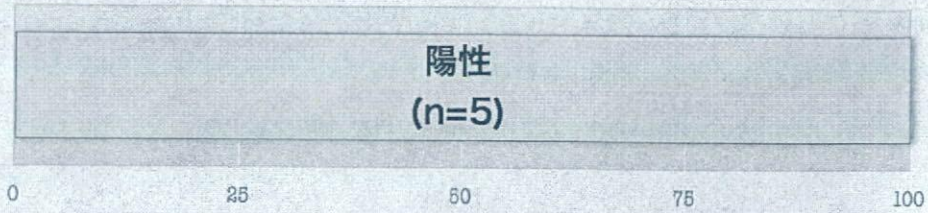
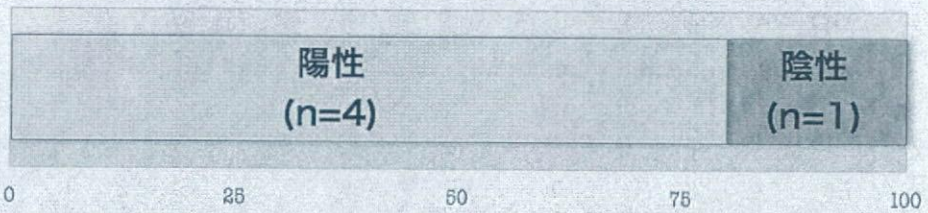


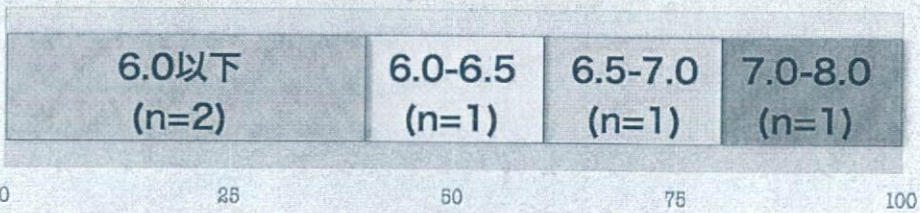
初回移植から1年後のC-peptide



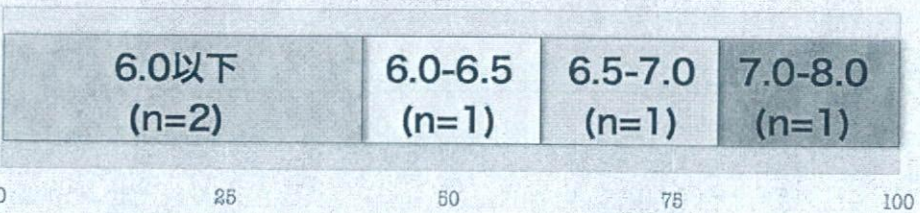
初回移植から2年後のC-peptide



初回移植から1年後のHbA1c



初回移植から2年後のHbA1c



本邦における腎移植後膵島移植基準

腎移植後の膵島移植レシピエントは以下の条件を満たす場合に選択される

- 1) 腎移植後6ヶ月以上経過している。
- 2) クレアチニン1.8mg/dl以下で、直近6ヶ月の血清クレアチニンの上昇が0.2以下で持続的上昇を認めない。
- 3) ステロイドは減量に努め、内服量10mg/dl以下であることが望ましい。

追加：

免疫抑制剤は腎移植チームと膵島移植チームが相談して決める。

基本的には腎移植の免疫抑制剤を中心にして、導入時にシムレクトを再投与する場合は、アナフィラキシーを起こす可能性があるため、ゼナパックスを用いるか、あるいは十分なICの上、注意して投与する。

エドモントンプrotocolを使用しても良いが、その場合にはCcrが50ml/min以上であることが望ましい。

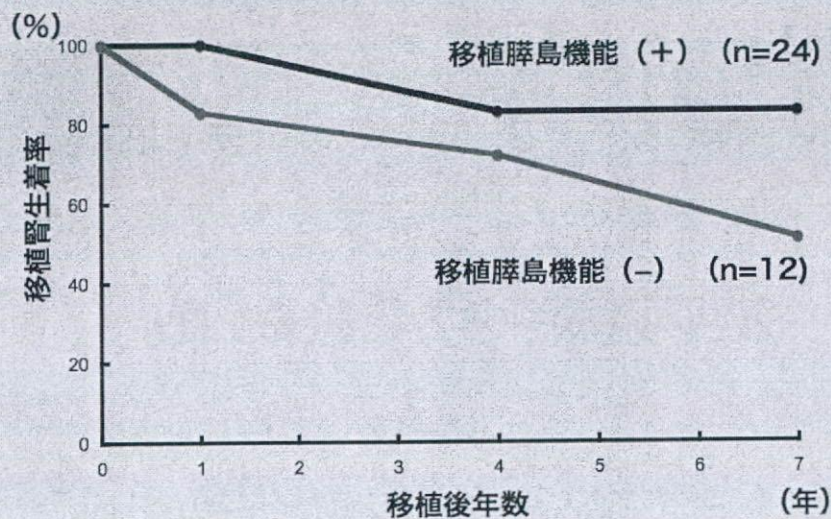
Ccrについては、現在の膵島移植班での議論に準拠して、血清クレアチニン値から体重を考慮して算出する方法がより適当と考えられる。



