

図5: アデノウイルスベクターを用いたブタ膵島へのヒトdecoy Fas、膜結合型ヒトFasLの遺伝子導入

アデノウイルスベクターのmultiplicity of infection (MOI)に比例して、ブタ膵島にそれぞれの目的分子の発現マーカーであるEGFP、DsRedの蛍光の増強を認め、ブタ膵島上にdecoy Fas及び膜結合型FasLの発現を確認した。FACSによる発現解析では、100 MOIのアデノウイルスの感染によりdecoy Fas発現ブタ膵島で81.4%の膵島に、膜結合型FasL発現ブタ膵島で79.3%の膵島にそれぞれの分子発現を認めた。

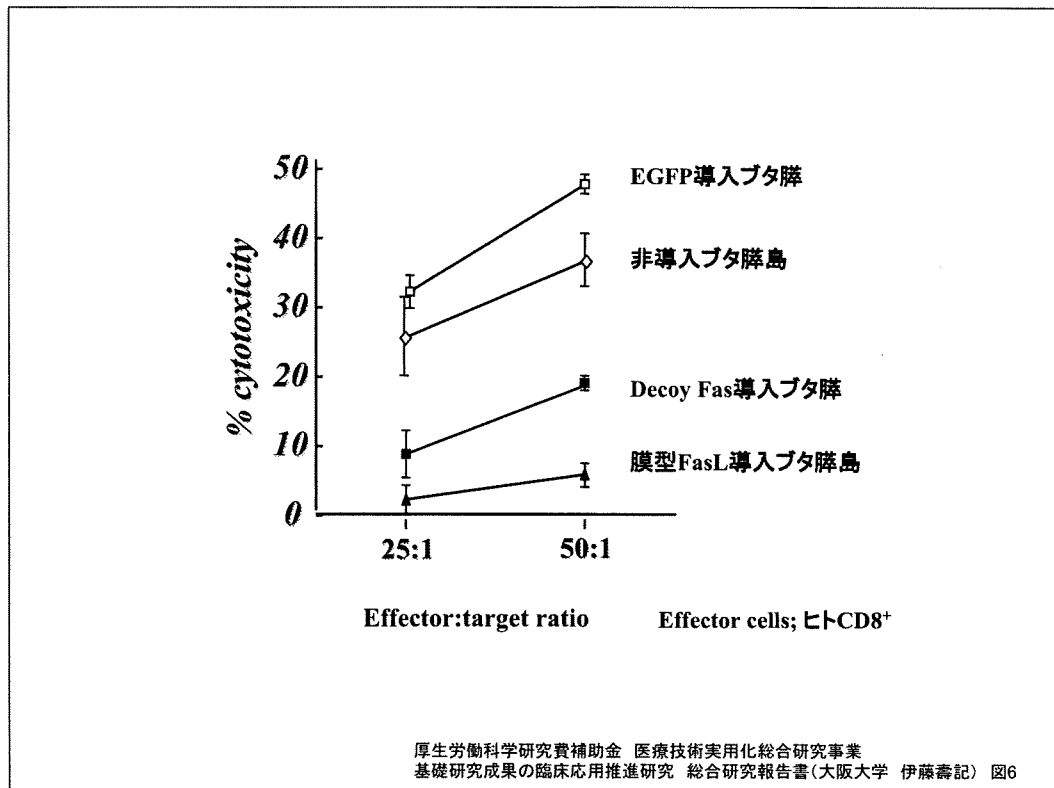


図6:ヒトdecoy Fas、膜結合型ヒトFasL発現ブタ膵島における傷害性抑制効果
E/T比50:1でparental pig isletsに対しヒトCD8+ CTLは37%の傷害性を発揮し、MOCK isletsであるEGFP transfected pig isletsではE/T比50:1で約50%の傷害性を発揮した。decoy Fas発現ブタ膵島に対する傷害性は18.8±1.0%、8.7±3.5%にまで抑制され、膜結合型FasL発現ブタ膵島では5.7±1.8%、2.1±2.0%と強く細胞傷害性を制御できた。

