

- lograft rejection by applying a novel nuclear factor-kappaB inhibitor, dehydroxymethylepoxyquinomicin. *Transplantation* 2006; 82: 1720-1727.
- 23) Hatipoglu BA, Avila J, Benedetti E, *et al.* Exenatide combined with islet transplantation for the treatment of type I diabetes. *Transplantation* 2006; 82 (1 Suppl 3) : 339.
- 24) Froud T, Faradji R, Baidal DA, *et al.* The use of exenatide to improve islet engraftment, function and long termsurvival. *Transplantation* 2006; 82 (1 Suppl 3) : 342.
- 25) Emamaullee JA, Schur C, Shapiro AM, *et al.* Caspase inhibitor therapy in islet transplantation promotes marginal mass islet graft survival and function. *Transplantation* 2006; 82 (1 Suppl 3) : 159.
- 26) de Thomas D, Stauffer C, Yang H, *et al.* Islet protective bioactivities of erythropoietin. *Transplantation* 2006; 82 (1 Suppl 3) : 343.
- 27) Taddeo F, Maffi P, Bertuzzi F, *et al.* Complications after islet transplantation alone: a single center experience. *Transplantation* 2006; 82 (1 Suppl 3) : 453.
- 28) CITR annual report, 2005. Available from: <https://web.emmes.com/study/isl/reports/reports.htm>. Accessed 12 June 2006.
- 29) Hering BJ, Kandaswamy R, Ansite JD, *et al.* Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005; 293: 830-835.
- 30) Hering BJ, Parkey J, Fraga D, *et al.* Islet allograft survival in type 1 diabetes with anti-thymocyte globulin, etanercept, cyclosporine, and everolimus. *Transplantation* 2006; 82 (1 Suppl 3) : 454-455.
- 31) Wood KJ, Luo S, Aki A. Regulatory T cells: potential in organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77 (1 Suppl) : S 6-S 8.
- 32) Bortecen KH, Bushell AR, Feng G, *et al.* Local administration of in vivo generated treg prevent the rejection of islet allografts. *Transplantation* 2006; 82 (1 Suppl 3) : 155.
- 33) Elpek KG, Yolcu ES, Franke D, *et al.* A novel approach to expand CD 4+CD 25 +FoxP 3+T regulatory cells ex vivo. *Transplantation* 2006; 82 (1 Suppl 3) : 155.
- 34) Rutzky L, Zhang H, Tammy P, *et al.* Host immature dendritic cells (DC) induce T regulatory (Treg) - mediated tolerance to pancreatic islets depleted of donor DC in microgravity cultures. *Transplantation* 2006; 82 (1 Suppl 3) : 157.
- 35) Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, *et al.* Insulin independence after living donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation. *Lancet* 2005; 365: 1642-1644.
- 36) Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, *et al.* Follow-up study of the first successful living donor islet transplantation. *Transplantation*. 2006; 82: 1629-1633.
- 37) Valdes R. Xenotransplantation trials. *Lancet* 2002; 359: 2281.
- 38) Cardona K, Korbitt GS, Milas Z, *et al.* Long-term survival of neonatal porcine islets in nonhuman primates by targeting costimulation pathways. *Nat Med* 2006; 12: 304-306.

# 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—

齋藤拓朗・伊勢一哉・佐藤佳宏・見城 明・木村 隆・穴澤貴行・後藤満一\*

review article

### Transplantation Now

*Current status of islet transplantation in Japan: report from Japanese Islet Transplantation Registry*

わが国の膵島移植は、膵・膵島移植研究会の膵島移植班ワーキンググループを中心として実施体制を整えてきた。膵島移植は主として、心停止ドナーからの膵臓提供により行われ、2004年4月から開始された新鮮膵島移植では、全国をブロック単位にわけ、7施設が稼働している。2007年3月までに膵島移植レシピエント候補者として143名が登録され、同年3月までに64回の分離中33回の移植が16名に行われた(移植率52%)。このうち3名でインスリン離脱が得られ、そのほかの全症例でインスリン投与量の減少と無自覚低血糖発作からの解放が得られている。2006年9月から腎移植後症例も適応となり、すでに2例に対して実施された。

Takuro Saito・Kazuya Ise・Yoshihiro Satoh・Akira Kenjo・  
Takashi Kimura・Takayuki Anazawa・Mitsukazu Gotoh\*

key words : I型糖尿病, 膵島移植, 腎移植後膵島移植, 心停止ドナー, Edmonton protocol

I型糖尿病は、膵β細胞の破壊性病変でインスリンの欠乏が生じることにより発症し、β細胞破壊が進展してインスリンの絶対的欠乏に陥る。多くの症例では、発病初期に膵島抗原に対する自己抗体が証明でき、β細胞破壊には自己免疫機序が関与していると考えられている。このような難治性糖尿病に対する治療は、インスリン治療を基本とするが、糖尿病専門医の指導によっても血糖コントロールが不良な症例では、生活の質の低下のみならず重症低血糖発作あるいはケトアシドーシスなどによる生命の危機にもさらされることから、移植医療が考慮される。

I型糖尿病に対する移植による治療法としては、現在、膵臓移植と膵島移植が行われている。

膵臓移植は、米国を中心として全世界で広く行われており、臓器としての膵臓を移植するため血管吻合を伴う手術を必要とし、また免疫抑制剤に

よる感染症などが問題となるものの、移植後はインスリン治療から離脱し、糖尿病性合併症の進行を防止する効果もある<sup>1)</sup>。また、糖尿病性腎症を伴う症例では、膵腎同時移植により、インスリン治療のみならず透析治療からも離脱することが可能である。

一方、膵島移植は、膵臓を構成する細胞のなかから膵島のみを取り出して移植する治療法である。経皮経肝的に門脈を穿刺してカテーテルを留置し局所麻酔下に移植可能なことから、膵臓移植に比し低侵襲である。

本稿では、第42回日本移植学会総会シンポジウム(糖尿病治療としての膵・膵島移植の最前線)、および第34回膵・膵島移植研究会における膵島移植班事務局の報告をもとに、膵島移植の現状について解説する。

#### わが国における膵島移植の歩み

2000年にカナダのアルバータ大学から、免疫

\*Department of Surgery I, Fukushima Medical University 福島県立医科大学医学部外科学第一講座

抑制剤としてステロイドを使用せず、分離した膵島をただちに(新鮮膵島移植)、複数回(3回まで)移植することなどを特色とする、いわゆるエドモントン・プロトコールが報告された<sup>2)</sup>。

従来の膵島移植の成績は、1年後の生着率が11%と不良であったのに対し、エドモントン・プロトコールによる膵島移植では1年後のインスリン離脱率は80%と、きわめて良好であった<sup>2)</sup>。さらに2005年には、エドモントン・プロトコールによる膵島移植後5年間の成績が発表され、インスリン離脱率は移植後5年で10%以下と除々に低下するものの、内因性インスリン分泌の指標となるC-ペプチドの陽性率は5年後で80%と良好であることが報告された<sup>3)</sup>。この成績は、その後の多施設共同研究でも再現性が確認されている<sup>4)</sup>。

わが国は、膵・膵島移植研究会を中心として臨床膵島移植の準備を進めていたが、エドモントン・プロトコールの成績を踏まえ、膵島分離直後に移植を施行する新鮮膵島移植を行うこととした。2004年に1例目の臨床膵島移植が施行され、その後、徐々に症例は増加しつつある。

これらの症例は、膵・膵島移植研究会の膵島移植班が定めた「膵島移植実施マニュアル」にしたがって行われている。本マニュアルは、臨床実施上の問題点を解決しつつ改訂作業が進められ、2006年9月には第3版が編集されている<sup>5)</sup>。

### 膵島分離・移植実施施設の認定

膵島移植は組織移植に分類され、日本組織移植学会の定めるガイドラインを遵守して行われている<sup>6)</sup>。膵・膵島移植研究会では、実際に膵島の分離・凍結・移植が可能であることを確認するために、施設基準を設けている。

その内容は、分離・凍結施設としては、エドモントン・プロトコールにならないGMP基準を満たす膵島分離施設を有することに加え、倫理委員会の承認、機器・薬剤の整備、ヒトまたは大動物の膵島移植・凍結に習熟した医師が常勤していること、24時間体制の対応、である。膵島移植施設としては、門脈穿刺の経験、糖尿病学会専門医な

どの協力、免疫抑制剤の使用経験、膵島移植実施マニュアルにしたがって移植を実施できること、などである。

これらの要件を満たしていることについて、膵・膵島移植研究会内の施設認定委員会で検討し、施設認定を行っている。これまでに新鮮膵島分離・凍結・移植施設として、北から、東北大学、福島県立医科大学、国立千葉東病院、京都大学、神戸大学、福岡大学の6施設が認定され、2007年4月からは、さらに大阪大学がこれに加わることとなった。

前述のように、わが国では分離直後に膵島移植を施行する新鮮膵島移植が優先されているため、膵臓摘出から移植までの時間を短縮することを目的として、全国を分離・凍結施設を中心とするブロック単位にわけ、各ブロックで膵臓摘出、分離(凍結)、移植を行うこととしている。施設認定を受けた各施設は、膵・膵島移植研究会内のシェアリング委員会における協議決定に従い、その施設が存在する地域(県)および隣接する地域を担当するかたちで地域を分担し、ブロック体制を形成している(図1)。

