

# **$\beta$ Cell Regeneration**

## **$\beta$ Cell Regeneration from Somatic Stem cells**

**Pancreatic Stem/Progenitor Cells**

**Mesenchymal Stem/Progenitor Cells**

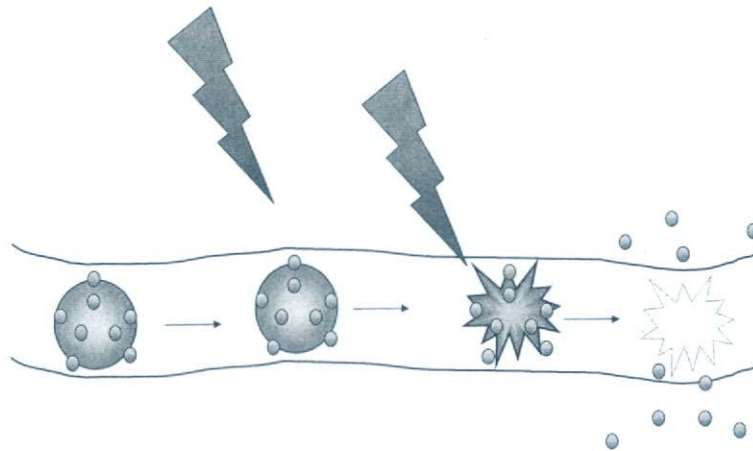
## **$\beta$ Cell Regeneration from Pancreatic Stem/Progenitor Cells**

- Isolation and culture of pancreatic stem/progenitor cells.
- Induction of pancreatic stem/progenitor cells into insulin-producing cells

## **$\beta$ Cell Regeneration from Pancreatic Stem/Progenitor Cells**

- Isolation and culture of pancreatic stem/progenitor cells.
- Induction of pancreatic stem/progenitor cells into insulin-producing cells

## Ultrasound-Targeted Microbubble Destruction Project



## Exendin-4 (Exenatide /BYETTA®)

GLP-1 analog  
Purified from Gila monster

Insulin production  
Insulin synthesis  
Islet duplication  
Islet regeneration  
Prevention of islet apoptosis  
Half-life of exendin-4 is longer than that of GLP-1

ガルカゴン 1 5 10 15 20 25 30 35 40  
 GLP-1(7-37) H-S-D-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-H-A-Q-D-F-Y-Q-W-L-M-N-T  
 GLP-1(7-38) H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-G  
 EXENDIN-4 H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-Y-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-S-NH2



## Treatment of Patients with Type 1 Diabetes after Islet Transplantation

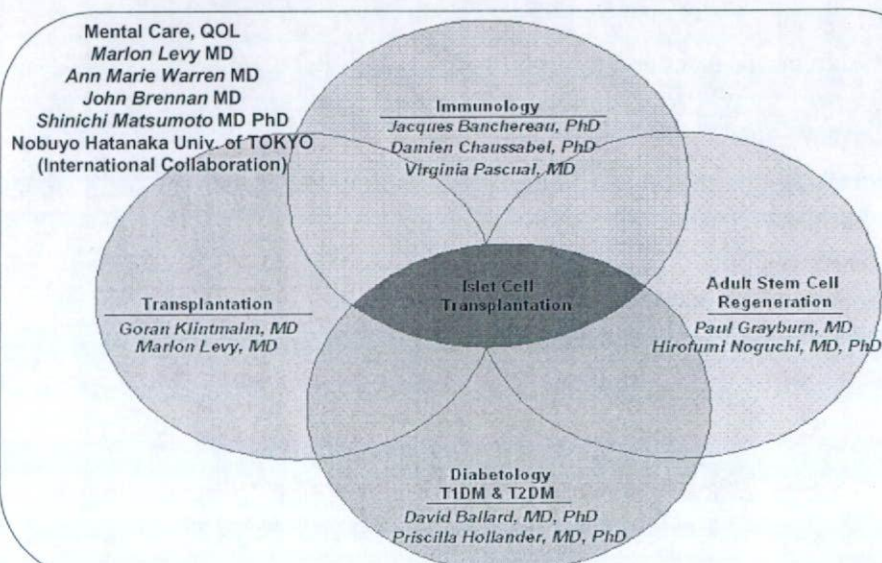
Insulin requirements			
	Insulin pretransplant	Insulin dose pre-exenatide	Minimum insulin dose on exenatide
Insulin dose (units/day)	42±3	18±5 <sup>a</sup>	11±5 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> P<0.01 pretransplant vs. pre-exenatide.