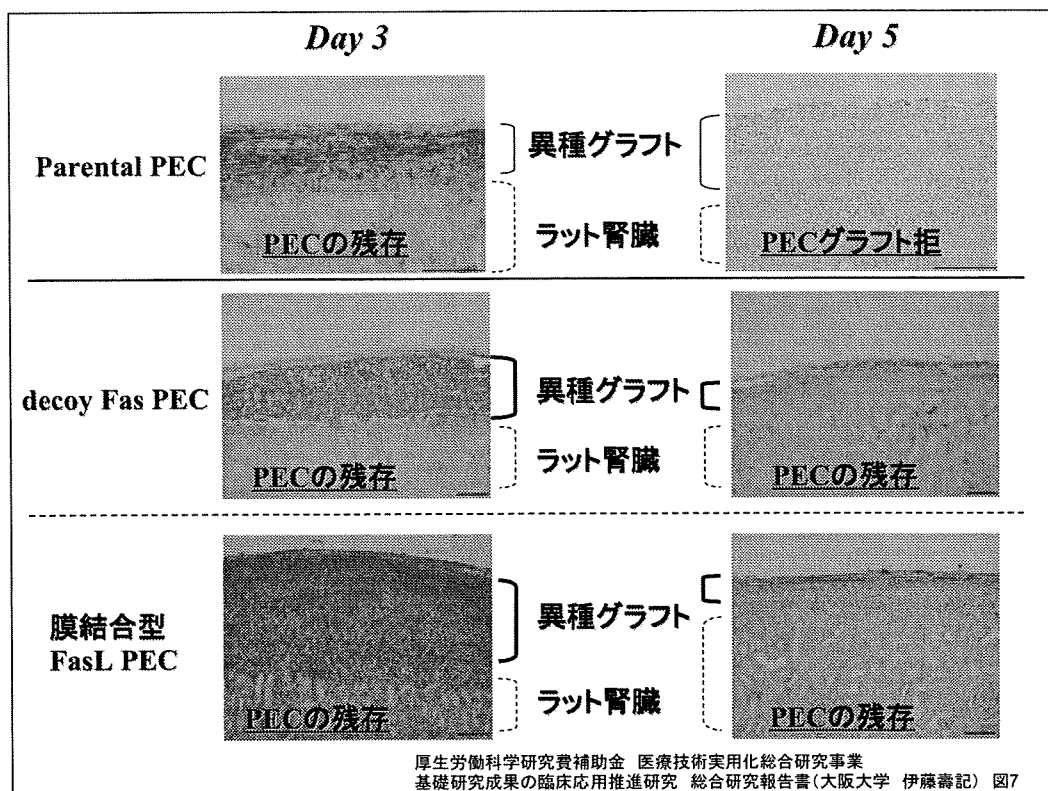


図7:ヒトdecoy Fas、膜結合型ヒトFasL遺伝子導入ブタ血管内細胞株の生着延長効果

ラット腎被膜下に移植したparental PECグラフトでは移植後3日までは生着しグラフトの存在を確認できたが、移植後5日目には完全に拒絶されていた。decoy Fas、膜結合型FasL発現ブタ細胞では、移植後5日目でもグラフトの残存を確認できた。

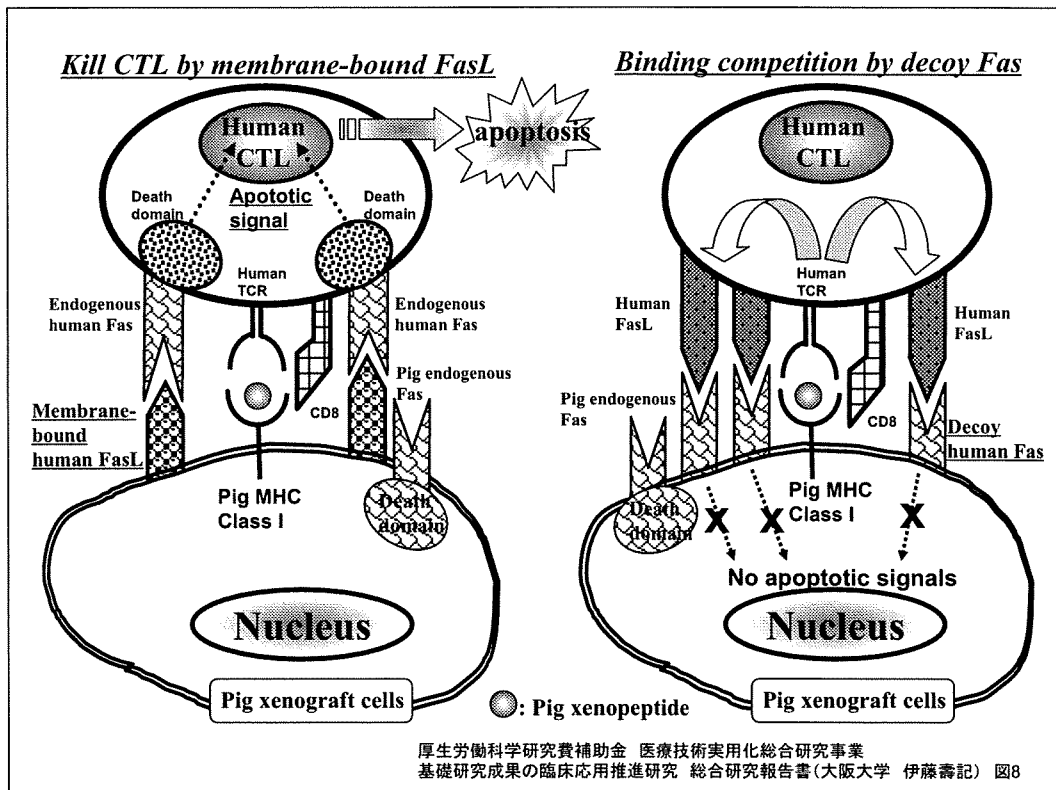


図8: ヒトCD8+ CTLによるブタ異種細胞細胞傷害性回避の新しい戦略

ヒトCD8+ CTLはperforin/granzyme系及びFas/FasL系の2経路を介して標的細胞を直接傷害する。ブタ異種細胞に対しては主にFas/FasL系を介して細胞傷害性を発揮する。ヒトdecoy Fasまたは膜結合型ヒトFasLの2つの新しい細胞傷害抑制分子をブタ異種細胞上に発現させ、ヒトCD8+ CTLからの直接細胞傷害性を回避する戦略を提唱する。

総合研究報告書

探索医療の成果としての膵島移植医療の確立
— 臨床試験実施計画書の作成 —

分担研究者 山口 拓洋 東京大学医学部附属病院

研究要旨

Clinical Islet Transplantation Registry (CITR) のAnalysis Planの詳細な検討やインスリン依存状態糖尿病患者のデータを用いた初回膵島移植後のC-ペプチド濃度、ヘモグロビンA1cなどの各パラメータ間の関係について検討し、膵島移植医療研究における適切な統計解析方法を探索するとともに、これらを踏まえて「インスリン依存状態糖尿病患者の治療としての心停止ドナー膵島移植」の臨床試験実施計画書作成及び作成支援を行った。

A. 研究目的

膵島移植医療研究における適切な統計解析方法を検討するとともに（平成19年度、20年度）、膵島移植臨床試験の実実施計画書作成及び作成支援を行う（平成20年度、21年度）。

B. 研究方法

本邦における膵島移植データの統計解析方法の参考とするため、Clinical Islet Transplantation Registry (CITR) でのAnnual Report作成などに利用されているAnalysis Planについて検討した。また、実際の膵島移植データを用いて、初回膵島移植後のC-ペプチド濃度、ヘモグロビンA1cなどの各パラメータ間の関係についても検討を加えた。これらを踏まえて、研究者、データマネージャーらと協議のうえ、膵島移植臨床試験のプロトコルの作成及び作成支援を行った。