Kyoto University Hospital Transplant Unit

Kochi Health Sciences Center

移植腎に対する膵島移植の効果



(Fiorina P, Secchi A et.al, J Am Soc Nephrol 2003)

症例

性別：女 年齢38歳 血液型：A型、Rh (+)

病歴

17歳 1型糖尿病発症。

36歳 膵島移植 (膵島単独移植) 腎症3B期
(196000IEQ、純度40%、viability 99%)

一回目移植後経過

腎症の悪化。 全身浮腫・溢水の傾向強く、ECUM開始、
その後、アシドーシス、BUN/Creの上昇あり、一時的に人工透析導
入

退院後、再度腎機能の悪化、透析導入 (約1年間維持透析)。

37歳 腎臓移植 母親から生体腎移植 (高知医療センター移植外科)
その後、人工透析から離脱。

免疫維持療法 メドロール 4mg/日、
タクロリムス trough 5-9ng/ml、
セルセプト 1g/日

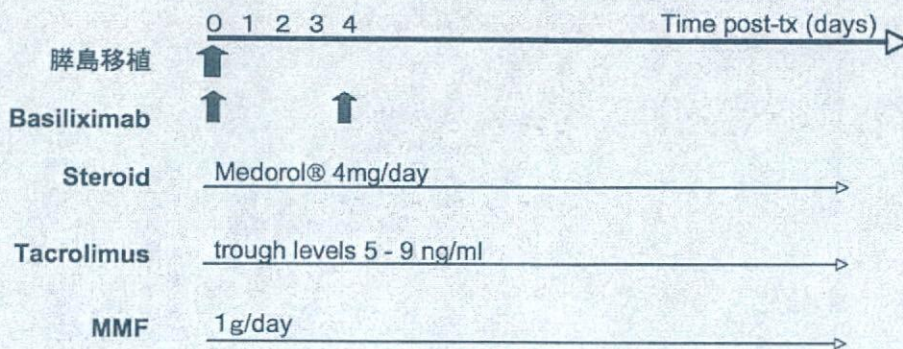


Kyoto University Hospital Transplant Unit

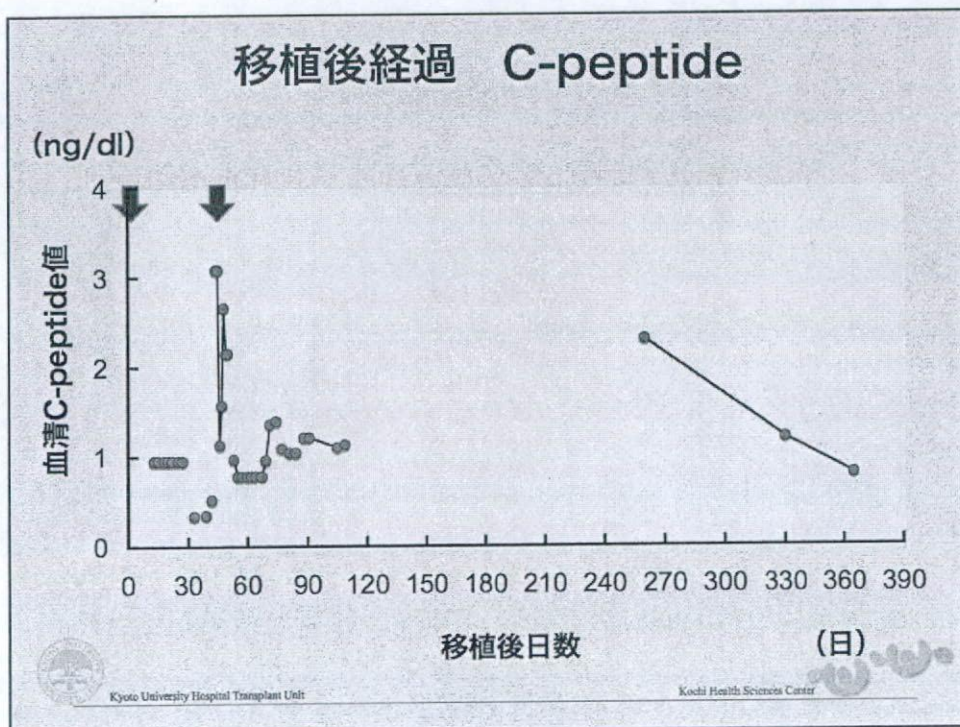
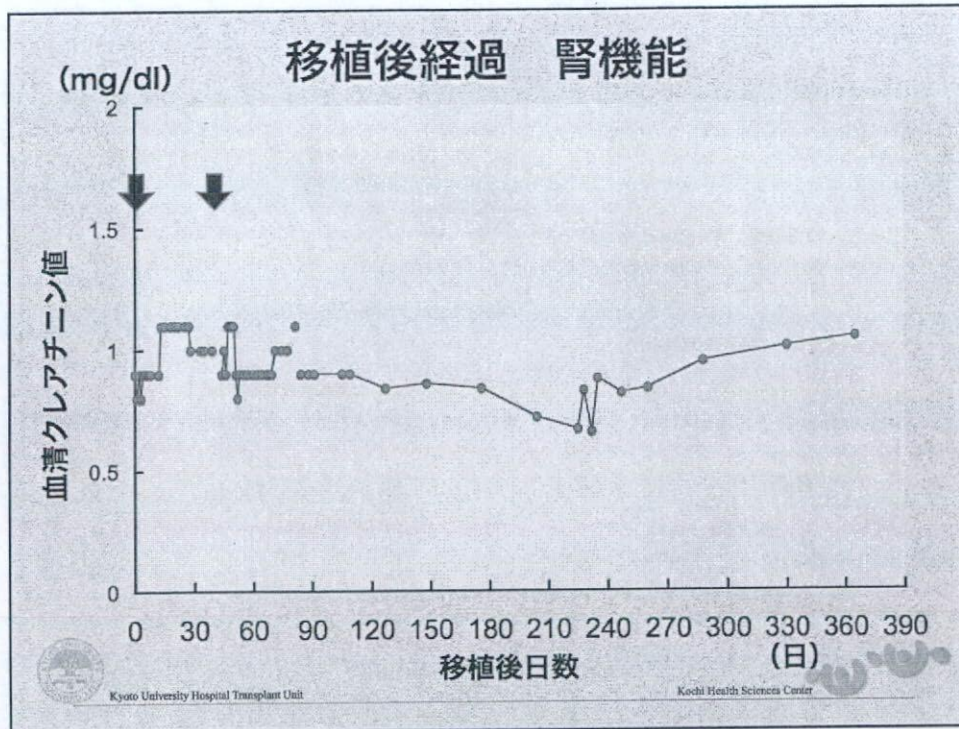
Kochi Health Sciences Center