<sup>b</sup> P<0.01 on exenatide vs. pre-exenatide.

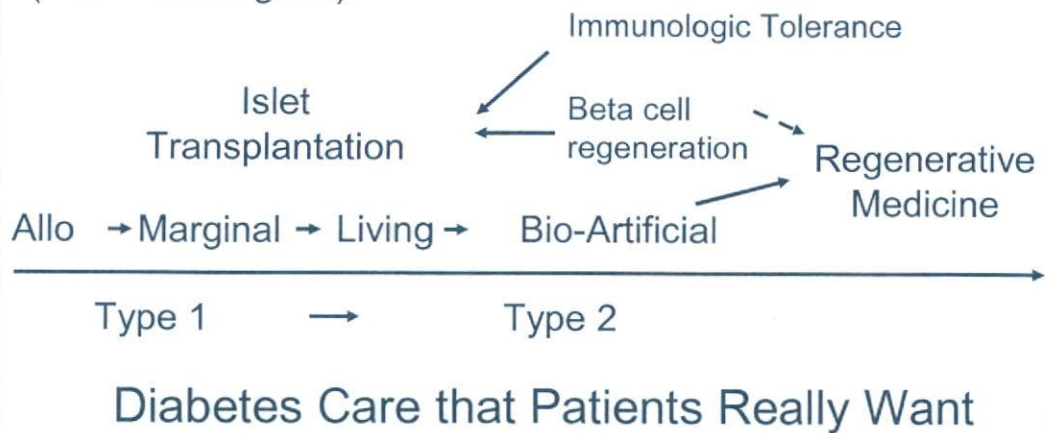
Ghofaili KA et al. Transplantation. 2007

## Strategy of Islet Transplant at Baylor (Aiming Patients' Satisfaction)



## Future Direction

Diabetes Treatment  
☆ Diabetes Reagent  
(GLP-1 analog etc)



## Conclusions

I proposed to establish the best clinical islet transplantation program for patients' satisfaction.

Aggressive collaborations make this real

## **Acknowledgments**

**Baylor Regional Transplant Institute/  
Baylor University Medical Center**

Marlon F Levy  
Nicholas Onaca  
Bashoo Naziruddum  
Andrew Jackson  
Yoshiko Tamura  
Masayuki Shimoda  
Goran Klintmalm

**Baylor Research Institute**

William Duncan  
Jacques Banchereau  
Damien Chaussabel  
Hideki Ueno  
Hirofumi Noguchi  
Tetsuya Ikemoto  
Carson Harrod  
Lori Taccino  
Michael Ramsy

**Supported by:**

All Saints Health Foundation  
Baylor Research Foundation  
Ministry of Education, Science and Culture  
Ministry of Health, Labour and Welfare  
Juvenile Diabetes Research Foundation





# 日本の膵島移植の現状と将来

京都大学医学部附属病院  
臓器移植医療部

興津 輝

『膵島細胞再生の現状と今後』  
2008年 3月 5日  
臨床研究情報センター

## 本邦における 膵島移植のための膵臓

- 心停止ドナー
- 生体ドナー

脳死ドナーからの摘出膵臓は優先的に膵臓移植に  
用いられる。



Kyoto University Hospital Transplant Unit

Diabetes Research Institute Federation





# 心停止ドナー膵島移植



Kyoto University Hospital Transplant Unit

Diabetes Research Institution Federation



## 日本における死後提供による膵島移植

- 膵島移植は組織移植の範疇に入る。
- 日本組織移植学会の指針に基づいて施行。
- 膵・膵島移植研究会、膵島移植班が中心になり実施。  
特に、レシピエント適応判定、  
移植時のレシピエント選定は膵島移植班事務局が行う。
- 心停止ドナーからの膵島移植のための膵臓提供は腎移植の  
ための腎臓摘出に附随して行われる。