レシピエント候補者は、これらの施設のなかから複数の施設にレシピエントとして登録することが可能であるが、2006年9月以降は、移植後に十分なフォローアップ体制をとるために、初回移植後の2回目および3回目の移植は初回移植を実施された施設で受けることとなっている。

### レシピエント登録

膵島移植の適応基準は、膵・膵島移植研究会の膵島移植班ワーキンググループで話し合わせ、以下のように定められている。

すなわち、内因性インスリン分泌が著しく低下し、インスリン治療を必要とする状態で、糖尿病専門医の治療努力によっても血糖コントロールが困難な、75歳以下の患者である。禁忌条件としては、重度の心・肝疾患、アルコール中毒、感染症、悪性腫瘍の既往、重症肥満、未処置の網膜症などがあげられている。糖尿病性腎症に関して

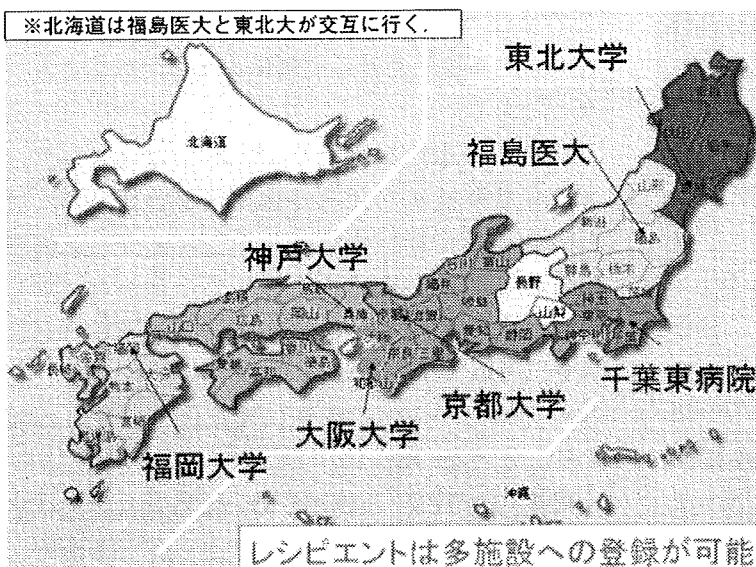


図1  
膵島移植における新ブロック体制  
(2007年4月)  
(膵・膵島移植研究会・編：膵島移植実施  
マニュアル(膵島移植班)第3版, 2006年9  
月<sup>2)</sup>より)

は、免疫抑制剤の副作用による腎機能の悪化を考慮して、ⅢA期までを適応としている。

わが国の膵島移植は、このような基準で開始されたが、その成績が比較的良好であることから、腎移植後膵島移植の適応についてワーキンググループで検討してきた。その過程では、腎移植後はすでに免疫抑制剤を使用しているため、膵島移植を行うことにより移植腎機能が障害されないこと、および腎移植後の免疫抑制法で膵島に生着が得られることなどが問題となった。

海外からの報告では、膵島・腎同時移植(simultaneous islet kidney transplantation : SIK)や腎移植後膵島移植(islet after kidney transplantation : IAK)などの報告を認め、9例に対するSIK後2回以上膵島移植を受けた6例中5例でインスリン離脱を認めたこと<sup>7)</sup>、あるいはクレアチニンクリアランス60 mL/min以上の腎機能を有する症例に対して行ったIAKの5例中4例でインスリン離脱を得たこと、および腎機能は維持されていたことなどから<sup>8)</sup>、移植腎機能に対して十分な配慮をすることにより、腎移植後膵島移植は安全に施行するという結論に達した。

膵・膵島移植研究会では、2006年9月から腎移植後膵島移植を認めることとし、腎移植後の症例では、移植後6カ月以上経過し、クレアチニン1.8 mg/dL以下で直近6カ月の血清クレアチニン

の上昇が0.2以下、ステロイド内服量が10 mg/dL以下、などの基準を満たす症例を移植の対象とし、免疫抑制剤は原則として腎移植後に使用している薬剤を用いることなどを定めた。

これにより、従来はレシピエント登録症例のうち、腎機能障害あるいは腎移植後の症例を除く80%がレシピエント選定対象となっていたが、腎移植後の症例を加えた90%の症例が選択対象となった。残る10%は、現在透析中あるいはⅢB以上の腎機能障害を有する症例で、今後適応条件を考慮する必要がある。

膵島移植の希望者は、膵島移植適応判定申請書を膵・膵島移植研究会膵島移植班のホームページ(<http://square.umin.ac.jp/JITR/index.htm>)からダウンロードするか、あるいは主治医を通じて膵・膵島移植研究会膵島移植班事務局(福島県立医科大学医学部外科学第一講座内)へ請求し、糖尿病専門医による記載後、膵島移植班事務局へ送付する(図2)。事務局では、毎月分をまとめて糖尿病専門医である3名の適応判定委員へ送付し、適応判定をお願いしている。

現在の申請書送付から適応判定までの期間は平均169日であるが、この期間を短縮すべく、膵島移植実施マニュアル第3版では申請書の大幅改訂が行われた。今後、適応申請書改訂の効果が徐々にあらわれることが期待される。2007年3月末

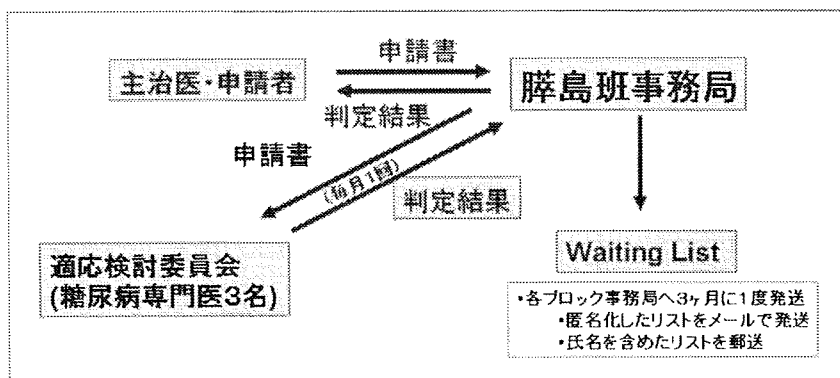


図2  
レシピエント登録の流れ  
(睥・睥島移植研究会・編：睥島移植実施マニュアル<睥島移植班>第3版, 2006年9月<sup>5)</sup>より)

表1 レシピエント選択基準

- ① 地域性
  - ② ABO 血液型
  - ③ すでに睥島移植を受け、睥島移植によりインスリン離脱が期待できる症例
  - 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。
  - 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。

(睥・睥島移植研究会・編：睥島移植実施マニュアル<睥島移植班>第3版, 2006年9月<sup>5)</sup>より)

の時点で、レシピエント候補者として143名が登録されている。

### ドナー適応基準と睥臓提供

睥島移植実施マニュアルでは、ドナーの適応として、日本組織移植学会の「ヒト組織を利用する医療行為に関するガイドライン」<sup>6)</sup>に基づいて感染症などを除外し、さらに、① 年齢が70歳以下、② 温阻血時間は原則30分以内、③ 摘出睥保存法はUW液による単純浸漬保存または二層法を用いることが望ましい、などを定めている<sup>5)</sup>。

わが国では、睥島移植は組織移植として位置づけられ、心停止後の提供が可能であることから、脳死ドナーから提供された睥臓は睥臓移植に用い

られ、睥島移植を目的とした睥臓提供は主として心停止ドナーから行われている。これは海外における脳死ドナーからの睥臓提供と大きく異なる点である。

睥島移植を目的とした睥臓提供は、腎移植を目的とした腎臓提供時に、睥島移植を目的とした睥臓提供についてドナー家族にインフォームド・コンセント(IC)を行い、承諾をいただいている。IC取得から提供に至る過程では、日本組織移植学会のみならず日本臓器移植ネットワークおよび各都道府県の移植コーディネーターの多大なる協力をいただいている。

### レシピエント選択基準

登録されたレシピエント候補者から、睥島移植班で決定された基準(表1)を用いてレシピエントが選択される。

個々のレシピエント情報は、ブロック事務局と睥島移植班事務局で共有している。ドナー発生時には、ブロック事務局からのレシピエント選定依頼に従い、睥島移植班事務局はレシピエント選定を行う。選定結果はブロック事務局へ送付し、双方でレシピエントの順位を確認している。同時に、研究会内のレシピエント選択監視委員へデータを送付し、順位選択の整合性を確認している。

福島県立医大への事務局移転後2年8カ月で、69回の順位選択を行っている。

## 膵島分離・移植と免疫抑制法

膵島分離とは、摘出した膵臓から外分泌腺組織を除去してインスリンを産生する膵島のみを取り出す作業である。膵島分離は消化酵素の膵管内注入による膵消化と比重遠心法による分離の過程にわけられるが、その方法の詳細については、各実施施設がそれぞれ独自の工夫を行っている。

膵島移植実施マニュアルでは、分離した膵島を移植に供するか否かについて一定の基準を設けている。その基準では、レシピエントの体重当たり5,000 IEQ/kg以上の膵島収量があり、純度30%以上、組織量10 mL未満、viability 70%以上、エンドトキシン5 IU/kg未満、グラム染色陰性などの基準を満たした場合に、新鮮膵島移植を行うこととされている。この基準を満たさなかった場合は、原則として凍結保存としている。