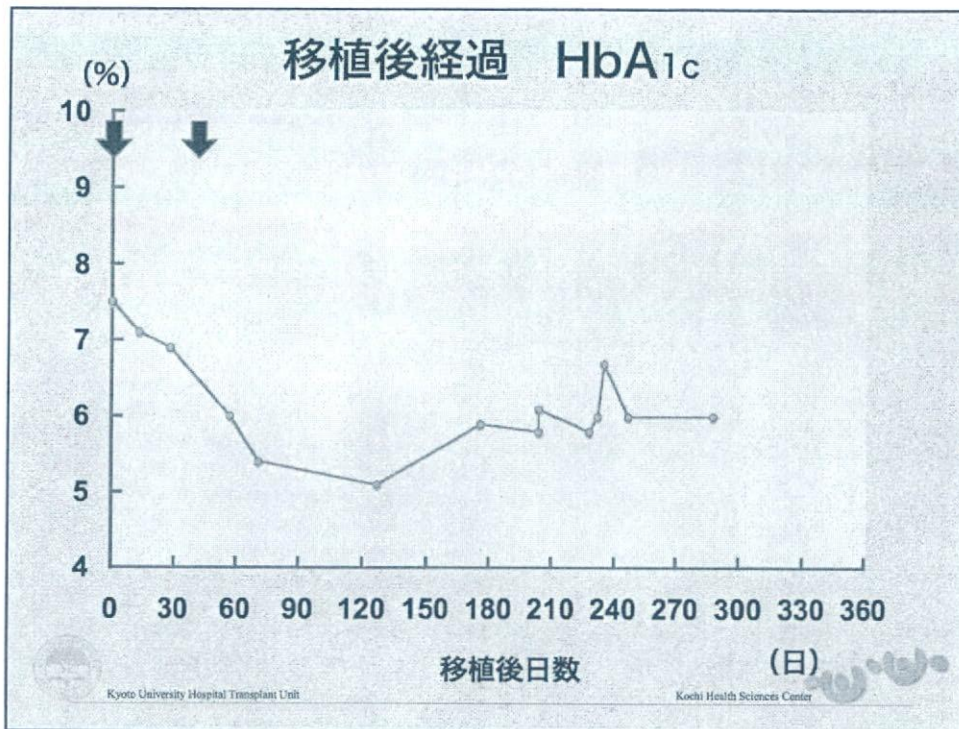


免疫抑制療法



腎移植に対する維持療法を継続。
必要に応じてBasiliximab (20mg)をDay0とDay4に投与する。

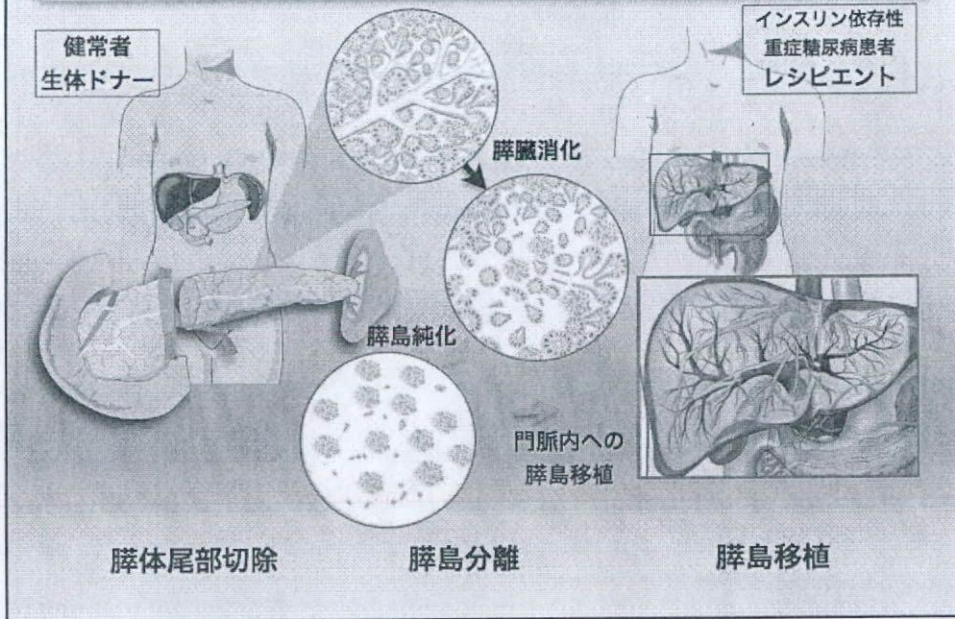




生体ドナー膵島移植

Kyoto University Hospital Transplant Unit Diabetes Research Institute Federation

生体ドナー膵島移植



生体ドナー膵島移植症例

レシピエント

27才 女性
膵性糖尿病 (IDDM)

現病歴:

1977/8 出生
1981 (4才) 膵炎、膵のう胞：膵部分切除術
1982 (5才) 膵空腸吻合術
1984 (7才) 膵乳頭部切開術、膵石摘出術
1992 (15才) IDDM (膵性糖尿病) 発症
以後、低血糖発作が頻発

2002/9 }
2004/8 } 血糖コントロール目的で糖尿病・栄養内科入院
2005/1 }

2005/1 }
2005/8 } 血糖コントロール目的で糖尿病・栄養内科入院
2005/9 }

生体ドナー膵島移植症例

ドナー

57才 女性
レシピエントの実母

内分泌学的評価

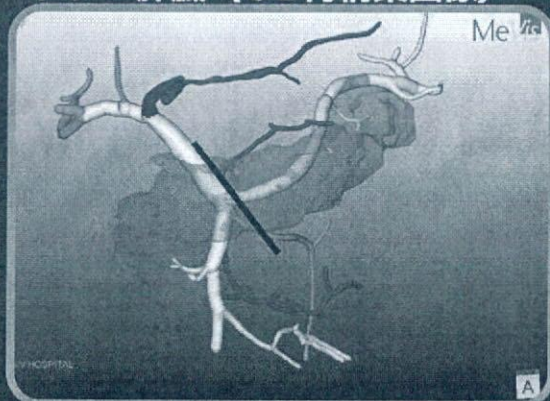
75g OGTT: 正常型
空腹時血糖 83 mg/dl
血糖2時間値 97 mg/dl

インスリン分泌指数 (Insulinogenic index):
 $(41.4-4.2)/(109-83)=1.43$ (range>0.5)

HbA1c 5% (range <5.6%)
BMI 24.9 kg/m² (range <25kg/m²)
BWI 54.3 kg (range <52kg)
HPV16 陰性 (range <陽性)

生体ドナー膵島移植症例

ドナー膵臓 (3D再構築画像)



頭部 : 43.3%

対尾部 : 56.7%

膵管数 : 20.1%

膵臓 : 43.3%

生体ドナー膵島移植症例

ドナー手術



手術時間： 3時間

出血量： 100 ml

尿管挿入： 100 回

生体移植： 3 例

生体ドナー膵島移植症例

分離膵島



	生体 (n=1)	心停止 (n=13)
年齢 (歳)	57	43.8±3.8
BMI (kg/m ²)	24.5	21.2±1.0
冷阻血時間 (分)	44	241±22
温阻血時間 (分)	0	6.8±2.6
膵重量 (g)	38	88±6
膵島収率 (IE/g)	10,740	4.885±532
総膵島収量 (IE)	408,114	399,469±36,411
Viability (%)	99	97±1
Stimulation Index	27.4	5.4±2.5
Stimulation Index	53.4	2.4±3.2
Viability (%)	88	81±1
Stimulation Index	103	2.9±1.2