（倫理面への配慮）

試験計画書作成にあたっては、「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）」、「疫学研究に関する倫理指針（平成19年11月1日施行）」などの関連指針や関連法規を遵守する内容となるように留意した。解析には匿名化されたデータを用いた。

C. 研究成果

・ CITRでの評価項目と解析について

インスリン離脱の有無、インスリン離脱の持続期間、臓器機能評価、糖尿病に関するマーカー、低血糖障害、代謝機能などが評価項目であった。解析は、インスリン離脱・離脱期間・graft lossに影響を及ぼす要因の検討（最初の移植時、再移植時）、当糖尿病に関するマーカーなど（HbA1c、C-ペプチド、血糖値など）の変化、低血糖の有無、導入療法や免

疫抑制剤の使用状況、合併症の種類、移植膵島の量や質、移植後のQOL、膵島移植の自然史などについて検討することが挙げられている。解析担当者が特に気をつけているのが、対象者の異質性に伴う結果の解釈の難しさと一般化可能性についてであった。

・ 初回膵島移植後患者のデータの解析

初回膵島移植後のC-ペプチド濃度、ヘモグロビンA1cなどの各パラメータ間の関係について、既存データをもとに、相関係数や回帰モデルなどを用いて検討したが（背景情報や糖尿病患者にとって重要なアウトカムなどデータが十分に確認できなかったことやサンプルサイズ不足からあくまで探索的な検討に過ぎない）、例えばC-ペプチド濃度とヘモグロビンA1cの関係は、移植後の時間により一定の傾向は見られなかった。

・ 膵島移植療法の臨床試験計画書の作成及び作成支援

統計学的事項（サンプルサイズ設計、解析計画など）を中心に膵島移植療法の臨床試験計画書の作成及び作成支援を行った。加えて、研究の全体スケジュール、特に患者の登録方法、観察・検査・報告スケジュールの整理、症例報告書（CRF）についても重点的に整理した。

D. 考察

膵島移植研究においては、移植後経時的にデータを収集する必要がある一方で、データの欠測や患者の脱落の問題が生じており、研究支援体制、特に、研究の進捗管理も含めたデータマネジメントが重要であることがCITRのAnalysis Planなどから確認できた。本邦においても、研究事務局及びデータセンターの役割が非常に重要になってくると思われる。実際に、計画している膵島移植療法の臨床試験は測

定項目が多く、かつ、データの収集スケジュールが複雑である。データマネジメントを含めた研究支援体制が重要であり、統計家やデータマネジャーの関与が不可欠であることを再認識した。初回髒島移植後患者のデータの解析については、対象患者数が限られていたことから、今後本邦におけるデータの蓄積が重要と思われる。

E. 結論

髒島移植医療研究における適切な統計解析方法を検討するとともに、髒島移植臨床試験の実施計画書作成及び作成支援を行った。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし。
2. 学会発表
特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

細胞治療に対するエンドポイント設定の研究

分担研究者 嶋澤 るみ子 東北大学未来医工学治療開発センター

研究要旨

1 型糖尿病治療法としての膵島移植を適格に評価するためのエンドポイントを設定するために、過去の膵島移植症例に対する評価項目の調査を行った。

これまでの膵島移植の評価は主に、有効性に関してはインスリン離脱と C-peptide 値、安全性については移植時手技及び免疫抑制剤による有害事象に関して検討されてきた。また現在実施中の CIT-06&07 においては、HbA1c 値と重症低血糖発作（severe hypoglycemic event）を組み合わせる主要評価項目としていた。

国内膵島移植症例においては、HbA1c の推移のデータは集積されていたが、低血糖発作に関するデータは収集されていなかったため、CIT-06&07 と同じエンドポイントが国内症例の評価として適切であるのか検討出来なかった。さらに移植後の膵島機能評価指標である SUIITO index を用いてのレトロスペクティブな検討も行った。

膵島移植の評価は、主に数値として測定可能な検査値に頼る傾向があったが、最近実施中の臨床試験においては、QOL に直結する低血糖発作など患者の自覚症状に基づく評価が組み入れられるようになってきている。また SUIITO index は移植後膵島の機能評価として、臨床試験において、必ず測定される空腹時血糖値と血中 C-peptide 濃度から算出可能なだけでなく、QOL のような単純な数値化の難しい予後まで予測できる可能性のある指標である。

今後とも様々な症例に対して評価をおこない、エンドポイントとしての適切性を更に評価していく必要があると考える。

A. 研究目的

医療における治療法評価に、適切なエンドポイント（評価項目）の設定は欠かせない。画期的な新規治療法は、既存の疾患治療の概念を変えるものとなるため、新たなエンドポイントの設定が治療法の有効性、安全性の評価の為に必要となってくる。

膵島移植は、当初 1 型糖尿病治療の根治治療になりうる方法として試みられてきた。しかし期待されていたインスリン注射からの完全離脱は、移植後 5 年で 7.5% であることが報告された (Ryan, E.A. et al., *Diabetes*, 54: 2060-2069, 2005)。その一方で、移植膵島自体は機能し続け、血糖値維持が容易になり、患者の QOL 向上に貢献できることが

明らかになりつつある。

本研究においては、膵島移植が 1 型糖尿病治療の選択肢の 1 つとして標準的治療法となるために必要な、治療のエンドポイント（評価項目）を設定できることを目的とする。適切なエンドポイントが設定できれば、膵島移植のリスクベネフィット評価が可能になり、1 型糖尿病治療法としての位置づけ及び適応患者が明確になると考える。

研究を開始した時点では、国内膵島移植再開の見込みが立っていなかったため、本研究では過去の膵島移植臨床試験で検討されているエンドポイントを調査し、それぞれのエンドポイントの特徴や関連性を検討することとした。