膵島移植は、局所麻酔下に超音波ガイド下門脈穿刺を行い、門脈内へカテーテルを挿入し、膵島を含む液体を門脈内へ注入することにより行われる。海外では、膵島移植手技に伴う合併症として、腹腔内出血13%、門脈血栓5%などが報告されているが<sup>9,10)</sup>、わが国では、腹腔内出血1例(0.03%)のみであり、各施設の技術の高さがうかがわれる。

エドモントン・プロトコールでは、mTOR阻害剤であるラパマイシン(シロリムス)を中心に、抗IL-2受容体抗体(ダクリズマブ)と低用量のタクロリムスを組み合わせ、ステロイドを用いない免疫抑制法により移植成績の改善を認めており、免疫抑制法の工夫も、膵島移植成功の重要なkeyの一つであることが示された。現在もこの方法は、膵島移植における免疫抑制法の主流となっており、2006年には約60%の症例で採用されている<sup>11)</sup>。わが国の膵島移植でも、ダクリズマブをバシリキシマブに替えた方法が採用されている。

免疫抑制に伴う合併症としては、貧血、白血球減少、口腔内潰瘍、ウイルス性心筋炎などが報告されている<sup>3)</sup>。これらの副作用は、主としてラパマイシンを原因としており、アルバータ大学では腎機能低下などの副作用対策として、ラパマイシ

ンをミコフェノール酸モフェチル(MMF)に変更した免疫抑制法を報告している<sup>12)</sup>。わが国の症例でも、この方法を参考にしてMMFを併用した症例が散見される。今後は、免疫抑制法の工夫により、免疫抑制に伴う合併症をさらに減少させることが重要な課題の一つと考えられる。

## 膵島移植の成績

以上のような体制のもと、2007年3月までに主として64回の膵島分離と33回の移植が16例のレシピエントに行われた。64回の分離中、1例の脳死ドナーを除く63回は心停止ドナーからの提供であった。

膵島分離から移植へ至る移植率は52%と、約半数の症例で移植に至っている。膵島移植を施行された16例すべてで、移植後は血中C-ペプチド陽性となり、このうち3例にインスリン離脱を認め、そのほかの全症例でインスリン投与量の減少と無自覚性低血糖発作からの解放が得られている。移植症例には腎移植後膵島移植の2例が含まれ、いずれもインスリン投与量の減量を認め、経過は良好である。

これらの症例では、膵島移植時にバシリキシマブを併用するものの、基本的な免疫抑制法は腎移植に用いられている方法を継続しており、膵島移植に伴う移植腎機能の低下には細心の注意が払われている。

## 今後の問題点と展望

本邦において開始された、主として心停止ドナーによる膵島移植は、観察期間は短いものの、I型糖尿病に対して糖尿病状態の改善を期待できる治療法となりうることが確認され、また実施体制も充実しつつある。

現在、凍結保存膵島の使用基準について検討されており、凍結膵島単独あるいは新鮮膵島と組み合わせたかたちで使用される見込みである。今後は、膵島分離・移植などの費用負担の問題を解決する必要がある。これについても先進医療への申

請へ向けて、使用薬剤の医師主導治験を立ち上げる計画が進行中である。

## 文 献

- 1) Becker BN, Brazy PC, Becker YT, Odorico JS, Pintar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Levenson GE, Heisey DM, Sollinger HW: Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney International* 57 : 2129-2135, 2000.
- 2) Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343 : 230-238, 2000.
- 3) Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM: Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 54 : 2060-2069, 2005.
- 4) Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, Secchi A, Brendel MD, Berney T, Brennan DC, Cagliero E, Alejandro R, Ryan EA, DiMercurio B, Morel P, Polonsky KS, Reems JA, Bretzel RG, Bertuzzi F, Froud T, Kandaswamy R, Sutherland DE, Eisenbarth G, Segal M, Preiksaitis J, Korbitt GS, Barton FB, Viviano L, Seyfert-Margolis V, Bluestone J, Lakey JR: International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 355 : 1318-1330, 2006.
- 5) 藤・藤島移植研究会・編：藤島移植実施マニュアル(藤島移植班)第3版。2006年9月。
- 6) 日本組織移植学会：ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン。JSTT 2 : 41-58, 2003.
- 7) Lehmann R, Weber M, Berthold P, Zullig R, Pfammatter T, Moritz W, Madler K, Donath M, Ambuhl P, Demartines N, Clavien And PA, Andreia Spinus G: Successful simultaneous islet-kidney transplantation using a steroid-free immunosuppression: two-year follow-up. *Am J Transplant* 4 : 1117-1123, 2004.
- 8) Berney T, Bucher P, Mathe Z, Andres A, Bosco D, Mage R, Toso C, Oberholzer J, Becker C, Philippe J, Buhler L, Morel P: Islet of Langerhans allogeneic transplantation at the University of Geneva in the steroid free era in islet after kidney and simultaneous islet-kidney transplantations. *Transplant Proc* 36 : 1121-1122, 2004.
- 9) Villiger P, Ryan EA, Owen R, O'Kelly K, Oberholzer J, Al Saif F, Kin T, Wang H, Larsen I, Blitz SL, Menon V, Senior P, Bigam DL, Paty B, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM: Prevention of bleeding after islet transplantation: lessons learned from a multivariate analysis of 132 cases at a single institution. *Am J Transplant* 5 : 2992-2998, 2005.
- 10) Bucher P, Mathe Z, Bosco D, Becker C, Kessler L, Greget M, Benhamou PY, Andres A, Oberholzer J, Buhler L, Morel P, Berney T: Morbidity associated with intraportal islet transplantation. *Transplant Proc* 36 : 1119-1120, 2004.
- 11) CITR annual report, 2005. Available from: <https://web.emmes.com/study/isl/reports/reports.htm>. Accessed 12 June 2006.
- 12) Senior PA, Paty BW, Cockfield SM, Ryan EA, Shapiro AM: Proteinuria developing after clinical islet transplantation resolves with sirolimus withdrawal and increased tacrolimus dosing. *Am J Transplant* 5 : 2318-2323, 2005.

報告

## 膵島移植症例登録報告(2007)

膵・膵島移植研究会膵島移植班

### Islet transplantation in Japan —Report from the Japanese Islet Transplantation Registry—

*The Japanese Society for Pancreas and Islet Transplantation*

#### 【Summary】

**Objective:** The program of islet transplantation in Japan was started in April, 2004. The program is characterized by islet isolation from non-heart-beating (NHB) donors and a national coverage system for donation, isolation, and transplantation. Here, we summarize the results of the first 3-year islet transplantation program in Japan.

**Materials and methods:** Two new centers (Tohoku and Osaka) have been added to the previous five institutes (Fukushima, Chiba, Kyoto, Kobe, and Fukuoka) forming a national team since 2004. At the beginning, recipients were limited only to patients with no history of kidney transplantation. We expanded the program in September 2006 to include patients for islet after kidney (IAK) with stable renal function and limited steroid use (below 10 mg/day) using a continued immunosuppressive regimen for kidney transplantation. Recipients were selected according to a candidate evaluation system conducted by three diabetologists. Selection and listing criteria for transplantation include regional priority, ABO blood type, previous islet transplants that are insulin independent, and a longer waiting time. Isolation and purification procedures of pancreatic islets are performed according to individual protocols in each institute. Immunosuppression is based on sirolimus/tacrolimus combined with basiliximab induction. Two or three consecutive infusions of  $>5,000$  IE/kg are planned for each recipient until achievement of insulin independency.

**Results:** One hundred forty three recipients are currently registered. Sixty four isolations and 33 transplants were performed in 17 IDDM recipients including 2 IAK recipients. All but one donor (63/64) were NHB. All recipients were free from hypoglycemic episodes after transplantation. Three of these recipients remain insulin independent and the others are currently followed with a minimal dose of exogenous insulin. Mean level of HbA<sub>1c</sub> before transplant was  $8.8 \pm 1.8$  and patients who had 1, 2, or 3 transplants were  $7.5 \pm 1.4\%$ ,  $6.5 \pm 1.4\%$ , and  $6.2 \pm 1.2\%$ , respectively.

**Conclusion:** The feasibility of islet transplantation including IAK using NHB donors was confirmed by a multicentric trial in Japan with a high rate of graft function.