生体ドナー膵島移植症例

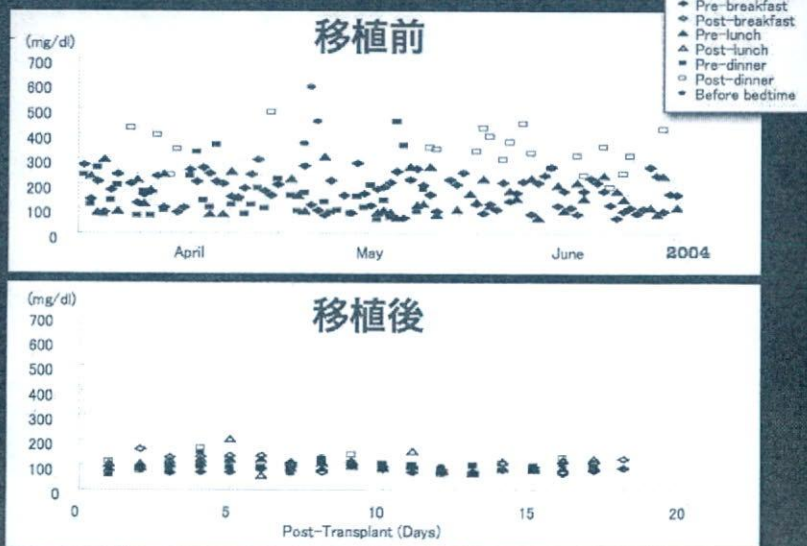
膵島移植



移植時間： 20分

生体ドナー膵島移植症例

レシipient...移植前後の血糖値の推移



生体ドナー膵島移植症例

レシピエント...移植後のインスリン必要量

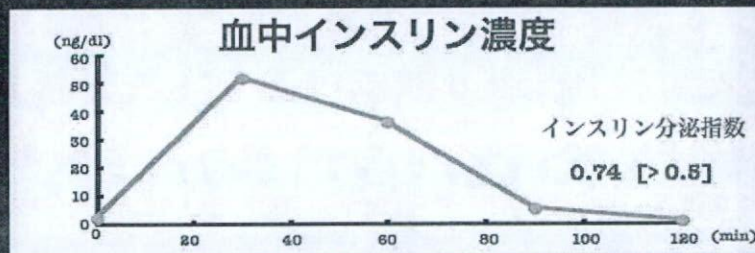
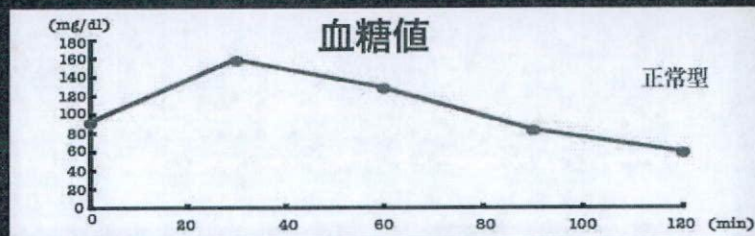
インスリン投与量 (U/day)



生体ドナー膵島移植症例

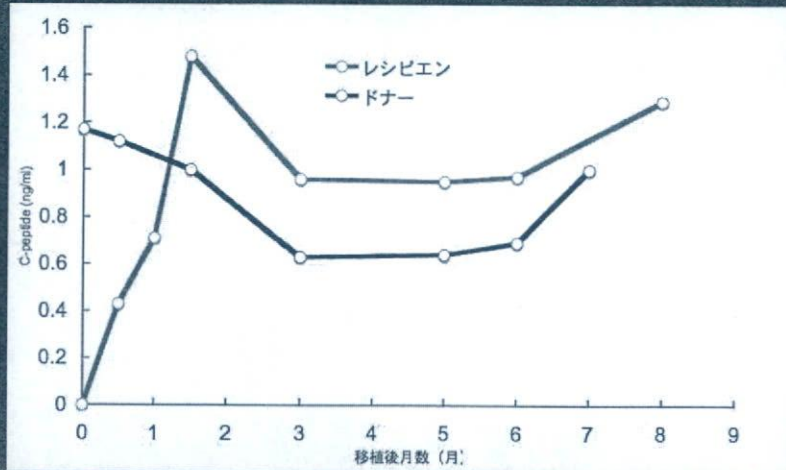
ドナー...膵摘出後膵内分泌機能評価

経口糖負荷試験 (75g OGTT)