## 本邦における膵島移植実施体制

※北海道は福島医大と東北大が交互に行く。



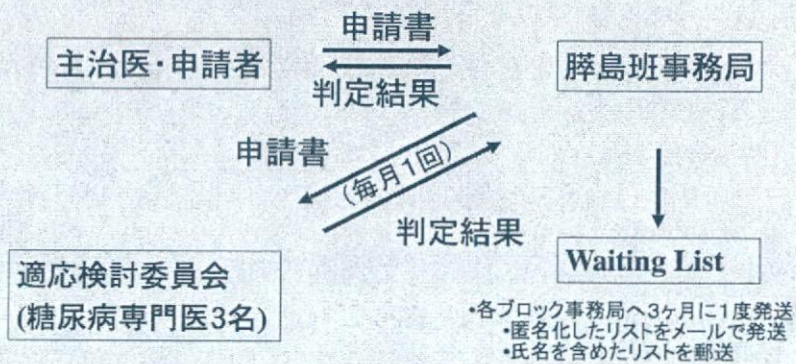
膵・膵島移植研究会・膵島移植班ホームページより掲載

Kyoto University Hospital Transplant Unit

Diabetes Research Institution Federation



## レシピエント登録の流れ



Kyoto University Hospital Transplant Unit

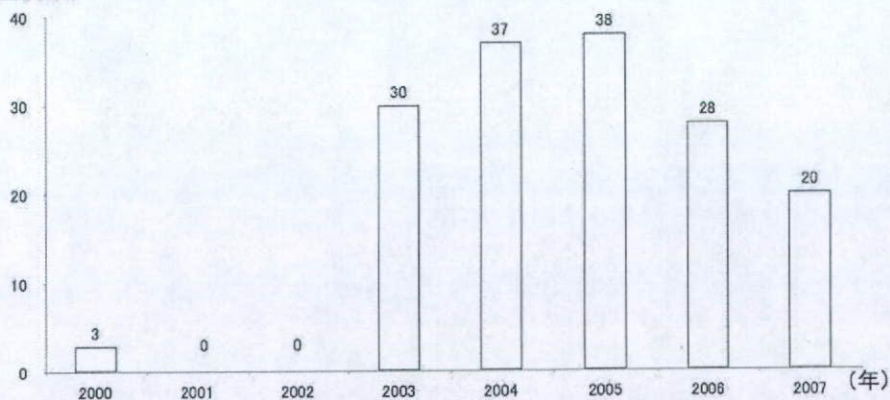
Diabetes Research Institution Federation





## 新規登録者数の推移

(症例数)



総登録者数: 125名 (2007年3月末)

膵・膵島移植研究会 膵島移植班事務局 提供

Kyoto University Hospital Transplant Unit

Diabetes Research Institution Federation



DIABETES RESEARCH INSTITUTION FEDERATION

## レシピエント選択基準

- 1) 地域性
- 2) ABO血液型
- 3) 既に膵島移植を受け、膵島移植によりインスリン離脱が期待できる例
- 4) 待機日数
  - レシピエントは各ブロック事務局に登録されたレシピエント候補より2)→4)の順に選択する。
  - 血液型一致候補がない場合は血液型適合候補のなかから再度選択順位を決定する。
  - 当初数例は再移植、再々移植を優先する。
  - 移植時にはリンパ球クロスマッチを施行する。

Kyoto University Hospital Transplant Unit

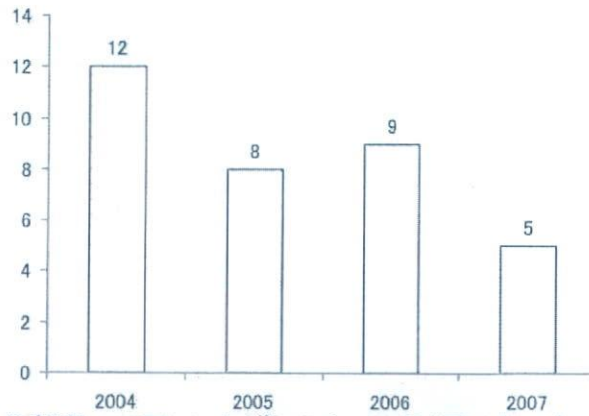
Diabetes Research Institution Federation



