分以内に採れるということになっていまして、非常に家族の方への負担というのは少なく、臓器提供には障害にならないというような状況であります。

もう一つの要素技術、非常に大きな要素技術がアメリカでは規制監督されているんですけども、CPCというのがございます。これは前川先生がランニングされているんですが、この一部を使うことによって、非常に安全性の高い膵島を提供することができております。

この三つの要素技術、これをもちまして、日本で膵島移植を2004年から京都大学で行いまして、25回現在までに行われております。リベレースの問題があって、去年の3月でとまったんですけども、そのうちの20例が移植基準を満たしまして、移植できております。

これは、文献上のデータとの比較なんですけれども、マイアミ、ミネソタというのは、軒並み30%、40%に対して、80%の膵島を入れることができました。病例数が少ないんですけども、非常に効率はいいということでもあります。

実際の症例なんですけれども、これは膵島単独移植、膵島だけを植えた方の症例なんですけど、この方2回の膵島移植を3カ月の期間を置いて行われております。

免疫抑制剤ですが、これはエドモンドプロトコルにのっとりまして、抗IL-2リセプター抗体というのでインダクションします。ダクリズマブというのがカナダでの標準法なんですけれども、日本でそれがなくて、バシリキシマブというのを使います。維持は、タクロリムスとシロリムスを使用しております。さらにMMFも使っております。オリジナルのエドモンドプロトコル、シロリムスを高濃度に行っているんですけども、その後タンパク尿というのが非常に効率に出るというのがわかりまして、シロリムスを低濃度のトラフに落としまして、そのかわりにMMFを用いたという、

変法で行っております。

これは血糖値の推移なんですけれども、移植前は、非常にばらついていたのが、移植を1回するだけで50から150の間に収まる。2回すると、さらに厳格なコントロールが可能となって、この人は2回目の移植後にインスリンフリーになりました。

京都大学では、今まで9名の方に膵島移植を行うことができております。このうち、エドモンドプロトコルの基準を満たした症例の2年目の成績が出ておりますので、ここでお示しいたします。

インスリン離脱をしたのが、5名中3人でございまして、ところが離脱期間につきましてはずっと現在まで出ていることはございません。200日、80日、1週間というような形でインスリンの補充が必要になっています。

C-ペプチドは、1年目はすべて陽性と、初回移植から2年目になりますと、1人の方が陰性になっておりますが、この方に関しては、自己抗体が非常に高値でした。移植前も高値でありまして、270ぐらいあったんですね。それが移植を行いますと1,000を超えました。ずっと1,000台を維持しまして、2年半、1回めの移植から2年半のところまで、移植膵島の機能廃絶というのを認めて、免疫抑制剤をストップしております。

ヘモグロビンA_{1c}に関して言いますと、5人中4人が7.0以下というのを2年半続けることができております。

先ほどちょっと話題となったんですけれども、腎移植と膵島移植に関しまして、日本では、もともと初めは膵島単独移植というエドモンドプロトコルにのっとったもので、免疫抑制剤もすべてそれにするというので、2004年に始まったんですけれども、腎移植後の膵島移植というのが非常にいいということがありまして、それが2006年9月に承認されまして、行うことができています。京都大学でも2例ほど行っています。

これは、ミラノのデータでこのようなデータが契機となって、日本での臨床後膵島移植というのが始まりました。これは膵島移植と腎移植を同時に受けた方の移植腎の生着率の長期成績を見たものです。移植膵島の機能がある場合とない場合に分けた場合に、機能がある場合の方がよく腎臓も生着していたということでありまして、これは移植膵島が腎臓に対してプロテクションするというような効果があるんじゃないかという、血糖値が非常に落ちつきますので当然なんですけれども、こういう明らかなデータがありまして、日本での腎移植後膵島移植の開始の根拠となりました。

2例あるうちの経過が長い方のデータをお示しします。この方は、実は1回目の膵島移植というのは膵島単独移植でありました。そのときに腎臓の機能が既に悪くて、移植を受けた後に透析導入となっております。その後、お母さんからの腎臓をいただきまして、腎臓移植の後、半年間ちょうどたったときにドナーが出まして、本邦での第1回目の腎移植後膵島移植というふうになっています。これが膵島ですね。2回目、46日目にドナーが出たんですけれども、それを移植しました。この方はエドモンドプロトコルと全く違ひまして、腎移植後の膵島移植の場合、腎移植後の腎臓に対するプロトコルを優先するというので、ラパマイシン一切使っておりません。ステロイド、タクロリムス、MMFでメンテナンスしております。

腎機能、特に変化はございません。これはC-ペプチドの経過で非常に多く出ております。膵島インデックスは30を超えています。なかなかインスリン離脱にはこの場合になっておりません。ステロイドを使っているためということとは十分考えられます。

ヘモグロビンA_{1c}です。もともとは10ぐらいあったんですけれども、その時点で7を少し超えたんですが、現在は非常によろしくて6前後というふうになっています。患者さんは非常に満足されております。