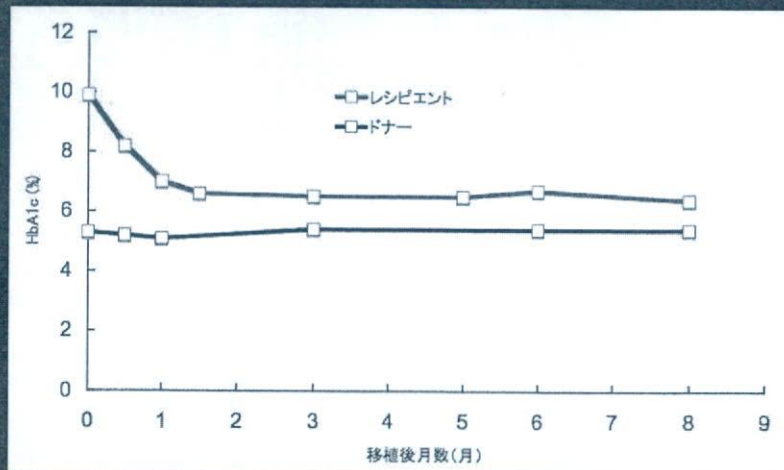
生体ドナー膵島移植症例

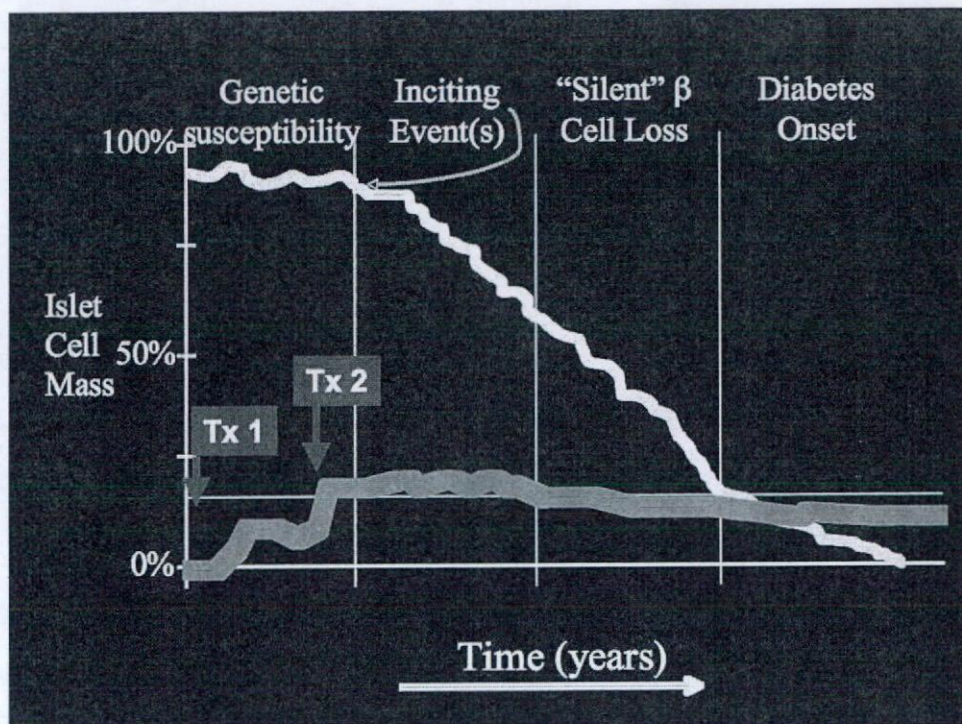
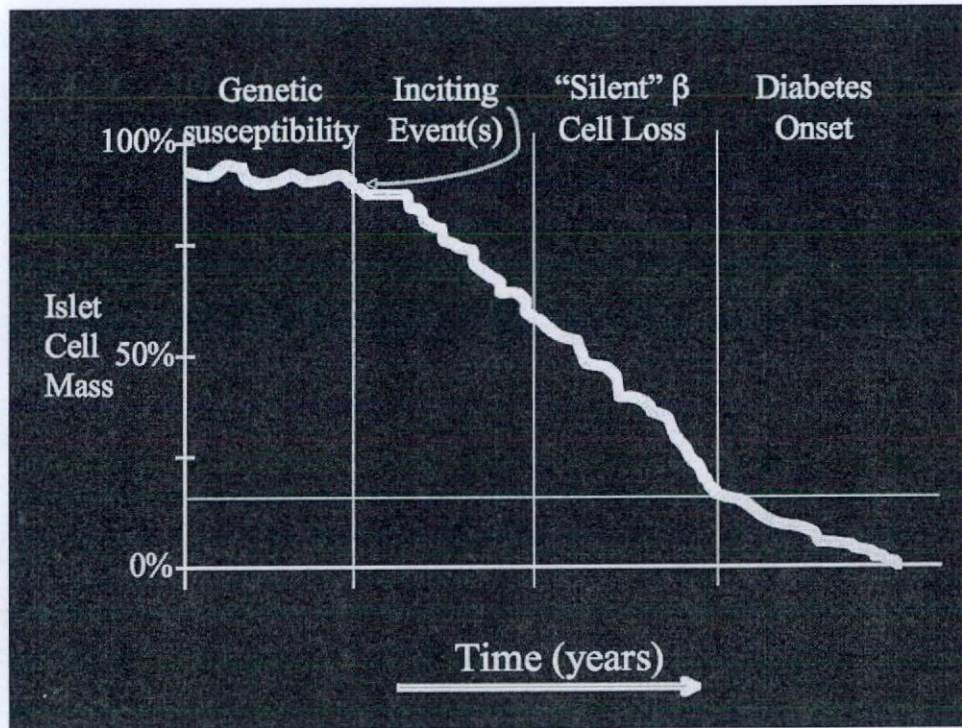
内因性インスリン分泌