**Keywords:** Japanese Society for Pancreas and Islet Transplantation, non-heart-beating donor, islet transplantation, type I diabetes mellitus

#### 1. はじめに

膵島移植は、糖尿病専門医の指導によっても血糖コントロールが不良な症例で、生活の質の低下のみならず重症低血糖発作あるいはケトアシドーシスなどを来すI型糖尿病あるいは難治性糖尿病に対して行われている。このような糖尿病に対する移植医療としては、現在、膵臓移植と膵島移植が行われているが、膵島移植は膵臓を構成する細胞の中から膵島のみを取り出し

て移植する治療法で、経皮経肝的に門脈を穿刺してカテーテルを留置し局所麻酔下に移植するため、膵臓移植に比し低侵襲の治療法である。

わが国の膵島移植は膵・膵島移植研究会の膵島移植班を中心として準備を進め、2004年から開始された。膵・膵島移植研究会膵島移植班では実施症例ごとにワーキンググループで検討してきたが、2007年より改めて膵島移植分離および移植症例の登録を開始した。今回、2007年3月末までの膵島分離・移植症例



の集計結果を報告する。

## II. 対象と方法

2007年から日本移植学会への各臓器の症例登録作業が開始され、おのおのの登録のためのフォーマットが提出され検討されてきた。脾・脾臓移植研究会脾臓移植班では脾臓移植登録に関するフォーマットを作製し、ワーキンググループにおける検討を経て各施設の同意をいただいた。個々の脾臓分離と移植については分離あるいは移植の当日または翌日に脾臓移植班事務局へご連絡をいただくこととなっており、このデータをもとに年2回脾・脾臓移植研究会ワーキンググループの開催にあわせて各施設に詳細な二次登録用紙を送付・回収することにより、脾臓分離ドナーおよびレシピエントについてのデータの追加を行った。今回の集計対象は2007年3月末までに実施された脾臓分離および移植症例である。

### 1. 脾臓移植実施マニュアル

わが国は日本移植学会の下で脾・脾臓移植研究会を中心として臨床脾臓移植の準備を進めていたが、2000年にカナダのアルバータ大学から報告され、①免疫抑制剤としてステロイドを使用せず、②分離した脾臓をただちに（新鮮脾臓移植）、複数回（3回まで）移植することなどを特色とする、エドモントンプロトコルの成績を踏まえ、脾臓分離直後に移植を施行する新鮮脾臓移植を行うこととし、2004年から臨床脾臓移

植が開始された<sup>1,3)</sup>。

わが国における脾臓移植は組織移植に分類され、日本組織移植学会の定めるガイドラインを遵守し、さらに脾・脾臓移植研究会脾臓移植班が定めた脾臓移植実施マニュアルに従って行われている<sup>4,5)</sup>。本マニュアルは臨床実施上の問題点を解決しつつ改訂作業が進められ、2006年9月には第3版が編集された<sup>6)</sup>。

### 2. 脾臓移植施設認定

脾・脾臓移植研究会では、実際に脾臓の分離・凍結・移植が可能であることを確認するために施設基準を設けている（表1）。その内容は、分離・凍結施設としてGMP基準を満たす脾臓分離施設を有することに加え、倫理委員会の承認、機器・薬剤の整備、ヒトまたは大動物の脾臓移植・凍結に習熟した医師が常勤していること、ドナー発生に対する24時間体制の対応、また脾臓移植施設としては門脈穿刺の経験、糖尿病学会専門医などの協力、免疫抑制剤の使用経験、脾臓移植実施マニュアルに従って移植を実施できること、などの諸項目である。これらの要件を満たしていることについて脾・脾臓移植研究会内の施設認定委員会で検討し、施設認定を行っている。これまでに新鮮脾臓分離・凍結・移植施設として、北から東北大学、福島県立医科大学、国立千葉東病院、京都大学、神戸大学、福岡大学の6施設が認定され、2007年4月からはさらに大阪大学が加わった。

表1 新鮮脾臓分離移植施設基準

#### 脾臓分離・凍結施設の条件

1. 倫理委員会の承認を得ていること
2. GMP基準に準拠した施設であること
3. 脾臓分離に必要な機器および薬剤が使用可能であること
4. ヒトおよび大動物の脾臓分離・凍結に習熟した医師がいること
5. 24時間体制で連絡が可能であること

#### 脾臓移植施設の条件

1. 脾臓移植が施設の倫理委員会で承認されている
2. 脾・脾臓移植研究会ワーキンググループ脾臓移植班・脾臓移植班合同会議のメンバーがいる施設である
3. 脾臓移植に準じた門脈穿刺の経験を有する医師がいる
4. ヒトおよび大動物における脾臓移植の経験を有している
5. 糖尿病学会専門医、神経内科学会専門医、眼科学会専門医などの支援が得られる
6. 臓器移植の経験を持つ医師がいる
7. 免疫抑制法の経験のある医師がいる
8. 脾臓移植班・脾臓移植班合同会議のマニュアルにそって脾臓移植を実施できる

（文献5より引用）

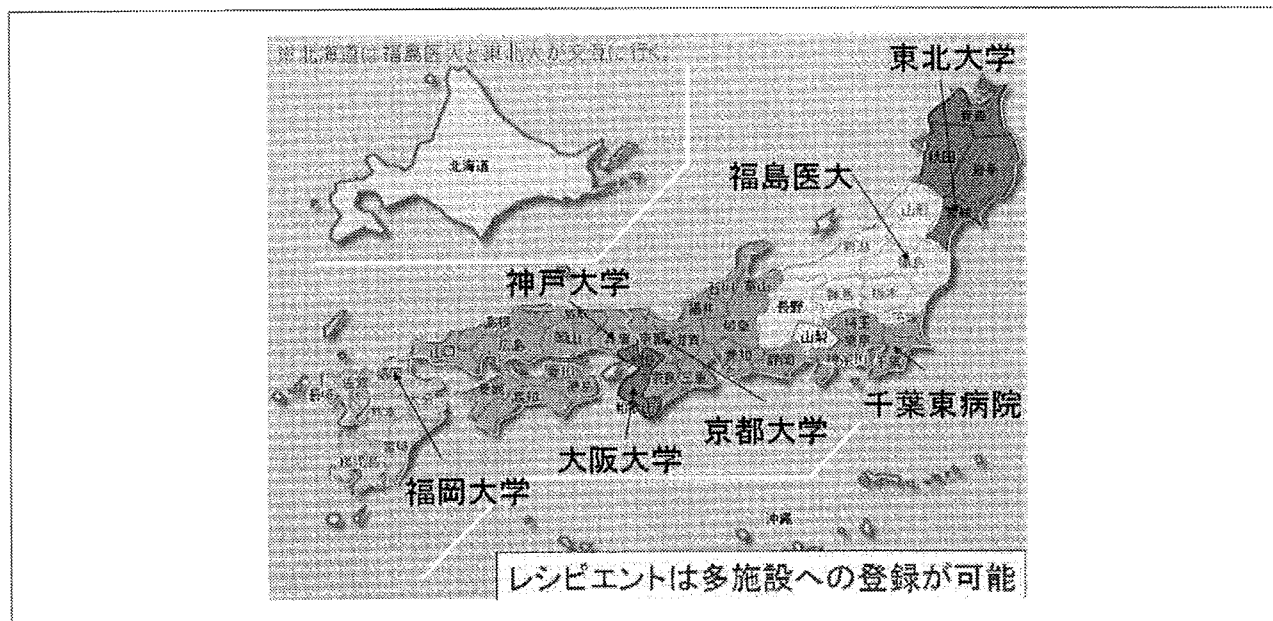


図1 膵島移植における新ブロック体制

### 3. 膵島移植実施体制

現在、わが国で行われている膵島移植では、分離直後に膵島移植を施行する新鮮膵島移植が優先されている。このため、膵臓摘出から移植までの時間を短縮することを目的として全国を分離・凍結施設を中心とするブロック単位に分け、各ブロックで膵臓摘出、分離(凍結)、移植を行うこととしている。施設認定を受けた各施設は膵・膵島移植研究会内のシェアリング委員会における協議決定に従い、その施設が存在する地域(県)および隣接する地域を担当する形で地域を分担しブロック体制を形成している(図1)。レシピエント候補者はこれらの施設の中から複数の施設にレシピエントとして登録することが可能であるが、2006年9月以降は移植後に十分なフォローアップ体制をとるために、初回移植後の2回目および3回目の移植は初回移植を実施された施設で受けることとなった。

### 4. レシピエント登録

膵島移植の適応基準は、①内因性インスリン分泌が著しく低下し、インスリン治療を必要とする状態で、②糖尿病専門医の治療努力によっても血糖コントロールが困難な、③75歳以下の患者、としている。禁忌条件としては重度の心・肝疾患、アルコール中毒、感染症、悪性腫瘍の既往、重症肥満、未処置の網膜症などが挙げられている(表2)。

この中で、糖尿病性腎症に関しては、当初、免疫抑

制剂の副作用による腎機能の悪化を考慮してⅢA期までを適応としていた。しかし、2006年9月から腎移植後膵島移植を認めることとし、移植膵島腎移植後の症例では、移植後6カ月以上経過し、クレアチニン1.8mg/dl以下で直近6カ月の血清クレアチニンの上昇が0.2以下で、ステロイド内服量10mg/dl以下、などの基準を満たす症例を移植の対象とし、免疫抑制剤は原則として腎移植後に使用している薬剤を用いることなどを定めた(表3)。これにより、従来はレシピエント登録症例のうち腎機能障害あるいは腎移植後の症例を除く80%がレシピエント選定対象となっていたが、腎移植後の症例を加えた90%の症例が選択対象となった。残る10%は現在透析中あるいはⅢB以上の腎機能障害を有する症例で今後適応条件を考慮する必要がある。

膵島移植の希望者は膵島移植適応判定申請書を膵・膵島移植研究会膵島移植班のホームページ(<http://square.umin.ac.jp/JITR/index.htm>)からダウンロードするか、あるいは主治医を通じて膵・膵島移植研究会膵島移植班事務局(福島県立医科大学医学部外科学第一講座内)へ請求し、糖尿病専門医による記載後、膵島移植班事務局へ送付する。事務局では毎月分をまとめて糖尿病専門医である3名の適応判定委員へ送付し、適応判定をお願いしている(図2)。2007年3月末の時点で、レシピエント候補者として125名が登録され

表2 膵島移植レシピエント適応基準

- 1) 適 応
1. 内因性インスリンが著しく低下し、インスリン治療を必要とする
  2. 糖尿病専門医の治療努力によっても、血糖コントロールが困難
  3. 原則として75歳以下
  4. 膵臓移植、膵島移植について説明し、膵島移植に関して、本人、家族、主治医の同意が得られている
- 2) 禁 忌
1. 重度の心疾患、肝疾患（心移植または肝移植と同時に行う場合には考慮する）
  2. アルコール中毒
  3. 感染症
  4. 悪性腫瘍（5年以内に既往がないこと）
  5. 重症肥満
  6. 未処置の網膜症
  7. その他移植に適さないもの