DIABETES RESEARCH INSTITUTION FEDERATION



## 膵島移植症例数の推移



膵島分離数: 64回 レシピエント: 17名(男5名、女12名)  
膵島移植数: 34回 (2007年3月末)

膵・膵島移植研究会 膵島移植班事務局 提供

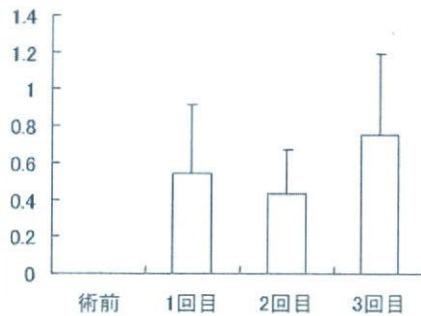
Kyoto University Hospital Transplant Unit

Diabetes Research Institution Federation

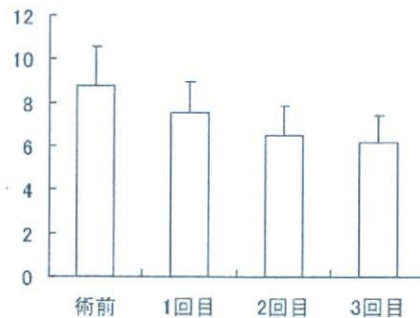
DIABETES  
RESEARCH  
INSTITUTE  
FEDERATION

## 膵島移植前後のc-ペプチド、HbA1cの推移

### c-ペプチド



### HbA1c



術後は移植1ヶ月後のデータ

膵・膵島移植研究会 膵島移植班事務局 提供

Kyoto University Hospital Transplant Unit

Diabetes Research Institution Federation

DIABETES  
RESEARCH  
INSTITUTE  
FEDERATION

# 京都大学での膵島移植

- 心停止ドナー膵島移植
- 生体ドナー膵島移植



Kyoto University Hospital Transplant Unit

Diabetes Research Institute Federation



# 膵島分離法の改良

## Kyoto膵島分離法



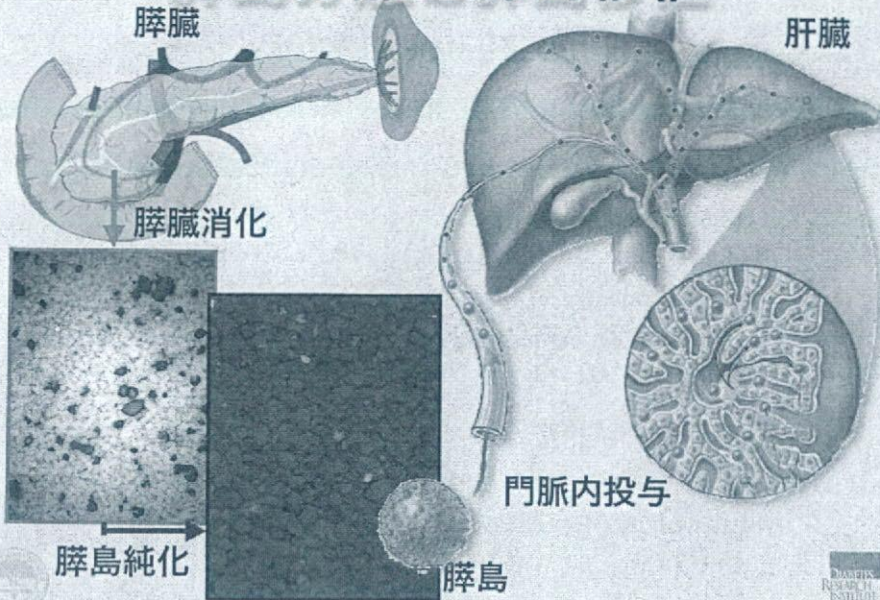
Kyoto University Hospital Transplant Unit