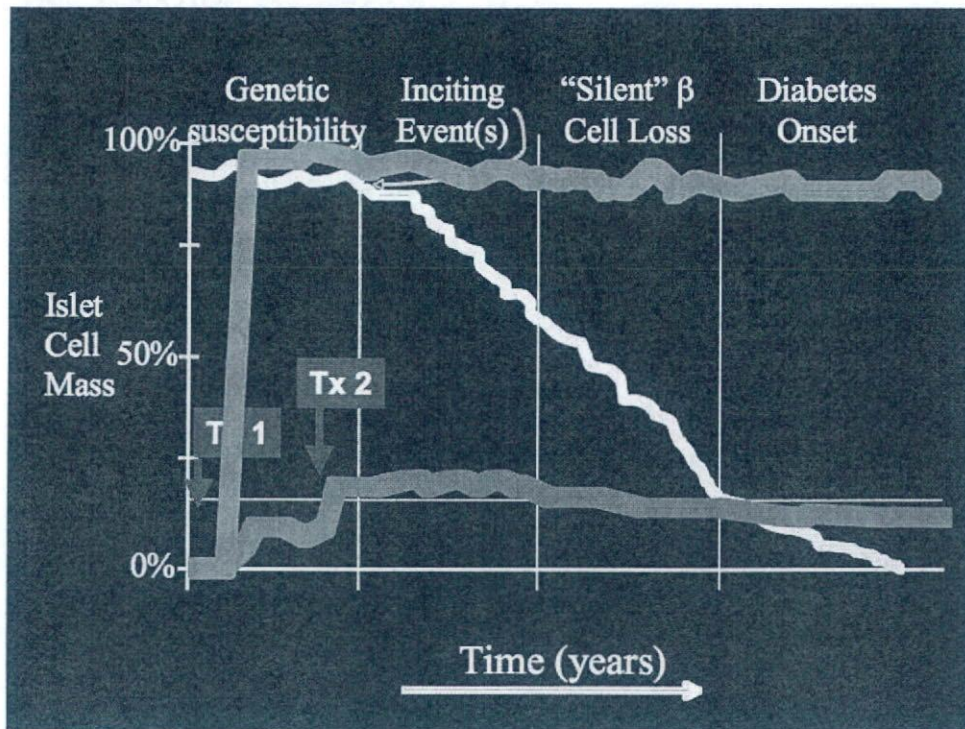


生体ドナー膵島移植症例

HbA_{1c}







まとめ

- 本邦において、心停止ドナー膵を用いてエドモントン・プロトコールに準拠した膵島移植の実施が可能となっている。
- 膵島移植の成績を向上させるためには、移植膵島の生着率の向上のための技術改良を行う必要がある。



Acknowledgement

Kyoto University

Shinji Uemoto
Yasuhiro Iwanaga
Yoshiya Kawaguchi
Michiya Kawaguchi
Emi Yabunaka
Shinako Kuramoto
Yoshiko Manabe

Kentaro Toyoda
Kazuhiro Fukuda
Nobuya Inagaki

Toshiya Shibata

Yasunari Kasai
Taïra Maekawa

Hiromi Wada



Kyoto University Hospital Transplant Unit

Foundation for
Biomedical Research
and Innovation

Koichi Tanka

Baylor Reserch Institute

Shinichi Matsumoto
Hirohumi Noguchi

Okayama University

Naoya Kobayashi
Takeshi Yuasa
Yasuhiro Kubota
Alejandro Soto-Gutierrez
Nalu Navarro-Alvarez
Jorge D. Rivsa-Carrillo
Noriaki Tanaka

U of Alberta

James Shapiro
Tatsuya Kin

U of Miami

Camillo Ricordi
Hirohito Ichii
Rodolfo Alejandro

U of Minnesota

Bernhard Hering
Yukihide Yonekawa
David Sutherland

U of Maryland

Stephen T. Bartlett

U of Wake Forest

Alan C. Farney

Diabetes Research Institution Federation