検討した内容は、①エドモントンプロトコール

でのエンドポイント、②実施中の米国 Clinical Islet Transplantation (CIT) Study のエンドポイント、③ SUITO (Secretary Unit of Islet Transplant Objects) index のエンドポイントとしての有用性、④国内膵島移植症例 18 症例での評価である。

B. 研究方法

供与いただいた国内膵島移植症例 18 症例データ以外はすべて公表資料に基づき調査を行った。

1. エドモントンプロトコールにおける評価項目の調査

海外で実施された膵島移植に関する報告のうち、エドモントンプロトコール (Shapiro, A.M. et al., *New Engl. J. Med.*, 343: 230-238, 2000) を使用し、Clinical trial として実施されたもの (Shapiro, A.M. et al., *New Engl. J. Med.*, 355: 1318-1330, 2006) と移植後長期の追跡がなされているもの (Ryan, E.A. et al., *Diabetes*, 54: 2060-2069, 2005) について、有効性に関する評価項目と安全性に関する評価項目をまとめた。

2. CIT-06&07 protocol における評価項目の調査

Clinical Islet Transplantation Study の HP (<http://www.isletstudy.org>) 上で公開されている Protocol の内容を用いた。

3. 国内膵島移植症例 (18 症例) に関する検討

膵・膵島移植研究会事務局がある福島県立医科大学外科学第一講座、後藤満一教授、斎藤拓朗博士よりご提供頂いた。

C. 研究結果

1. エドモントンプロトコールにおける膵島移植症例に対する評価項目の調査

膵島移植症例に対する評価は、有効性に関してはインスリン離脱と C-peptide 値、安全性については移植時手技及び免疫抑制剤による有害事象に対して検討されていた。

2. CIT 臨床試験のエンドポイント

CIT-06&07 においては、HbA1c 値と低血糖症状 (severe hypoglycemic event) を組み合わせて、主要評価項目としていた。

3. SUITO index の評価項目としての検討

SUITO index とは、松本らによって開発された新しい移植後の膵島機能評価方法である (Matsumoto S, et al. *Transplant Proc* 37: 3435-3437, 2005)。SUITO index は膵島移植後の空腹時血中 C-peptide 濃度が、空腹時血糖値に比例し、グラフの傾きが機能している移植膵島数を反映することを見いだすことにより導き出された。健康人の血糖値と C-peptide 濃度のデータから、健康人を 100% として移植後の生着数が求められる計算式となっている。計算式は $\text{SUITO index} = \frac{\text{空腹時血中 C-peptide 濃度 (ng/dL)}}{[\text{空腹時血糖値 (mg/dL)} - 63]} \times 1500$ である。

SUITO index に関しては、以下のような内容が報告されている。

- ・移植後 3~30 日間の平均値がおおよそ 30 (> 26) でインスリンからの離脱が可能 (Matsumoto S, et al. *Transplant Proc* 37: 3435-3437, 2005)。

- ・SUITO index はインスリン減少率と高い相関が認められる (Matsumoto S, et al. *Transplant Proc* 40: 364-366, 2008)。

- ・SUITO index が 10 を越えると糖尿病症状やインスリン治療の満足度など QOL が改善するが、10 以下の場合は QOL の改善が認められない (Takita M, et al. *American Transplant Congress* 2009)。

4. 国内膵島移植症例 18 例の結果

18 例のうち移植回数が 1 回のみ: 8 例、2 回 4 例、3 回 6 例であった。個々の症例に関するデータは、血糖値、C-peptide 濃度、HbA1c、抗 GAD 抗体、有害事象、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害について調べられていた。

①CIT 臨床試験エンドポイントでの検討

国内膵島移植症例においては、HbA1c の推移のデータは集積されていたが、低血糖症状に関する

データは収集されていなかったため、国内症例の評価として適切であるのか検討は出来なかった。

②SUITO index に関する検討

比較的データのそろっている HbA1c について、SUITO index との関連を検討した。

松本らの論文 (Matsumoto S, et al. Transplant Proc 40: 364-366, 2008) を参考に、移植 1 ヶ月後の SUITO index と、移植 3 ヶ月後の HbA1c の相関をみることにした。必要なデータがそろっていた症例は、移植 1 回目で 11 症例、2 回目 6 症例、3 回目 6 症例であった。移植回数毎に相関をみたところ明確な相関は認められなかった。

D. 考察

1. 有効性のエンドポイント

膵島移植医療の評価項目として、これまで主に使用されてきたものは、有効性に関しては、インスリン離脱、C-peptide 値、HbA1c 値などである

膵島移植医療が必ずしも 1 型糖尿病の根治治療法とはならないこと、そして患者の QOL 向上が目的となってきたことと勘案すると、プライマリーエンドポイント (主要評価項目) をインスリン離脱とするのは、膵島移植の治療効果を一部しか評価していないことになる。C-peptide 値は、移植膵島の機能評価を可能とする数値として有効であると考ええる。

CIT-06 及び 07 で採用されている HbA1c 値及び severe hypoglycemic event 組合せの主要評価項目に関しては、国内移植実施例では低血糖発作に対する調査が行われていないため、国内症例の評価として適切であるのか十分な調査は出来なかった。

長期的な 1 型糖尿病に対する有効性としては、糖尿病合併症の軽減が期待されるが、現在までに明確な結果は出ていない。

患者の QOL 向上を評価するためには、①患者の QOL 指標自体をエンドポイントとする、②患者の QOL 向上と相関関係にある指標をエンドポイントとする、のいずれかが考えられる。②に関しては SUITO index が有望な候補であると考ええる。

いずれにしても、これまでの膵島移植後患者の QOL 調査は極めて少なく、現時点でエンドポイント

として利用できるほど確立した QOL 指標はない。エンドポイントと関連した QOL 指標は、今後の重要な課題である。

2. 安全性のエンドポイント

安全性に関する評価項目は、移植手技あるいは免疫抑制剤による有害事象であった。膵島移植医療には、①移植時の有害事象、②免疫抑制剤による有害事象の可能性が存在するため、治療法の評価を行う上でこれらを実評価項目として設定することが必要である。特に②については、長期的な follow-up によりデータを収集することが、膵島移植医療のリスクベネフィット評価を行う上で不可欠である。