Diabetes Research Institute Federation





# 膵島分離と膵島移植

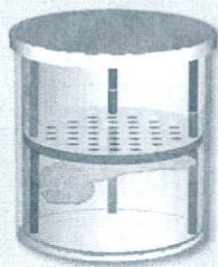


## 京都大学での膵島分離 心停止ドナー膵島分離にむけての技術開発

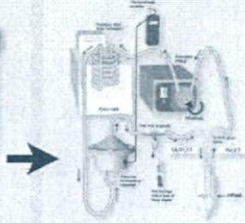
膵臓保存

膵臓消化

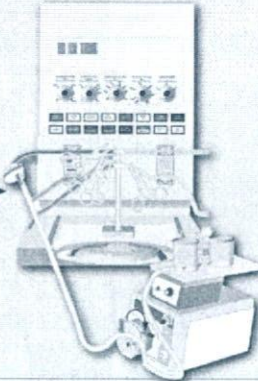
膵島純化



(二層法)



Ricordi法



標準法

UW/PFC

Ficoll溶液

Kyoto法

M-Kyoto/  
PFC

M-Kyoto/  
Iodixanol

Kyoto University Hospital Transplant Unit



# M-Kyoto Solution

## ET-Kyoto Solution with Ulinastatin

### ET-Kyoto Solution

Initially developed at Kyoto University for the storage of lung transplant

Extracellular composition (high Na<sup>+</sup>, low K<sup>+</sup>)

Contains trehalose

Can be stored at room temperature for a long period

### Ulinastatin: Miraclid®

Trypsin inhibitor

Anti-inflammatory effect

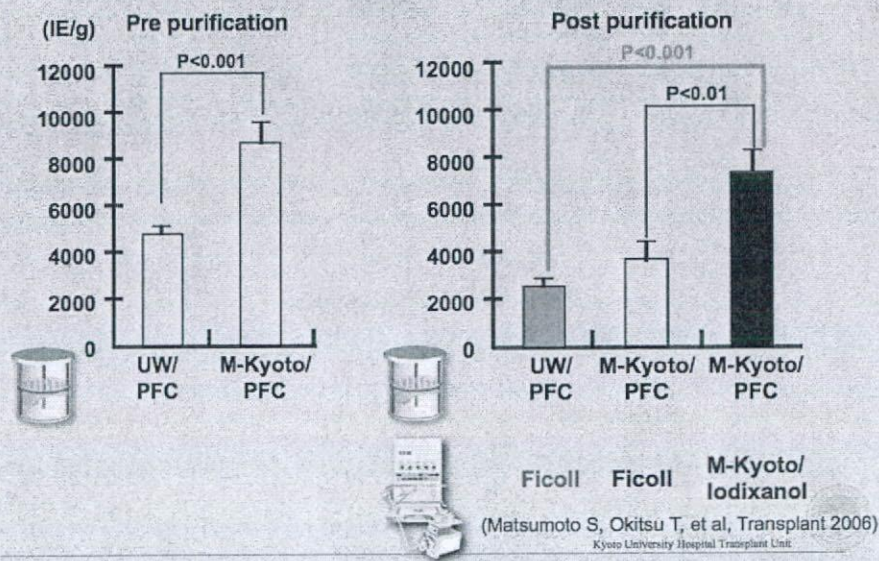
Clinically used for the treatment of pancreatitis