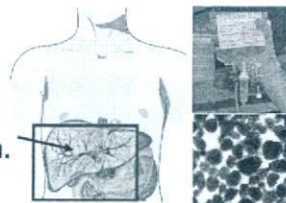


膵島移植と膵島再生： 今後の方向性

福岡大学医学部再生・移植医学
安波洋一

Current status of clinical islet transplantation

- #1. Single islet transplantation affords stable glycemic control in patients with IDDM.
- #2. Sequential islet transplantations with the use of 2-3 donors are required to produce insulin-independence after islet transplantation.
- #3. The rate of insulin-independence of recipients becomes decreased with time after islet transplantation.



To overcome obstacles facing clinical islet transplantation

- #1. Loss of transplanted islets
 - novel procedures for its prevention
 - regeneration of transplanted islets
 - regeneration of islets in recipient pancreas

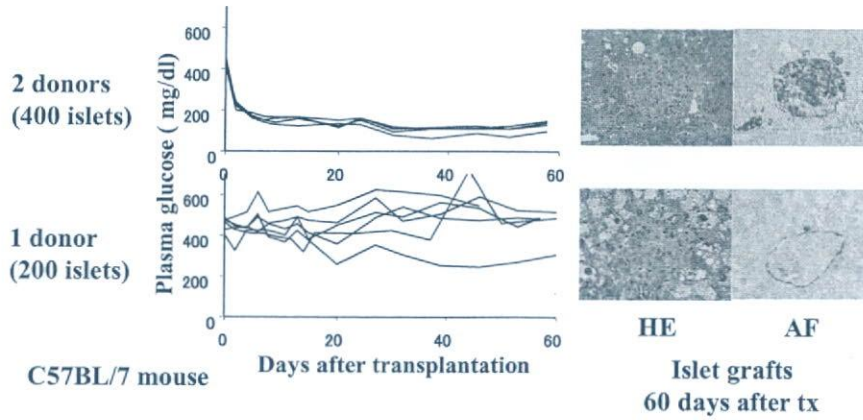
- #2. limited source of donors
 - xenogeneic (porcine) islets
 - ES cells
 - iPS cells

Islet graft loss after transplantation

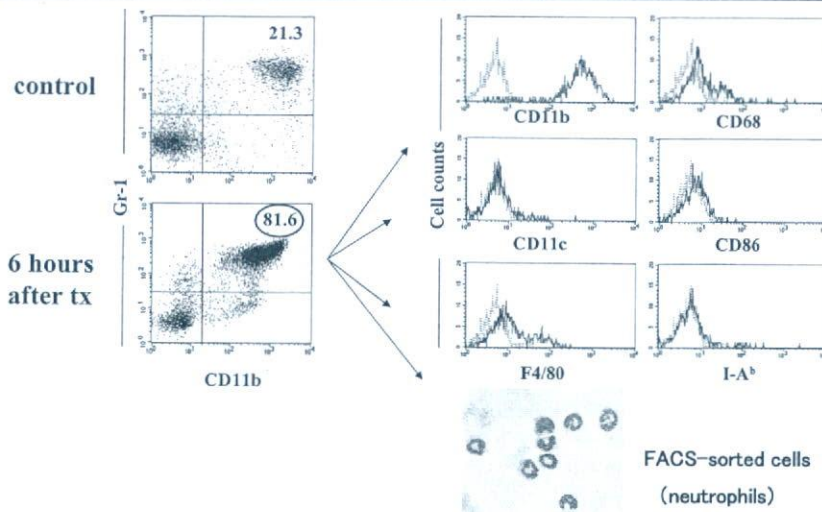
- #1. Known etiology
 - β cell toxicity by immunosuppressants (calcineurin inhibitors) and by sustained hyperglycemia
 - rejection: alloimmune
 - : autoimmune