E. 結論

膵島移植の評価は、主に数値として測定可能な検査値に頼る傾向があったが、実施中の臨床試験においては、QOL に直結する低血糖症状など患者の自覚症状に基づく評価が組み入れられるようになってきている。SUITO index は移植後膵島の機能評価として、数値として測定可能な検査値から算出することができるだけでなく、QOL のような単純な数値化の難しい予後まで予測できる可能性のある指標である。臨床試験において、必ず測定される空腹時血糖値と血中 C-peptide 濃度から算出可能なためレトロスペクティブな評価にも使用することができる。

今後の臨床試験においては、事前に評価すべき低血糖症状など QOL に直結する評価項目を定めてプロトコールを作成・実施するのが重要である。

膵島移植医療は確定的なリスクベネフィット評価が可能にほど、年月や症例数の積まれた治療法ではない。しかし、膵臓移植と比べると移植時の有害事象のリスクは低いことから、1 型糖尿病の根治治療法とはならなくても、有用な治療法の 1 つとなり得る状況と考える。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし。

2. 学会発表
該当なし。

H. 知財財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。

2. 学会発表
該当なし。

3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総合研究報告書

膵島移植医療におけるQOLに関する研究

分担研究者 畑中暢代 東京大学医科学研究所 先端医療社会コミュニケーションシステム 社会連携研究部門

研究要旨

膵島移植医療の目的は、救命ではなくQOLを改善させることである。つまり、移植膵島の機能が良好であっても、QOLの改善が得られなくては意味がない。QOLは患者自身が実感するものであるため患者の期待やニーズを知り、医学情報のみならず患者が必要としている情報を提供することが必要となる。患者が必要な情報を提供することは、患者自身が受ける医療やその後の生活、人生に対し向き合っ考え、患者自らの意志で医療を選択すること（オートノミー）のサポートとなる。つまり、膵島移植医療の確立には、膵島移植の技術革新だけではなく、患者の期待の把握、正確な医療情報伝達、医療サイドと患者の認識のずれの解消などの対策も極めて重要である。本研究では、膵島移植の本来の目的であるQOL改善を達成するために、1) 患者からの情報収集、2) 1型糖尿病患者の膵島移植医療への期待の把握、3) インフォームドコンセントによる患者と医療サイドの情報認識のずれの調査、4) 良質な膵島移植医療を提供、5) 米国の研究協力機関において膵島移植医療前後のQOLの調査を実施した。この結果、膵島移植に対する患者の期待が高いことと同時に患者が必要な情報が不足していることが明らかとなった。情報不足を補うために、患者の意向調査を元に医学的に必要な情報以外に患者が必要としている情報を含めた情報適用ツールを作成した。また、膵島移植患者のQOL調査の結果、移植膵島が良好に機能すればQOLが改善することが明らかになった。今後、日本での膵島移植再開に向けてより適切な情報提供が行なわれ、患者自身が移植医療を選択し（オートノミー）、良質な膵島が移植されることで、QOL改善という膵島移植の本来の目的を達成し、日本においても標準治療となることが期待される。

研究協力者 松本慎一 Baylor All Saints Medical Center, Baylor All Saints Islet Cell Laboratory, Baylor Institute for Immunology Research, Islet Cell Transplantation Laboratory

A. 研究目的

膵島移植医療の目的は、救命ではなくQOLを改善させることである。つまり、移植膵島の機能が良好であっても、QOLの改善が得られず、患者が満足できなくては意味がない。患者の満足を得るためには、膵島移植技術や移植膵島の機能への技術革新による安定した医療提供に加え、患者の期待の把握、正確な医療情報伝達、医療サイドと患

者の認識のずれの解消などの対策も極めて重要となる。患者が自身の移植後のQOLを検討し、治療を選択することが、実は患者のQOLを左右するのである。

本研究では、患者の期待を把握するためのアンケートおよび意向調査を行い、患者にとって必要な情報を提供することを第一の目的とした。また、実際に膵島移植前後の患者のQOL調査を行い、膵島移植におけるQOL改善効果を明らかにすることを第二の目的とした。

B. 研究方法

研究1年目は、655件の患者からの相談内容を

分析した。

研究 2 年目は、前年度の調査をもとにアンケート用紙を作成し、1 型糖尿病患者 108 名を対象として、疾患や現在の治療そして移植医療に関する意向調査を実施した。

研究 3 年目は、前年度の結果を分析し、患者にとって必要であると判断された情報を網羅した情報提供ツールを作成した。研究協力機関であるベイラー大学病院での膵島移植患者の移植前後の QOL 調査を行った。

C. 研究結果

患者からの相談内容を分析した結果、日本においては、膵島移植医療の情報が患者へ十分提供されておらず、移植後の患者の満足度も必ずしも高くなかった。

その結果を受け、膵島移植医療の対象である 1 型糖尿病患者に対し、疾患と治療および移植医療に対する意向調査を行った結果、患者の医療に対する満足や移植に対する期待が明らかとなり、患者の精神的サポートの重要性など膵島移植医療の課題も明らかとなった。

探索医療である膵島移植医療の情報は、患者の誤解や移植に対するイメージが影響することも明らかとなったため、情報提供ツールの見直しが必要と判断できた。情報提供ツールとしてパンフレットを作製した。パンフレットは、患者の治療選択における自律（オートノミー）を支援することが目的である。今後、膵島移植医療の情報が変化すれば、改訂を行い可能な限りの最新情報の提供を行いたい。