Kyoto University Hospital Transplant Unit



## Islet yield (Pig):

### Standard vs Kyoto Islet Isolation Method





# 心停止膵島移植の実際

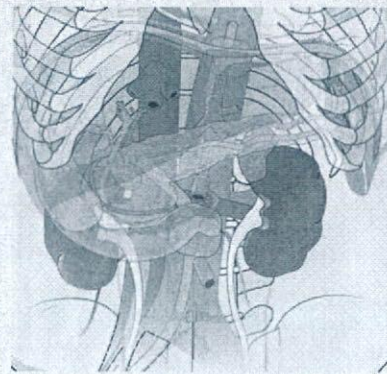
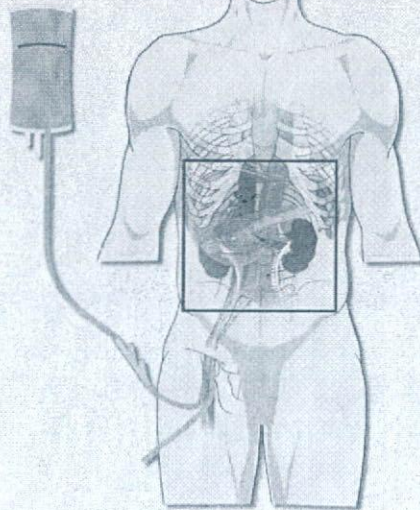


Kyoto University Hospital Transplant Unit

Diabetes Research Institution Federation



## 膵島移植のための膵臓摘出 心停止後急速局所灌流のためのカニューレーション



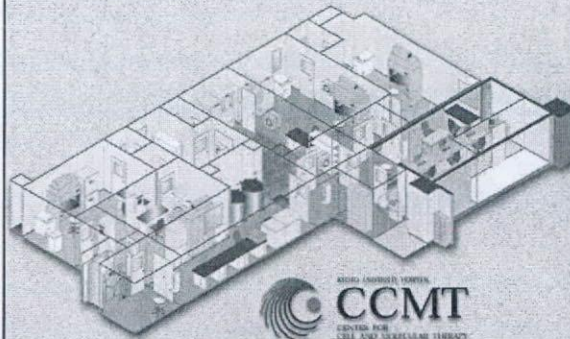
(Nagata H, Okitsu T et al, Transplant 2006)

Kyoto University Hospital Transplant Unit



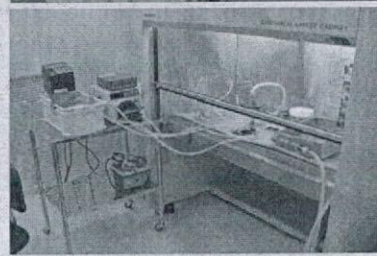


## 膵島分離施設



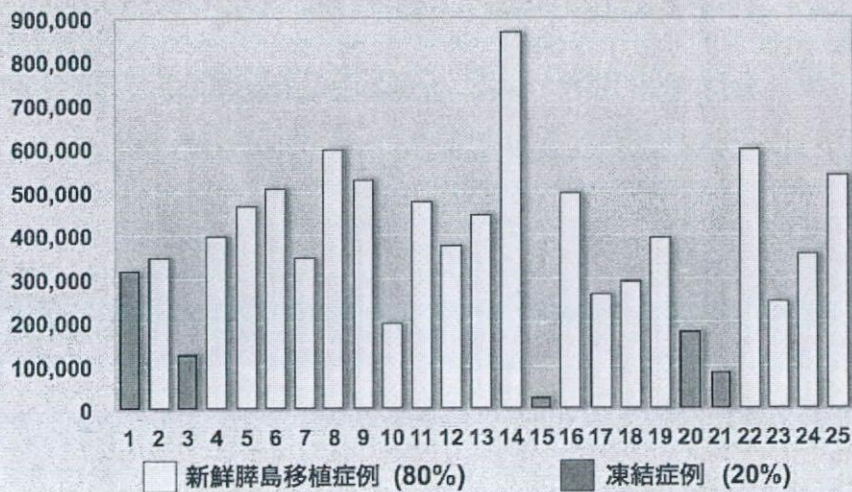
2002年10月施設完成  
2003年10月標準手順書完成

◎京都大学医学部附属病院分子細胞治療センター  
(国際基準に則った膵島分離施設)



## Kyoto法での臨床心停止ドナー膵島分離 (2004.1 - 2007.3)

分離膵島収量 (IE)