- #2. Innate immunity such as inflammation in association with engraftments?
 - Early loss of islet grafts soon after transplantation

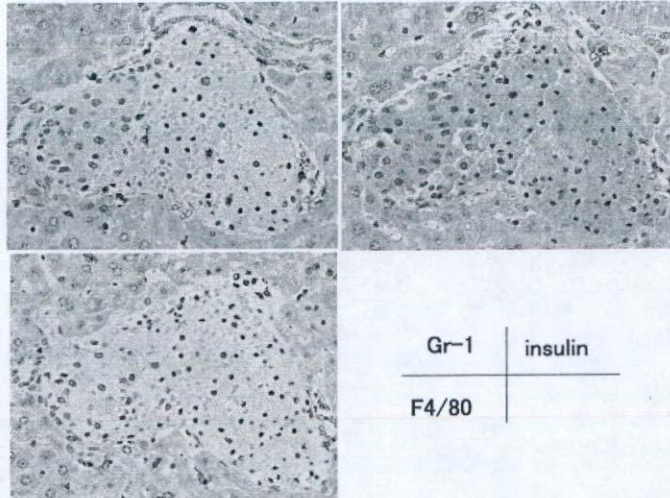
Two donors are required to ameliorate hyperglycemia of STZ-diabetic mice after syngenic islet transplantation



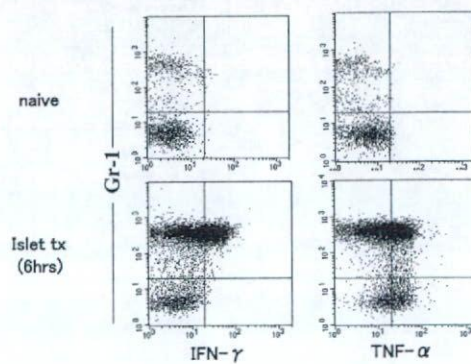
Gr-1⁺CD11b⁺ cells (neutrophils) accumulate into the liver receiving islets



>70% of grafted islets are destructed
in the liver at 6 hours after tx



Gr-1⁺CD11b⁺ cells accumulated into the liver receiving
islets produce proinflammatory cytokines



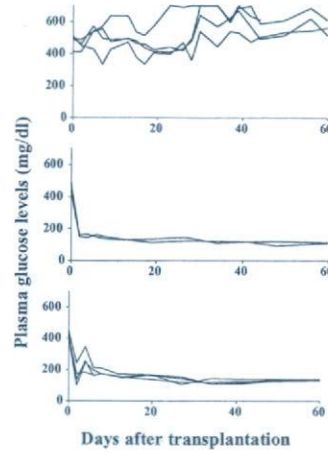
Beneficial effects of antibodies targeting Gr-1⁺CD11b⁺ cells on engraftments

200 islets
intraportal
tx

control ab

Anti-Gr-1 ab
(10 μ g ip, day 0)

Anti-CD11b ab
(10 μ g ip, day 0)



Improvement of engraftments by anti-proinflammatory cytokine antibodies

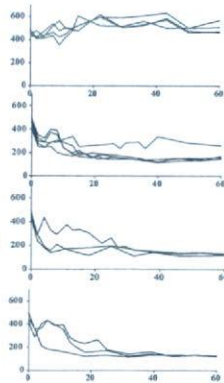
200 pv

I. control

II. anti-IFN- γ

III. anti-TNF- α

IV. anti-IL-1 β



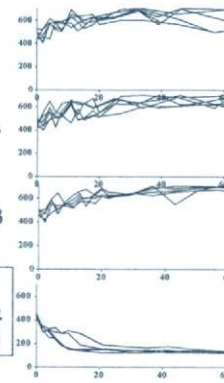
100 pv

V. anti-IFN- γ

VI. anti-TNF- α

VII. anti-IL-1 β

VIII. anti-IFN- γ
anti-TNF- α
anti-IL-1 β

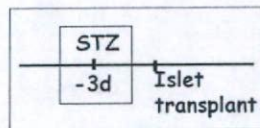


Transplantation 83:1085, 2007

V α 14 natural killer T cells mediate early graft loss of syngenic transplanted islets?

Ikehara, Yasunami, et al. CD4⁺ V α 14NKT cells are essential for acceptance of rat islet xenografts in mice. *J Clin Invest* 105: 1761, 2000.

Essential roles of V α 14 NKT cells in early loss of islet grafts



B6/STZ

B6/STZ
400 islets

B6/STZ
200 islets

NKTKO/STZ
200 islets

NKTKO/STZ
100 islets

In vitro studies

Candidate
cytokines for
islet destruction

IFN γ IL-1 β
TNF α