(文献5より引用)

表3 腎移植後の膵島移植レシピエント適応基準

1. 移植後6カ月以上経過している
  2. クレアチニン1.8 mg/dl以下で、直近6カ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10 mg/day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とする。導入時にbasiliximabあるいはdaclizumab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、十分なICの上、注意して投与する。
  - エドモントンプログラムを使用しても良いが、その場合にはCcrが50 ml/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。

(文献5より引用)

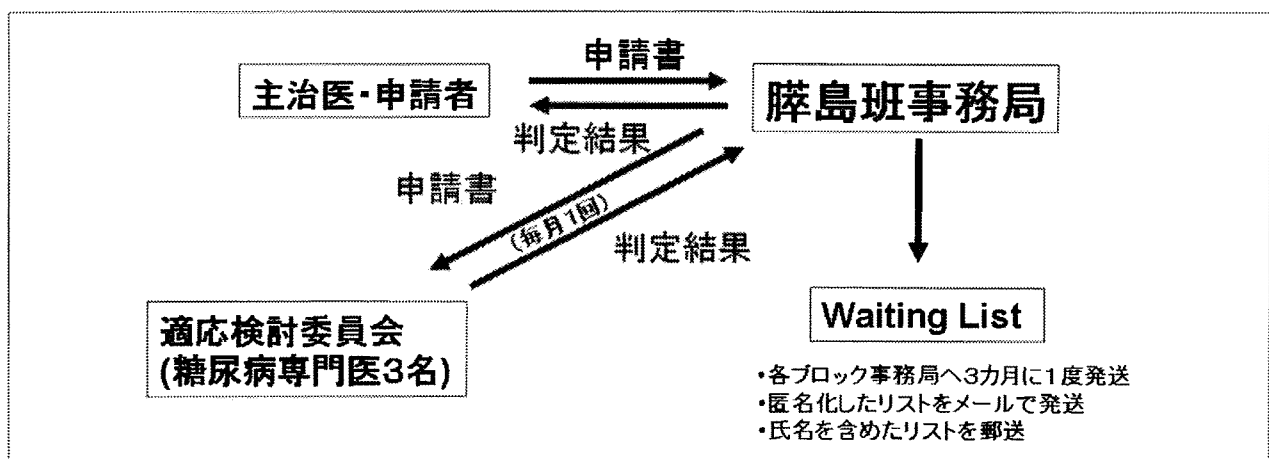


図2 レシピエント登録の流れ

ている。2000年以降の新規登録者数の推移を図3に示す。

5. ドナー適応基準と膵提供

ドナーの適応として、日本組織移植学会の「ヒト組織を利用する医療行為に関するガイドライン」<sup>4)</sup>に基づいて感染症などを除外し(表4)、さらに、①年齢が70歳以下、②温阻血時間は原則30分以内、③摘出膵保存法はUW液による単純浸漬保存または二層法を用いることが望ましい、などを定めている(表5)<sup>5)</sup>。

海外では膵島移植に用いられる膵臓も脳死ドナーか

ら摘出されているが、わが国では膵島移植は組織移植として位置付けられ、心停止後の提供が可能であることから、脳死ドナーから提供された膵臓は膵臓移植に供され、膵島移植を目的とした膵提供は主として心停止ドナーから行われている。従って、腎移植を目的とした心停止後の腎提供時に膵島移植を目的とした膵提供についてドナーご家族にICを行い、ご承諾をいただいている。IC取得から提供に至る過程では日本組織移植学会のみならず日本臓器移植ネットワークおよび各県の移植コーディネーターの多大なるご協力をい

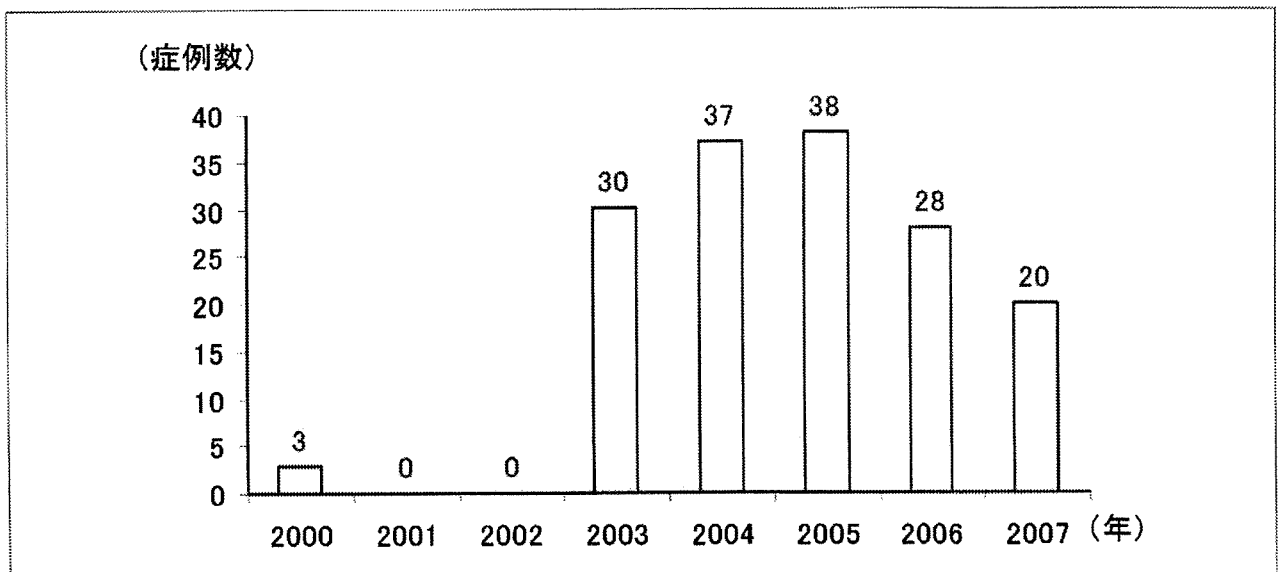


図3 新規登録者数の推移

表4 組織提供者全般の除外項目

- ・原因不明の死亡
- ・敗血症あるいは全身性感染症
- ・Creutzfeldt-Jakob病
- ・悪性腫瘍
- ・白血病、悪性リンパ腫などの血液腫瘍
- ・重篤な代謝性・内分泌性疾患、血液疾患や膠原病などの自己免疫疾患
- ・梅毒検査陽性、TPHA
- ・B型肝炎
- ・C型肝炎
- ・HIV感染症
- ・成人T細胞性白血病
- ・バルボウイルス B19 感染症
- ・ウエストナイルウイルス感染症
- ・新型肺炎 SARS 感染者
- ・その他、各組織特有の採取除外条件に合致する者

(文献4より抜粋)

表5 腫瘍移植ドナー適応基準

1. ドナー年齢は70歳以下
2. 心停止後から摘出までの許容時間は原則として30分以内が望ましい
3. 感染症等の除外項目は組織移植学会のガイドラインに準じて行う
4. 保存はUW液による単純浸漬または二層法等を用いることが望ましい

家族から「腫瘍移植のための臓器提供の承諾」が得られた場合、脳死ドナー、心停止ドナーから、ともに提供を受けることができる。いずれの場合も「腫瘍移植のための臓器提供」は心停止後となる。

(文献5より引用)

表6 レシピエント選択基準

1. 地域性
2. ABO血液型
3. すでに腫瘍移植を受け、腫瘍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

(文献5より引用)

表7 新鮮腫瘍移植の基準

- ・分離した腫瘍が以下の基準を満たすときに、新鮮腫瘍を移植する
  - 腫瘍量 $\geq 5,000$  IEQ/kg (患者体重)
  - 純度 $\geq 30\%$
  - 組織量 $\leq 10$  ml
  - Viability $\geq 70\%$
  - Endotoxin $\leq 5$  EU/kg (患者体重)

(文献5より引用)

ただいている。

## 6. レシピエント選択基準

ドナー発生時には、レシピエント選択基準(表6)に従い、登録されたレシピエントからレシピエントが選択される。個々のレシピエント情報はブロック事務局と腫瘍移植班事務局で共有しているが、ドナー発生時にはブロック事務局からのレシピエント選定依頼に従い、腫瘍移植班事務局はレシピエント選定作業を行い、選定結果をブロック事務局へ送付するとともに研究会内のレシピエント選択監視委員へデータを送付し、順位選択の整合性を確認している(図2)。

## 7. 腫瘍分離・移植と免疫抑制法

腫瘍分離とは、摘出した臓器から外分泌腺組織を除

去してインスリンを産生する腫瘍のみを取り出す作業である。腫瘍分離は消化酵素の膵管内注入による膵消化と比重遠心法による分離の過程に分けられ、その方法の詳細については各実施施設がそれぞれ独自の工夫を行っている。腫瘍移植実施マニュアルでは分離した腫瘍を移植に供するか否かについて一定の基準を設けており、レシピエント体重あたり5,000 IEQ/kg以上の腫瘍収量があり、純度30%以上、組織量10 ml未満、viability 70%以上、エンドトキシン5 EU/kg未満、グラム染色陰性などの基準を満たした場合に新鮮腫瘍移植を行うこととされている。この基準を満たさなかった場合は、原則として凍結保存としている(表7)。