また、研究協力施設であるベイラー大学病院において、健康状態全般を反映する short-form health survey (SF-36)、糖尿病の QOL を反映する Diabetes Form 2.1、インスリン治療の満足度を反映する Insulin treatment satisfaction questionnaire (ITSQ) を膵島移植前後の患者を対象に実施した。この結果、生着膵島数を反映する

SUITO Index が 10 以上（健常人と比べて 10% 以上の膵島が生着していることに相当する）に達することで QOL が改善するが、10 未満では QOL の改善がみられないことが明らかとなった。

D. 考察

本研究では、患者からの相談内容の分析の結果、膵島移植に関する情報が十分に患者に届いていないことが明らかとなった。膵島移植に関して必要であるにもかかわらず伝わっていなかった情報および患者が必要とする内容を網羅してパンフレットとして情報提供ツールを作成した。今後このツールにより、より適切な情報が患者に提供でき、その結果オートノミーが支援されることが期待される。情報ツールを利用した理解度の向上に対する成果の評価は今後の課題である。

また、現在日本では膵島移植が一時的に停止しているために、膵島移植前後における患者の QOL の調査を研究協力施設の米国のベイラー大学病院にて実施した。その結果、移植膵島の生着数が正常人と比較して 10% 以上となれば、QOL が改善されることが判明した。膵島移植は QOL の改善を目指した治療であるため、SUITO Index 10 以上が QOL 改善につながる知見は重要である。これらの米国でのデータは、日本で膵島移植が再開された際に比較の対象として利用でき、膵島移植を日本でも標準治療として実施する際の根拠となると考えられた。

E. 結論

我が国では膵島移植に関する情報提供が不十分であったため、情報提供ツールを作成した。情報提供をきちんと行うことで、患者の医療の自律的選択を促進し、患者の満足度および QOL が向上することが期待された。米国での膵島移植では、健常人のおよそ 10% の膵島が生着することで QOL が改善することが判明した。我が国の膵島移植再開時のエンドポイントとして重要な知見であり、我

が国の膵島移植の標準化に活用できると考えられた。

膵島移植医療の確立には、膵島移植技術や移植膵島の機能への技術革新に加え、患者との良好なコミュニケーションによる患者の期待の把握、正確な医療情報伝達、医療サイドと患者の認識のずれの解消などが、QOLの改善に極めて重要であることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 畑中暢代, 松本慎一. 膵島移植医療の現状血液フロンティア 2008; 18: 39-45
- 2) 松本慎一, 畑中暢代. 再生医療: 臨床応用が進む細胞治療、糖尿病に対する膵島移植によるベータ細胞補充療法 クリニカルエンジニアリング 2009; 20
- 3) Matsumoto S, Hatanaka N, et al. Improvement of pancreatic islet cell isolation for transplantation. *Baylor University Medical Center Proceedings* 20, 357-362, 2007
- 4) Liu X, Matsumoto S, Okitsu T, Hatanaka N, et al. Analysis of donor- and isolation-related variables from non-heart-beating donors (NHBDs) using the Kyoto islet isolation method. *Cell Transplant* 2008;17:649-656
- 5) Matsumoto S, Noguchi H, Hatanaka N, Kobayashi N, Jackson A, Naziruddin B, Levy MF. Evaluation of engraftment after single islet transplantation from a brain-dead donor by the secretory unit of islet transplant objects (SUITO) index. *Transplant Proc.* 2008 Mar;40(2):364-6
- 6) Matsumoto S, Noguchi H, Hatanaka N, Shimoda M, Kobayashi N, Jackson A, Onaca N,

Naziruddin B, Levy M. Estimation of Donor Usability for Islet Transplantation in the United States with the Kyoto Islet Isolation Method. *Cell Transplant* 2009; 18: 549-56.

7) Matsumoto S, Noguchi H, Hatanaka N, Shimoda M, Kobayashi N, Jackson A, Onaca N, Naziruddin B, Levy M. SUITO index for evaluation of efficacy of single donor islet transplantation. *Cell Transplant* 2009; 18: 557-62.

8) Noguchi H, Hatanaka N, Matsumoto S. Renal and islet transplantation from non-heart-beating donors in Japan. *Organ Donation and Transplantation After Cardiac Death*. Edt. David Talbot, Anthony M D'Alessandro. Oxford University Press 2009; 289-305.

9) Hatanaka N, Takita M, Yamaguchi T, Kami M, Matsumoto S. Interests in beta-cell replacement therapies among Japanese patients with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* (in press)

10) Hatanaka N, Matsumoto S, Tanaka Y, Kami M. Why do Japan's advanced medical treatments never get ahead? *Keio Journal of Medicine* (in press)

11) Matsumoto S, Hatanaka N. Islet transplantation from live related donor. *Islet Transplantation: Biology, Immunology, and Clinical Applications*, (in press)

2. 学会発表

- 1) Shinichi Matsumoto, Nobuyo Hatanaka et al. Estimation of donor usability for islet isolation with modified Ricordi Method. September 18th 2007, The Joint Meeting of the International Xenotransplantation Association, the international Pancreas and Islet Transplant

Association, and the Cell Transplant Society
(Oral Presentation)

2) Shinichi Matsumoto, Nobuyo Hatanaka et al.
Evaluation of engraftment after single islet
transplantation from brain death donor by
secretory unit of islet transplant objects index
(SUITO index). September 18th 2007, The Joint
Meeting of the International

Xenotransplantation Association, the
international Pancreas and Islet Transplant
Association, and the Cell Transplant Society
(Poster Presentation)

3) 松本慎一, 畑中暢代ら. 膵島移植における、
日本のドナー基準を採用した際の米国におけるド
ナー数の検討 2007年11月17日 第34回日本臓
器保存生物医学会 (口演・ポスター発表)

4) 松本慎一, 畑中暢代ら. 脳死ドナー膵島移植
における Secretory Unit of Islet Transplant
Objects (SUITO) index の有用性 2007年11月17
日 第34回日本臓器保存生物医学会 (口演・ポ
スター発表)