生体ドナーからの膵島移植につきまして、これも少し経過も含めて報告させていただきます。生体から膵臓の半分だけをいただいて、膵島を分離して同じように移植す

るという手技であります。

27歳の女性に対して、この方は1型糖尿病ではなくて、膵性糖尿病であります。この方の実母の方がドナーとなりました。非常に厳格な検査を行ってそれが全部クライテリアを満たすということを確認いたしました。それからドナーの方のポリウムメトリーを行いまして、門脈の左縁で膵臓を切るんですけれども、50%ちゃんと残るということを確認しまして、手術を行いました。これは田中先生執刀で行っております。

採れた膵島なんですけれども、生体の場合には、そのときまで採れていた心停止ドナーからの膵島と比べまして、大体同じぐらい。しかし、使っているのは半分ぐらいということで、率からすると非常にいいと。死戦期というのを経ると、どんなに膵島にとって悪いかと、心停止というのはすごい悪い条件でやっているなというのもこれで一目瞭然に示すことができました。

これを松本先生が移植されました。これは移植前後の血糖値の比較なんですけれども、これだけばらついていたものが移植後非常に安定しました。

もともと生体ドナー膵島移植というのは、これは血糖値の安定というのをこのときは目指してやっておりましたが、この方は幸運なことに移植後22日目にインスリン離脱になったということでもあります。

少し長期のデータなんですけれども、1年ぐらいまでは、ちょっと食べ過ぎたときにインスリンを1単位、あるいは2単位追加するというで経過していたんですが、1年目を過ぎてぐらいから少し精神的に不安定となりまして、イーティングディスオーダーが起きました。2年目以降、それが進みました。今のところは、非常にいい精神科の方と出会うことができ、インスリンは使ってはいるんですけれども、血糖は安定して経過しております。

生体膵島移植に非常に重要なのはドナーでありまして、これは2年間フォローしているんですけれども、グルコーストレランステストのパターンもインスリノジェニックインデックスも全く正常であります。社会復帰して手術前同様に働いております。

ここからは、膵島移植の発展に関する話題に移ります。私も同じような概念図を持ってきたんですけれども、これが膵島のマスですね。タイムラインでありまして、これが正常の方は100%近くあります。それが何かイベントが起こると、どんどん下がってきます。この黄色のラインを下がるとインスリンが必要になるのですが、それでも膵島量は減ってやがてなくなってしまいます。

膵島移植を行うと、1回目の移植では十分でないんですけれども、現在の場合、2回目の移植を行うとやっこのぐらいの数になる。やはりそれが持たなくて、またインスリンが必要になる。しかし、血糖値は安定しているというのが現状です。

膵島移植の分野で行うべき課題は、1回の膵島移植の量をふやして、それをできるだけ維持するという事です。やはり同じようなストラテジーで、全くそこら辺は共通していると思います。

最後に、ドナーの状態、膵島分離の手技をよくして、できるだけ多くの膵島を持ってくる。現在のところ新鮮な状態の膵島を移植するのがほとんどなんですけれども、培養で何かを用いることによって膵島のヴィアビリティが上がるかもしれない。いい免疫抑制剤を使うことによって、移植膵島の生着を上げることができないかということになっていきます。

基礎データなんですけど、抗アポトーシス因子であるV5というのを使ったのと、それから血管予防因子であるベーシックFGFというのをを使って移植膵島の生着が上がったデータがあるので、それをお見せいたします。マウスのデータであります。

V5というのは、これはチトクロームCのミトコンドリアからの遊離というのを阻害します。それを使うことによって細胞がアポトーシスを逃れるという作用があります。これを用いますと、これは培養なんですけれども、ないときに比べて膵島が非常

に生きがよくなったというデータで、生体に用いても同じようなデータが出ております。

次に、ベーシックFGFなんですけれども、これをゼラチンハイドロジェルに混ぜますと除放いたします。これを膵島に混ぜて腎皮膜下に移植しました。ベーシックFGFを混ぜてない場合には、こういうふうに血管もないし膵島もなくなるんですけれども、ベーシックFGFと一緒に植えた場合には、膵島が非常に健全で血管の造成もできてくるというような結果となっております。

これは機能の評価です。ベーシックFGFのある方はより正常に近くなっています。

こういうふうに、膵島に対して血管を誘導するというのも大事です。それから、抗アポトーシス効果があるようなものを同時作用させる。やはり同じところに集約すると思います。

まとめなんですけれども、一応今のところは、心停止ドナーの膵臓を用いてもエドモンドプロトコルに準拠して、何とかやる事ができている。しかしまだ十分じゃなくて、ここからあらゆる基礎的データを何とか臨床に応用して、生着率を向上させるように技術改良が必要だというふうに思っています。以上です。