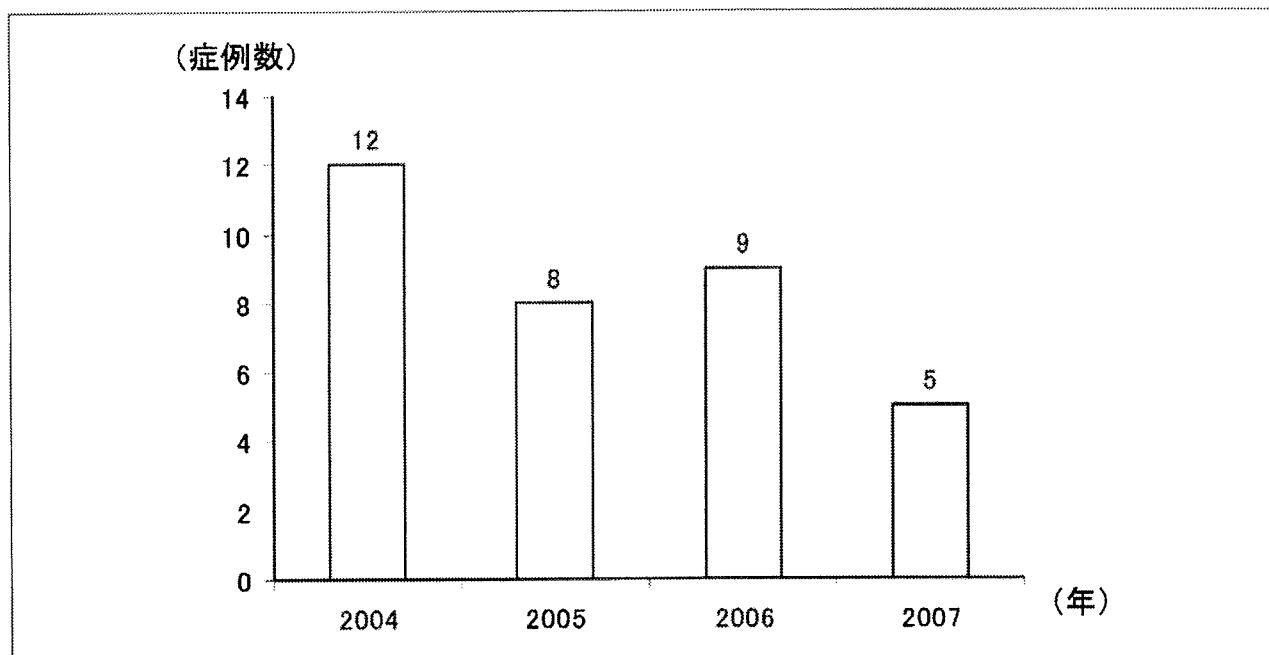


図4 膵島移植症例数の推移

表8 膵島分離・移植にかかわる諸因子

	非移植症例 (n=31)	移植症例 (n=33)	
ドナー年齢(歳)	42.5±17.4	39.1±16.0	N.S.
温阻血時間(分)	9.0±9.6	6.0±0.6	N.S.
冷阻血時間(分)	345±96	286±113	p=0.03
分離膵島量(IEQ)	101,534±74,297	423,707±157,320	p=0.0001

膵島移植は局所麻酔下に超音波ガイド下門脈穿刺を行い、門脈内へカテーテルを挿入し、膵島を含む液体を門脈内へ注入することにより行われる。術後免疫抑制は、エドモントンプrotocolでは、抗IL-2受容体抗体である daclizumab, mTOR 阻害剤である silorimus および低用量の tacrolimus を組み合わせてステロイドを用いないことが特色であるが、わが国の膵島移植でも daclizumab を basiliximab に替え、silorimus および tacrolimus を組み合わせた方法が採用されている。

### III. 結果と考察

2007年3月までに64回の膵島分離が行われ、1例の脳死ドナーを除く63回は心停止ドナーからの提供であった。このうち33回で移植の条件を満たしていたため17症例(男性5例、女性12例)に対して膵島移植が行われた(移植率:移植回数/分離回数×100=

52%)。移植症例の平均年齢は37.3歳、糖尿病歴は6~37(平均20.8)年であった。移植症例数の年次推移を図4に示す。移植例と非移植例ではドナーの年齢、温阻血時間には有意差を認めなかったが、冷阻血時間は移植例で有意に短かった(表8)。膵島移植手技に伴う合併症は腹腔内出血1例(0.03%)のみで、比較的安全に施行されている。

膵島移植は3回まで行うことが可能で、これらの17例に対する移植回数は1回7名、2回4名、3回6名であった。それぞれの移植後1カ月における、インスリン必要量(図5a:術前39.7±18.0 U/day, 1回移植後24.2±11.0 U/day, 2回移植後21.4±11.5 U/day, 3回移植後21.0±7.7 U/day)とHbA<sub>1c</sub>値(図5b:術前8.8±1.8%, 1回移植後7.5±1.4%, 2回移植後6.5±1.4%, 3回移植後6.2±1.2%)は術前に比して減少し、術前陰性であったC-ペプチドは移植後に陽性となった(図5c:1回移植後0.5±0.4 ng/ml, 2回移植後0.4