5) 畑中暢代. 1型糖尿病患者にとっての移植医
療 2008年5月16日第108回日本外科学会定
期学術集会 (パネルディスカッション発表)

6) 畑中暢代. 「日本の探索医療はなぜ進まない?
—医師はアメリカへ流出、日本の患者の救いの思
いは何処へ—」 第14回生命倫理セミナー 2009
年7月10日東京

H. 知財財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
寺岡 慧	腎移植の免疫反応	高橋公太	腎移植のすべて	メジカルビュー社	東京	2009	242-253
寺岡 慧	非免疫学的膵障害	伊藤壽記 寺岡 慧	膵臓移植:糖尿病根治を目指して	Springer	東京	2009	201-214
寺岡 慧	膵臓移植における免疫抑制法	伊藤壽記 寺岡 慧	膵臓移植:糖尿病根治を目指して	Springer	東京	2009	225-256
斎藤拓朗 後藤満一	膵島移植	伊藤壽記 寺岡 慧	膵臓移植:糖尿病根治を目指して	Springer	東京	2009	411-422
斎藤拓朗 後藤満一	膵島移植	高橋公太	腎移植のすべて	メジカルビュー社	東京	2009	494-498
剣持 敬	膵島移植の現状と将来の可能性	門脇 孝	カラー版糖尿病学 ―基礎と臨床―	西村書店	東京	2007	1040-1044
剣持 敬	膵島移植		医学大辞典 第19版1刷	南山堂	東京	2007	1307
剣持 敬	膵・膵島移植	池田宇一 大越教夫 横田千津子	病気と薬パーフェクトBOOK2008	南山堂	東京	2008	1596-1598
剣持 敬	19章 生体膵臓移植	伊藤壽記 寺岡 慧	膵臓移植 糖尿病根治を目指して	シュプリンガー・ジャパン	東京	2009	295-306
剣持 敬	膵・膵島移植	池田宇一 大越教夫 横田千津子	病気と薬パーフェクトBOOK2009	南山堂	東京	2009	1543-1545
剣持 敬	V.移植療法の新しい展開 ①膵臓移植の現況と展望	岡 芳知	糖尿病カレントライブラリー「糖尿病治療の新しい展開」	文光堂	東京	2009	74-80
剣持 敬	腎移植と膵移植 2. ABO血液型不適合膵臓移植	高橋公太	腎移植のすべて	メディカルビュー社	東京	2009	490-493
剣持 敬 西郷健一 丸山通広 他	ABO血液型不適合ドナーからの生体膵・腎同時移植の成績	高橋公太 田中紘一	BO血液型不適合移植の新戦略 2009	日本医学館	東京	2009	56-62

劍持 敬	移植(肝臓・膵臓)	浅野武秀	消化器外科イラストLIBRARY 改訂第2版	メディカルビュー社	東京	2010	177-189
岩永康裕	膵島移植の現況	田畑泰彦	遺伝子医学MOOK 別冊 「進みつづける細胞移植治療の実際」	株式会社メディカルドゥ	大阪	2008	147-151
伊藤壽記	18章「膵臓移植における免疫学」	寺岡 慧 伊藤壽記	膵臓移植－糖尿病根治を目指して－	シュプリングージャパン社	日本	2009	287-294
寺岡 慧 伊藤壽記	24章 移植膵の長期予後	寺岡 慧 伊藤壽記	膵臓移植－糖尿病根治を目指して－	シュプリングージャパン社	日本	2009	371-377

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
穴澤貴行, 他	膵島移植の現状と展望	移植	42	235-241	2007
齋藤拓朗, 他	わが国における膵島移植の現況－膵・膵島移植研究会膵島移植班事務局からの報告	今日の移植	20	199-204	2007
膵・膵島移植研究会	膵島移植班膵島移植症例登録報告(2007)	移植	42	439-447	2007
K.Ohtake et al	Bone marrow traffic to regenerating islet induced by streptozotocin injection and partial pancreatectomy in mice	Transplant Proc	40	449-451	2008
膵・膵島移植研究会	膵島移植班膵島移植症例登録報告(2008)	移植	43	482-485	2008
Gunji T, et al.	Mitomycin-C treatment followed by culture produces long-term survival of islet xenografts in rat to mouse model.	Cell Transplant	17	619-629	2008
齋藤拓朗, 後藤満一	わが国における臓器移植の現況と将来展望－脳死移植実施10周年を記念して－膵島移植の成績	移植	44	S129-S131	2009
Saito Y, Goto M, Maya K, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, and Satomi S	Brain death in combination with warm ischemic stress during isolation procedures induces the expression of crucial inflammatory mediators in the isolated islets	Cell Transplantation		In press	2010

Goto M, Abe H, Ito-Sasaki T, Goto M, Inagaki A, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, Matsue T, <u>Satomi S</u>	A novel predictive method for assessing the quality of isolated pancreatic islets using a scanning electrochemical microscopy	<i>Transplantation Proc.</i>	41(3)	311-313	2009
Saito Y, Goto M, Maya K, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, <u>Satomi S</u>	The influence of brain death on tissue factor expression in the pancreatic tissues and isolated islets in rats	<i>Transplantation Proc.</i>	41 (1)	307-310	2009
Takahashi H, Goto M, Ogawa N, Saito Y, Fujimori K, Kurokawa Y, Doi H, <u>Satomi S</u>	Superiority of fresh islets compared with cultured islets	<i>Transplantation Proc.</i>	41 (1)	350-351	2009
Goto M, Tjernberg J, Dufrane D, Elgue G, Brandhorst D, Ekdahl KN, Brandhorst H, Wennberg L, Kurokawa Y, <u>Satomi S</u> , Lambris JD, Gianello P, Korsgren O, Nilsson B	Dissecting the instant blood-mediated inflammatory reaction in islet xenotransplantation.	<i>Xenotransplantation</i>	15(4)	225-234	2008
Goto M, Yoshikawa Y, Matsuo K, Shirasu A, Ogawa N, Takahashi H, Saitoh Y, Fujimori K, Kurokawa Y, Tamai M, <u>Satomi S</u>	Optimization of a Prominent Oxygen-Permeable Device for Pancreatic Islets	<i>Transplantation Proc.</i>	40(2)	411-412	2008
H Takahashi, M Goto, N Ogawa, Y Saitoh, K Fujimori, Y Kurokawa, H Doi, <u>S Satomi</u>	Influence of a Current Style of Culture on the Quality of Isolated Pancreatic Islets	<i>Transplantation Proc.</i>	40	358-359	2008
<u>Kenmochi T</u> , Asano T, Maruyama M, Saigo K, Akutsu N, Iwashita C, Ohtsuki K, Suzuki A, Miyazaki M.	Cryopreservation of Human Pancreatic Islets from Non-heart Beating Donors using Hydroxyethyl Starch and Dimethyl Sulfoxide as Cryoprotectants.	Cell Transplant	17	61-67	2008