## Transplantation Rate

**University of Minnesota**  
29/114 (25%)

Transplantation 2004 Matsumoto I et al

**University of Miami**  
48/113 (43%)

Am J Transplant 2005 Ichii H et al

**Kyoto Islet Isolation Method (NHBDs)**  
20/25 (80 %)

Kyoto University

## 症 例

主 訴：無自覚性低血糖

家族歴：特記すべきことなし

個人歴：喫煙、飲酒なし

現病歴：15歳時に口渴、全身倦怠感、体重減少あるため、近医受診。

1型糖尿病と診断された。直ちに強化インスリン療法が開始されたが、  
血糖コントロールは不良。無自覚性低血糖によって交通事故の既往あり。

検査値：インスリン分泌能

食事負荷試験 血中Cペプチド 負荷前<0.1ng/ml、負荷後<0.1ng/ml

グルカゴン負荷試験 血中Cペプチド 負荷前<0.1ng/ml、負荷後<0.1ng/ml

蓄尿 Cペプチド<1.0μg/日

血糖コントロールHbA1c 9.1%、M値 37.0、MAGE値 172mg/dl

自己免疫 抗GAD抗体 2.5U/mL、抗インスリン抗体 (-)

合併症の評価 網膜症 moderate NPDR、焦点光凝固後に安定

腎症 尿中アルブミン 4.6mg/日

心電図 特記すべきことなし

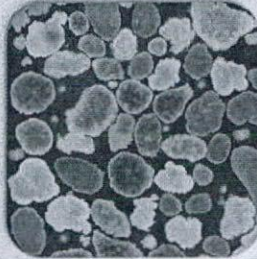
経 過：2004年1月 薛・薛島移植研究会ワーキンググループ「薛島移植班」薛島移植適応検討委員会に薛島移植適応判定評価を申請し、同年3月適応と判定され薛島移植のレシピエントとして登録された



## 心停止ドナー新鮮膵島移植

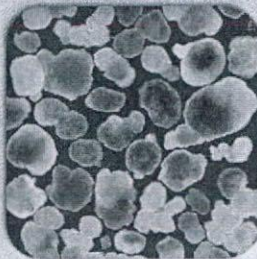
第1回目

分離膵島量  
350,400 IE,  
5840 IE/kg (wt)



第2回目

(3ヶ月後)  
分離膵島量  
474,000 IE,  
7900 IE/kg (wt)

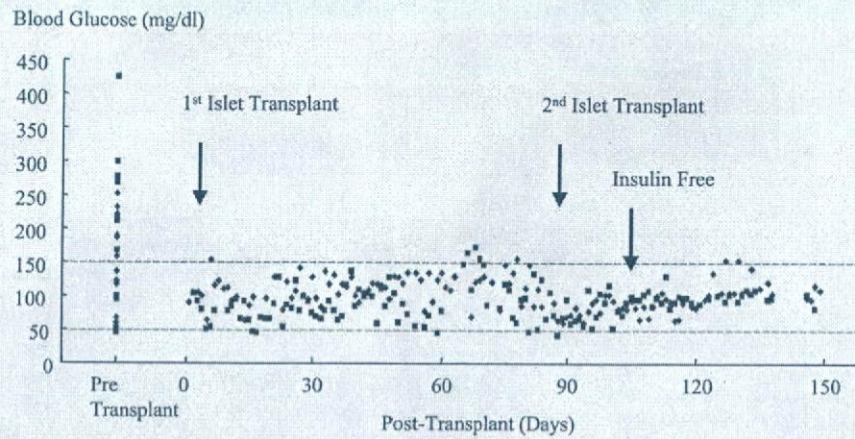


## Immunosuppressive Protocol

	0	1	2	3	4
Basiliximab		↑		↑	
tacrolimus	trough level 4-6 ng/ml			trough level 3-5	
Silormus	trough level 12-15 ng/ml		trough level 7-10 ng/ml		trough level 3-5 ng/ml
mycophenolate mofetil	500mg/day			1000mg/day	