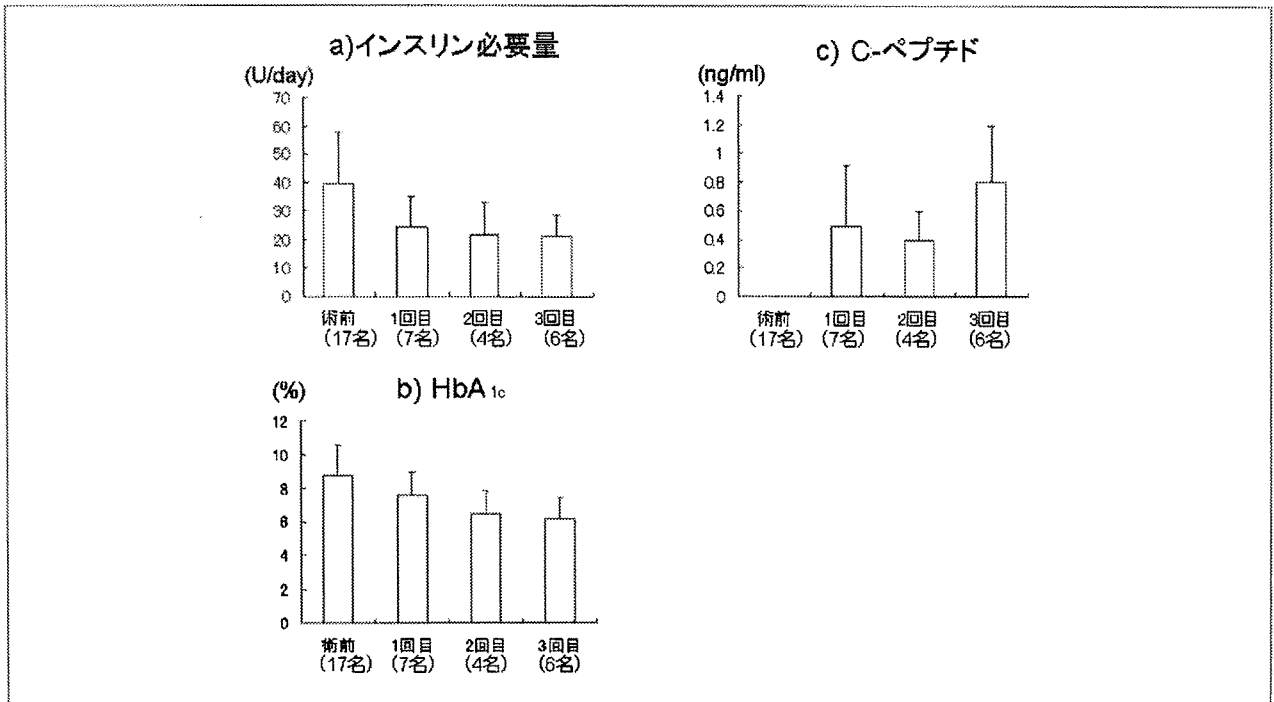


図5 膵島移植前後のインスリン必要量, C-ペプチド, HbA<sub>1c</sub>の推移

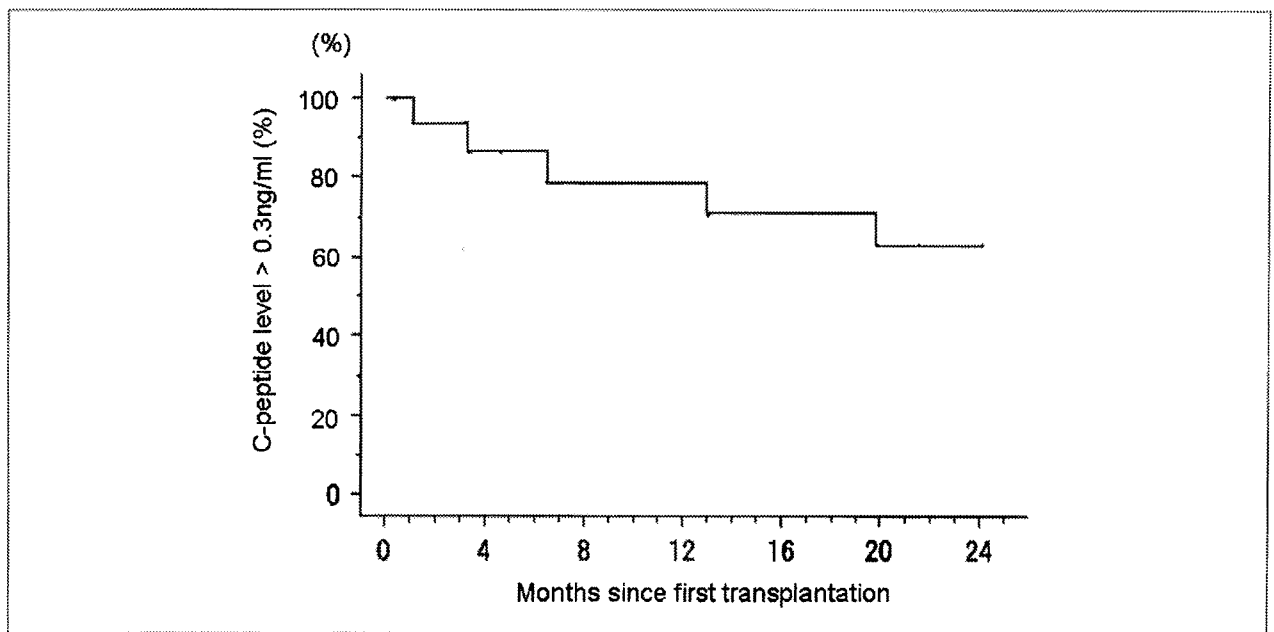


図6 膵島生着率

±0.2 ng/ml, 3回移植後 0.8±0.4 ng/ml)。これらの症例のうち、2回移植の1例と3回移植の2例の計3症例でインスリン離脱を認めた。総移植膵島量は、インスリン離脱例では非離脱例に比して有意に高値を示した(離脱例: 135,0627±456,973 IEQ, 非離脱例:

709,318±362,904 IEQ, p=0.02)。

移植症例には腎移植後膵島移植の2症例が含まれ、いずれもインスリン投与量の減量を認め経過良好である。これらの症例では膵島移植時に basiliximab を併用するものの、基本的な免疫抑制法は腎移植に用いら

れている方法を継続しており、膵島移植に伴う移植腎機能の低下には細心の注意が払われている。

2006年に『New England Journal of Medicine』にエドモントンプロトコールによる膵島移植の多施設共同研究の結果が報告されたが、この中ではbasal C-peptide levelが0.3 ng/ml以上ある場合を膵島生着としている<sup>3)</sup>。同基準を本邦における症例に当てはめると、初回移植後6カ月、1年、2年時における累積膵島生着率はそれぞれ86.5%、78.7%、62.9%であった(図6)。

本邦において開始された主として心停止ドナーによる膵島移植は、観察期間は短いもののI型糖尿病に対して糖尿病状態の改善を期待できる治療法となりうる事が確認され、また実施体制も充実しつつある。現在、凍結保存膵島の使用基準について検討されており、凍結膵島単独あるいは新鮮膵島と組み合わせた形で使用される見込みである。今後は、膵島分離・移植などの費用負担の問題を解決する必要がある、これについても先進医療への申請へ向けて、使用薬剤の医師主導治験を立ち上げる計画が進行中である。

#### IV. おわりに

膵・膵島移植研究会が長年にわたって準備を進め、2004年から開始された膵島移植症例の第1回の集計結果を誌上で公にすることができた。膵・膵島移植研

究会会員をはじめとする関係各位のご協力の賜であり、稿を終えるにあたり改めて感謝の意を表したい。

文責：膵・膵島移植研究会膵島移植班事務局  
後藤満一，斎藤拓朗

#### 文 献

- 1) Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, *et al.* Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238.
- 2) Ryan EA, Paty BW, Senior PA, *et al.* Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060-2069.
- 3) Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, *et al.* International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-1330.
- 4) 北村惣一郎, 島崎修次, 糸満盛憲, *et al.* ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン. 日本組織移植学会雑誌 2003; 2: 41-57.
- 5) 膵・膵島移植研究会編. 膵島移植実施マニュアル 第3版. 東京: 膵・膵島移植研究会, 2006.





# Bone Marrow Traffic to Regenerating Islets Induced by Streptozotocin Injection and Partial Pancreatectomy in Mice

K. Ohtake, T. Saito, Y. Satoh, A. Kenjo, T. Kimura, S. Asawa, T. Anazawa, and M. Gotoh

## ABSTRACT

The role of bone marrow (BM)-derived cells in the process of pancreatic islet regeneration remains unclear. The purpose of this study was to determine the role of BM cells in the repair process or regeneration of pancreatic islets in mice using chimeric green fluorescent protein (GFP) expressing BM cells. BM-infused chimeric mice were made diabetic by streptozotocin (STZ) injection or 60% partial pancreatectomy. GFP-positive cells within the islets and pancreas were studied immunohistologically. STZ treatment induced a 10-fold increase in PCNA-positive cells within the islets on day 7 posttreatment. GFP-positive cells increased in number within the islets as well as in the pancreatic parenchyma immediately after STZ injection. The partial pancreatectomy induced 2- to 3-fold increases on day 7 to 28 posttreatment. GFP-positive cells increased in number in pancreatic parenchyma but not within the islets. BM traffic to the pancreas significantly increased in the 2 models inducing islet regeneration. In both models, GFP-positive cells were not positive for antibodies against insulin, glucagon, or somatostatin, but were positive for markers of macrophages or fibroblasts, suggesting their involvement in the initiation of islet regeneration.

**R**ECENT STUDIES on stem cells have suggested that the bone marrow (BM) has cells with the potential to differentiate into mature cells of various organs.<sup>1</sup> In contrast, the developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells to various organs is reported to be less than expected, and transdifferentiation may not be a general phenomenon.<sup>2</sup> However, this does not exclude the possibility of BM cell participation in regenerating tissue. Recently it was found that traffic of BM cells to inflamed tissue after reperfusion injury is critical for rapid tissue repair.<sup>3</sup> Traffic of BM-derived cells in the process of pancreatic islet regeneration remains to be determined. The purpose of this study was to examine the role of BM cells in regenerating islets in a model using genetically labeled syngeneic BM transplantation.

## MATERIALS AND METHODS

After 12 Gy whole body irradiation,  $1 \times 10^6$  donor whole BM cells from green fluorescent protein (GFP) +/- mice were transplanted into C57BL/6 recipients via the tail vein as previously described.<sup>4</sup> Four weeks after BM transplantation, chimeric mice were made diabetic by administering streptozotocin (STZ) at a dose of 200 mg/kg into the peritoneal cavity or subjected to 60% partial pancreatectomy.

Sections of paraformaldehyde-fixed, paraffin-embedded pan-

creas were stained with hematoxylin-eosin or PCNA. Sections of paraformaldehyde-fixed, TISSUE-TEK-mounted frozen pancreas were stained by an immunohistochemical or an immunofluorescent technique using antibodies specific for insulin, glucagon, somatostatin, fibroblasts (FSP-1),<sup>4</sup> and macrophages (F4/80).

The number of GFP-positive cells within the islets and in pancreatic parenchyma were counted serially for 1 month in 2 models. All data were expressed as mean values  $\pm$  SD. Differences between groups were examined for statistical significance using the Student *t* test. *P* < .05 denoted a statistically significant difference.

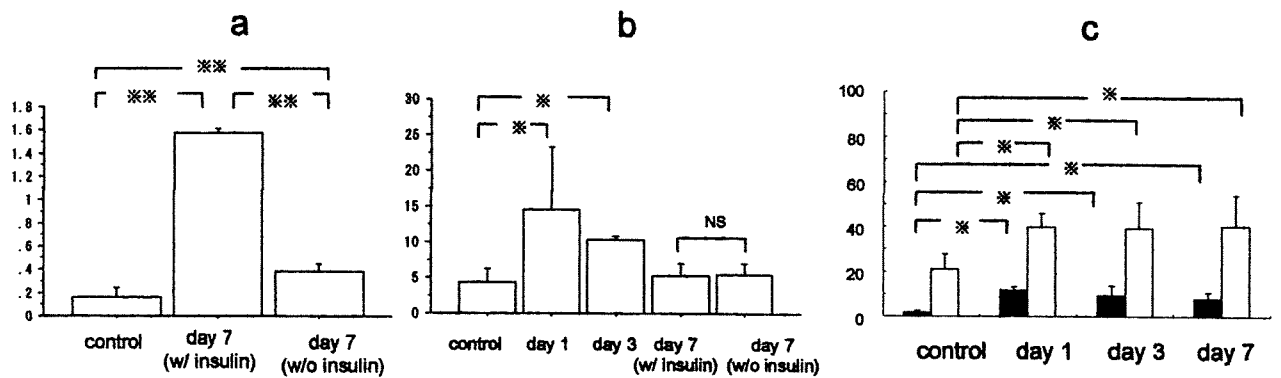
## RESULTS

The STZ treatment induced a significant increase in the number of PCNA-positive cells within the pancreatic islets

From the Department of Surgery 1, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan.