<u>Kenmochi T</u> , Saigo K, Maruyama M, Akutsu N, Otsuki K, Suzuki A, Miyazaki M.	Results of kidney transplantation from ABO-incompatible living donors in a single institution.	Transplant Proc	40	2289-2291	2008
Otsuki K, <u>Kenmochi T</u> , Saigo K, Maruyama M, Akutsu N, Iwashita C, Kono T, Okazumi S, Asano T, Yoshikawa K.	Evaluation of segmental pancreatic function using 11C-methionine positron emission tomography for safe operation of living donor pancreas transplantation.	Transplant Proc	40	2562-2564	2008
Ishibashi M, Ito T, Furukawa H, Sekiguchi S, Gotoh M, Teraoka S, Sato Y, Matsuno N, <u>Kenmochi T</u> , Uchida H, Yoshimura N, Nakajima Y, Kuroda Y, Odan H, Idezuki Y, Kanazawa Y.	Present status of pancreas transplantation in Japan-Donation predominantly from marginal donors and modified surgical technique: Report of Japan Pancreas Transplantation Registry.	Transplant Proc	40	486-490	2008
Akutsu N, Iwashita C, Maruyama M, Ootsuki K, Saigo K, <u>Kenmochi T</u> .	Two cases of calcineurin inhibitor-associated reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in renal transplant recipients.	Transplant Proc	40	2416-2418	2008
Saigo K, Yoshida K, Ikeda R, Sakamoto Y, Murakami Y, Urashima T, Asano T, <u>Kenmochi T</u> , Inoue I.	Integration of hepatitis B virus DNA into the myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (MLL4) gene and rearrangements of MLL4 in human hepatocellular carcinoma.	Hum Mutat.	29	703-708	2008
Lee JI, Nishimura R, Sakai H, Sasaki N, <u>Kenmochi T</u>	A newly developed immunisolated bioartificial pancreas with cell sheet engineering.	Cell Transplant	17	51-59	2008
<u>Kenmochi T</u> , Asano T, Maruyama M, Saigo K, Akutsu N, Iwashita C, Ohtsuki K, Ito T.	Clinical Islet Transplantation in Japan.	J Hepatobiliary Pancreat Surg.	16	124-130	2009
<u>Kenmochi T</u> , Asano T, Maruyama M, Saigo K, Akutsu N, Iwashita C, Ohtsuki K, Ito T, Suzuki A, Miyazaki M	Living Donor Pancreas Transplantation in Japan.	J Hepatobiliary Pancreat Surg.	17	101-107	2010

劍持 敬	膵臓移植の最近の動向	臨床外科	62	1719-1726	2007
劍持 敬, 浅野武秀, 丸山通広, 西郷健一, 坪 尚武, 岩下 力, 大月和宣	膵臓移植と膵島移植－世界の現状－	移植	42	536-544	2007
劍持 敬	特集「生体ドナーに関する適応と諸問題」 生体膵臓移植	移植	42	514-522	2007
鈴木亜希子, 宮崎麻里子, 今野弘子, 丸山通広, 劍持 敬	生体膵臓移植におけるレシピエントコー ディネーターの役割	移植	42	2-6	2007
劍持 敬	本邦における生体膵臓移植の導入と 手術手技	手術	62	91-105	2008
劍持 敬	Q&A/1型糖尿病. 世界の膵島移植の 介入研究から何を学びましたか?	肥満と糖尿病	7	61-63	2008
大月和宣, 劍持 敬, 西郷健一, 丸山通広, 坪 尚武, 岩下 力, 河野世章, 岡住慎一, 浅野武秀, 吉川京燦	¹¹ C-methionine PETを用いた膵外科前 後での部分膵機能評価; 生体部分膵移 植ドナーへの臨床応用	消化器画像	9	597-602	2008
前島基志, 劍持 敬, 太田修司, 岡村康子, 大月和宣, 丸山通広, 石川 淳, 宮原行雄, 杉村有司, 酒巻建夫	腎移植後急性期患者の移植腎超音波 検査	超音波検査技術	33	425-433	2008
劍持 敬, 西郷健一, 丸山通広, 坪 尚武, 大月和宣, 岩下 力, 伊藤泰平, 宮崎麻里子, 鈴木亜希子, 首村守俊	長期透析患者の腎移植の適応とその 問題点	腎と透析	65	363-367	2008
坪 尚武, 劍持 敬, 丸山通広	膵島凍結保存	移植	43	357-363	2008
劍持 敬, 丸山通広, 鈴木亜希子	当施設でのABO血液型不適合腎移植 －治療戦略の変遷とリツキシマブの有用 性－	今日の移植	22	193-197	2009
劍持 敬	マージナルドナーシリーズ[8]腎臓	Organ Biology	16	237-245	2009
劍持 敬	特集-「移植の医療経済」 各臓器移植 分野における医療経済 膵臓移植の医 療経済	移植	44	31-35	2009