○田中 はい、じゃ自由に討議を。

○松本 V5を臨床応用に、さっき何かV5の臨床応用と言いましたけれども、何が一番ハードルなのでしょう。

○興津 特にハードルはないと思います。もっともV5の製造をGMP基準で行うとか、いわゆる治験みたいな形で用いないといけないと思いますので、それなりの手順を踏まないといけないと思います。どこかから採ってきたものじゃなくて、合成でいけるもの、そんなに比較的高くはないものなので、いけると思います。

○松本 実際に、使う予定というのは。

○興津 今のところは、ありません。

○安波 手術をした後に残っている膵臓がどうなっているかというのが非常に興味があるんですけれども、膵体尾部切除を受けたドナーの方は、膵島インデックスというのは、前と1年たったとか2年たったときとで変化は。

○興津 やはり下がっています。

○安波 どのくらい下がっているんですか。

○興津 今ちょっと僕、詳しいデータは覚えていない、データもはっきりしないといけないんですけれども。

○安波 1年ごと、手術早期と例えば1年後とかで、逆に少しふえていると、再生というのがあるのか。

○興津 ということは今のところは認めておりません。

○安波 例えば、ほかに手術の患者さんで、外科で膵切の症例があるんですけれども、そういう面で何か解析しているデータはないですか。

○興津 僕は持っていません。

○安波 さっきのデータを見たらIVGTTをすれば、膵島量はわかりますか。それで具体的にどうかとか、非常に出的かなと。

○松本 インスリノジェニックインデックスはあまり1年目にかわっていなかったです。0.7。

○安波 自分の膵臓の膵島がどうなっているか、ものすごく大きな問題でしょう。それがこのテーマになるんじゃないかと思うんですが。どこでどういうふうに評価するかというのは。

○興津 非常にフォローアップというか、データは重要だと思います。

○安波 本当は、外科医がやらないかん。

○田中 松本先生、これはアメリカは、あるいは欧米でもそうですけれども、レジストレーションはあるんですか、治験で。全国的に年間何例とか。

○松本 　　実は、もともとギーセンで、国際のレジストレーションがあったんですけども、数年前からドクターヘディングがコラボレイティブ、アイドトラフトレイストリーというのをつくりまして、これがNIDDKがかなり分散の8年ぐらいのを持って大規模にやってくるんですね。それで毎年1回ミーティングがあって、ことしの2月に1度参加してきたんですけども、これはかなりアグレッシブにいろんなデータを集めて、いわゆる情報ハイウェイみたいな発想であらゆるデータを集めて、ゲートヒンギングして、必要な人には、その資格ごとに少しずつデータを解放しようという、情報化のモデル、先端のようなことをつけておりまして、そこのグループが公的なインターネット上でもデータが見れる、普通の人でも見れますし、本も出しているんですね。

それが、今国際のレジストリーが自前でやっていて、そちらの方のお金、徐々にそちらに移行しております、それはアメリカの北米だけのデータだったんですけども、ことしからヨーロッパのフランスの施設、あとオーストラリアの施設が入って、国際化しようという流れはあります。

○興津 　　C I T R。

○松本 　　そうです。Collaborative Islet Transplant Registry ですね。

○興津 　　ギーセンでやったアイレットトランスプランテーションレジストリーというのがそっちに移ったようなものはまた違うんですか。

○松本 　　ではなくて、本当にNIDDKがどかんとお金を出して、MSコーポレーションみたいな、エドモンドプロトコルを仕切ったところがやっているんですよ。

○興津 　　民間企業がやっているんですか。

○松本 　　メインでやってもらっているんです、情報の取り扱いを。そのトップをヘディングがやっていて、それでできるだけ多くの情報を集めようという、非常に新しい流れです。

○田中 　　そのアクセスは。

○松本 　　ホームページで。

○田中 　　また教えてください。

○松本 　　わかりました。

○興津 　　舘島インデックスに関しては、フォローはないんです。

○松本 　　ドナーの方はすごく気になるんですが。ドナーは0.7から0.8ぐらいというのが。

○興津 　　ちょうど半分ぐらいで、ちょっと上がっているんですよ。

○田中 　　ちょっと上がっているのもあるんですね。

○興津 　　そのとおり、先生、直後のときには、半分ぐらいだったんですけども、少し上がっているというのがあります。

○安波 　　1年の間の早い時期というのは、何かあるんですか、データ、2週間後と1年目を比べるとか。

○興津 　　直後は0.5でした。半分でした、ちょうど。それで少し上がっているんですよ、おっしゃられるように。再生後動くんじゃないかというようなことを言われていましたけど。

○松本 　　2年後の0.8というのは初めて見た、上がっているなという印象を持ったんですけども。

○田中 　　これは再生なんですか、ハイドロプラチン。

○興津 　　イメージングができればわかると思うんですけども、その手技がない。

○田中 　　舘島のイメージングというのは今、全く。

○興津 　　ありません。現在世界中ですごく研究されています。

○松本 　　いいものはない、決め手はないんですか。

○田中 　　それでは、ここでちょうど時間がいいところだから、休憩を10分ぐら