This work was supported in part by grants from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and in part by Grant-in-Aid for Research on Human Genome, Tissue Engineering Food Biotechnology, Health Sciences Research Grants, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

Address reprint requests to Mistukazu Gotoh, MD, PhD, Department of Surgery 1, Fukushima Medical University, 1 Hikarigaoka Fukushima City, 960-1295 Fukushima, Japan. E-mail: mgotoh@fmu.ac.jp



**Fig 1.** (a) Changes in the number of PCNA-positive cells within pancreatic islets following STZ treatment (\*\**P* < .01). (b) Changes in the number of GFP-positive cells within pancreatic islets following STZ treatment (\**P* < .05). (c) Changes in the number of GFP-positive cells in pancreatic parenchyma following STZ treatment. (■) Number of round cells; (□) number of spindle-shaped cells (\**P* < .05).

over the control on day 7 posttreatment ( $0.38 \pm 0.07$  vs  $0.16 \pm 0.83$ /islet; *P* < .01) (Fig 1a). Exogenous insulin treatment further increased the number of PCNA-positive cells ( $1.58 \pm 0.03$ /islet; *P* < .01). GFP-positive cells significantly increased in number within the islets on day 1 over the control ( $14.5 \pm 8.8$  vs  $4.4 \pm 1.8$ /islet; *P* < .05) and gradually decreased until day 7 (Fig 1b). GFP-positive cells in the pancreatic parenchyma consisted of round and spindle-shaped cells. Both types of GFP-positive cells increased in number in the pancreatic parenchyma following STZ treatment (Fig 1c).

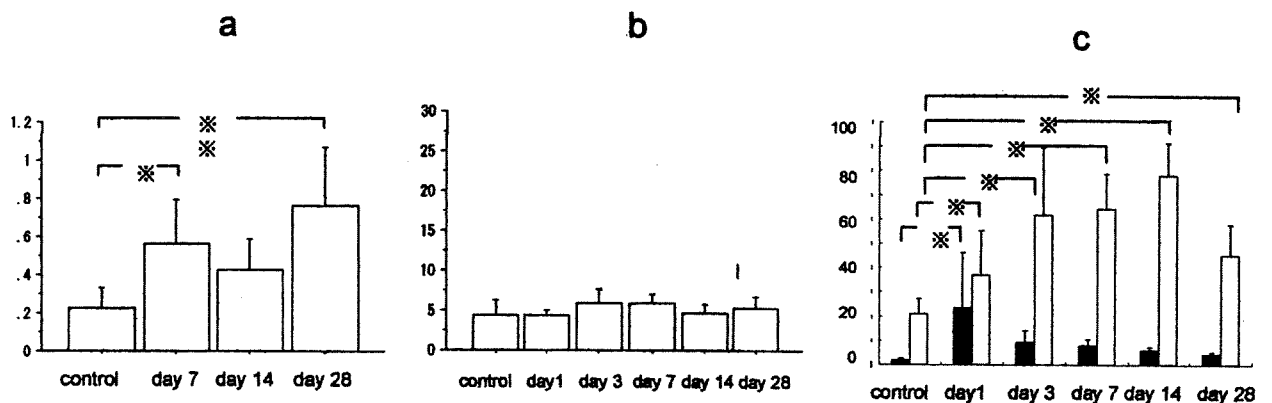
The partial pancreatectomy also induced a significant increase in the number of PCNA-positive cells within the pancreatic islets of the remnant pancreas at 1 and 4 weeks posttreatment over the control ( $0.56 \pm 0.24$ ,  $0.76 \pm 0.31$  vs  $0.22 \pm 0.11$ /islet; *P* < .05, *P* < .01, respectively) (Fig 2a). The round GFP-positive cells within the islets were not significantly different during the observation period (Fig 2b). In contrast, round GFP-positive cells in the pancreatic parenchyma significantly increased in number on day 1, and

spindle-shaped GFP-positive cells increased on days 1 to 28 following pancreatectomy (Fig 2c).

In both models inducing islet regeneration, GFP-positive cells were not positive for antibodies against insulin, glucagon, or somatostatin, but were positive for F4/80 or anti-FSP-1.

**DISCUSSION**

STZ treatment induced a 10-fold increase in PCNA-positive cells within the islets on day 7 posttreatment. The partial pancreatectomy induced 2- to 3-fold increases on days 7 to 28 posttreatment. In the former model, GFP-positive cells increased in number within the islets as well as in the pancreatic parenchyma following STZ injection. In the latter model, GFP-positive cells increased in number in the pancreatic parenchyma but not within the islets themselves. BM traffic to the pancreas significantly increased in the 2 models inducing islet regeneration. This report showed that BM traffic in-



**Fig 2.** (a) Changes in the number of PCNA-positive cells in each islet following partial pancreatectomy (\**P* < .05, \*\**P* < .01). (b) Changes in the number of GFP-positive cells in each islet following partial pancreatectomy. (c) Changes in the number of GFP-positive cells in pancreas following partial pancreatectomy. (■) Number of round cells; (□) number of spindle-shaped cells (\**P* < .05).

creased to the area surrounding regenerating islets in the partially pancreatectomized model, and to the islet itself in the STZ model.

Thus, what is the role of this initial increase in traffic to the islets or to the pancreatic parenchyma around the islets? Although no trace of these cells to differentiate into pancreatic endocrine cells was found, some of the GFP-positive cells were positive for macrophage or fibroblast markers, suggesting a role in initiating the regeneration of islets. This is consistent with the findings of Minatoguchi et al,<sup>5</sup> who reported that enhanced mobilization of neutrophils and macrophages from BM led to prompt absorption of necrotic tissue after myocardial infarction leading to acceleration of the healing process and myocardial regeneration. It is also comparable with the report by Hess et al,<sup>6</sup> who showed that BM-derived stem cells initiated pancreatic regeneration in a model using STZ-induced pancreatic damage. The infiltrating cells have characteristics consistent with the phenotypes of macrophages and fibroblasts. Experiments

are currently in progress to determine the roles of these cells on islet regeneration.

#### REFERENCES

1. Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al: Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 105:369, 2001
2. Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, et al: Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 297:2256, 2002
3. Orlic D, Kjstura J, Chimenti S, et al: Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *PNAS* 98:10344, 2001
4. Asawa S, Saito T, Satoh A, et al: Participation of bone marrow cells in biliary fibrosis after bile duct ligation. *J Gastroenterol Hepatol* 22:2001, 2007
5. Minatoguchi S, Takemura G, Chen XH, et al: Acceleration of the healing process and myocardial regeneration may be important as a mechanism of improvement of cardiac function and remodeling by postinfarction granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Circulation* 109:2572, 2004
6. Hess D, Li L, Martin M, et al: Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat Biotechnol* 21:763, 2003

# 膵島移植症例登録報告(2008)

膵・膵島移植研究会膵島移植班

## Islet transplantation in Japan —Report from Japanese Islet Transplantation Registry—

*The Japanese Society for Pancreas and Islet transplantation*

### 【Summary】

The program of islet transplantation in Japan was started in 2004. One hundred twenty nine recipients are currently registered. Sixty five isolations and 34 transplants were performed in 18 insulin-dependent diabetes mellitus recipients including 2 IAK recipients. All but one donor (64/65) were non-heart-beating donors. All recipients were free from hypoglycemic episodes after transplantation. Three of these recipients became insulin independent transiently and most the other patients are currently being followed with a minimal dose of exogenous insulin.

**Keywords:** Japanese Society for Pancreas and Islet Transplantation, non heart-beating donor, islet transplantation, type I diabetes mellitus

### I. はじめに

わが国の膵島移植は膵・膵島移植研究会の膵島移植班を中心として準備を進め、2004年から開始された。膵・膵島移植研究会膵島移植班では実施症例ごとにワーキンググループで検討を重ねてきたが、2007年より移植学会を中心として開始された全臓器を対象とした移植症例登録と報告に伴い、膵島移植例の成績について、昨年第1回目の報告を行った<sup>1)</sup>。しかし、2007年3月、Liberase HIによるCreutzfeldt-Jakob病(以下、CJD)感染の可能性が明らかとなり、わが国における膵島移植は停止している。現在、製造過程で哺乳類由来の抽出物を使用しない新しい酵素製剤の開発が進められており、2009年より膵島移植を再開しうる見込みである。今回は、2007年12月末までの膵島分離・移植症例の集計結果およびLiberase問題に対する膵・膵島移植研究会の対応について報告する。

### II. 対象と方法

2007年から開始された日本移植学会への各臓器の症例登録作業に伴い、膵・膵島移植研究会膵島移植班で作成した膵島移植登録に関するフォーマットをもと

に集計を行った。

#### 1. 膵島移植施設認定および実施体制

膵・膵島移植研究会では、実際に膵島の分離・凍結・移植が可能であることを確認するために施設基準を設け、新たに膵島移植施設の申請があった場合はこの施設基準をもとに膵・膵島移植研究会内の施設認定委員会で検討し、施設認定を行っている<sup>2)</sup>。これまでに新鮮膵島分離・凍結・移植施設として、北から東北大学、福島県立医科大学、国立千葉東病院、京都大学、大阪大学、神戸大学、福岡大学の7施設が認定されている。施設認定を受けた各施設は膵・膵島移植研究会内のシェアリング委員会における協議決定に従い、その施設が存在する地域(県)および隣接する地域を担当する形で地域を分担しブロック体制を形成しているが、2007年は新たな申請施設がなく、膵島移植実施体制に変更はない。

#### 2. レシピエント登録

膵島移植の適応基準は、①内因性インスリン分泌が著しく低下し、インスリン治療を必要とする状態で、②糖尿病専門医の治療努力によっても血糖コントロールが困難な、③75歳以下の患者、としている。禁忌条件としては重度の心・肝疾患、アルコール中毒、感染