## 膵島移植前後の血糖値

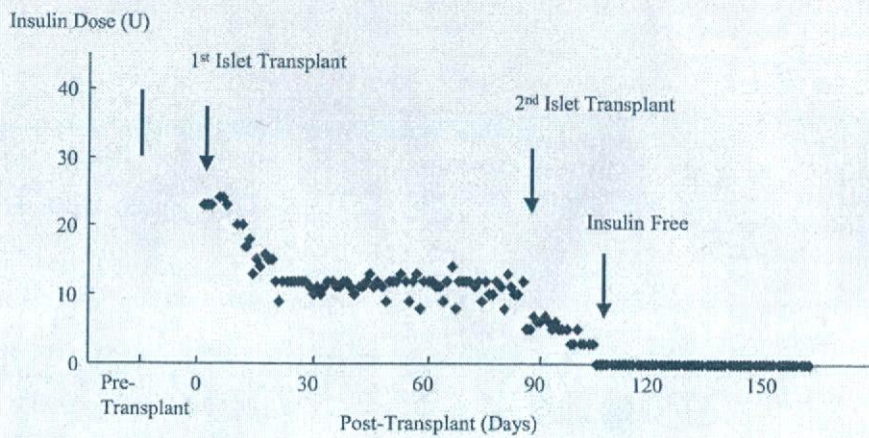


Kyoto University Hospital Transplant Unit

Diabetes Research Institution Federation

DIABETES  
RESEARCH  
INSTITUTE  
FEDERATION

## 膵島移植前後のインスリン必要量



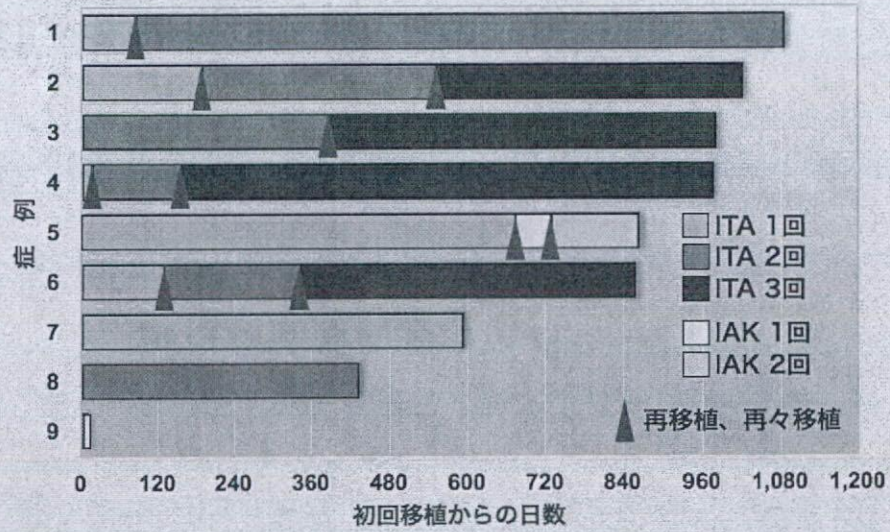
Kyoto University Hospital Transplant Unit

Diabetes Research Institution Federation

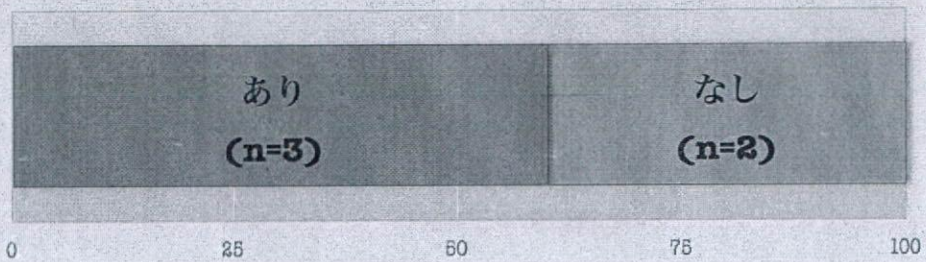
DIABETES  
RESEARCH  
INSTITUTE  
FEDERATION



### Kyoto法での心停止ドナー臍島移植 (2004.4 - 2007.3)



### インスリン離脱



インスリン離脱期間：215日、79日、14日