

- 1回目の法的脳死判定と2回目の法的脳死判定の間を6時間は開けるため、その間にドナー情報は、ほぼ入ってくる。2回目の脳死判定から摘出の時間までは交通事情によって変わる。いつどのような連絡が入っても、すぐに対応できるように準備しておく。
- 臓器移植チームと一緒にシミュレーションを行っておく。

○レシピエント選択時期について

- 1回目の脳死判定後にレシピエント選択は行われているが、膵臓移植同様2回目の脳死判定以降に連絡が入る。
- ICの取得と臓器の摘出は、異なる人が行った方が良いのではないか。
- 脳死と最終判定されていない段階でJOTから情報をもたらすことは難しい。将来的に1回目の脳死判定の段階で情報が得られる可能性もあるが、現段階では難しい。
- 2回目の脳死判定前に膵島の提供の意思について確認する場合は、研究会から派遣されており膵島全体としてのICを取得しに行くという形になる。レシピエントが決まっているわけではないという認識で動く必要がある。
- 研究会に情報が入るのは、メディカルコンサルタント3名が膵臓に適応無と判断した後で、組織移植コーディネーターがICをとるのは、早くて1回目と2回目の脳死判定の間になる。
- 摘出の際のミーティング(2回目の脳死判定後、摘出手術の直前)に、膵島も参加するようにする。摘出の際の交通の手配は自分達で対応する。
- クロスマッチ用の血液は、組織移植に関するIC取得後に採血を行い輸送する。クロスマッチ陽性の場合、医学的理由で移植できない(移植基準満たさず)。
- イメージング、シミュレーションにより、どのような時間配分で行われるのかを検証し対応を考える。

○メディカルコンサルタントの意思統一について

- JOTからは委嘱状のみで、メディカルコンサルタントの意思統一をはかるようなことは行っていない。他の臓器も同様で、ネットワークの中に何らかの委員会があるわけではない。
- 心臓・肺のメディカルコンサルタントは、ドナーの管理も含めて実際その場に行き対応をするが、膵臓の場合は膵臓移植に適応があるかどうかを全体的な情報をもとに判断する。そのためスキル統一に関してまでは特に言われていないが、実務者委員会や、研究会で自主的に行うということはあるかもしれない。

○膵臓への適応無と判断された根拠について

- メディカルコンサルタントが入手するDDDSの情報は、膵島には流してはいけないが、膵臓への適応無と判断した理由は膵臓移植実施に際し必要な情報である。

- 現場に行かないと情報は入手できないことになるが、メディカルコンサルタントの方達が臍臓に適応が無いと判断した理由（特に HbA1c）は共有したい。共有可能かどうか確認する。

○試験期間延長について

- 12月18日に試験期間延長について承認された。猿田先生には、これ以上の延長は難しいのでしっかり頑張るようにとのコメントを頂いている。
- 症例数を増やすために、脳死ドナーへの拡大と、患者リクルートやドナー情報についての協力要請を行う。
- 参加施設を増やすことも検討する必要があるかもしれない（岡山大学等）。
- 脳死ドナーからの臍島移植が可能になれば、Webで情報を公開する。1例目を実施された場合には、実施施設に出向き施設の先生方とともに早期に情報提供を行う。
- レシピエント候補の方には、どこまで情報公開するのか（インスリン投与期間・透析期間・年齢（何十代）等）を検討してもらい、臓器移植にならった情報公開を行う。

○厚生科研費の使用方法について

- 復興特別会計から、一般特別会計に変更になる。資金の使い方に関しては変わらない。来年度の申請書を既に提出しているが、枠組み変更に伴い再度作成しなおす可能性もある。
- 厚生科研の自己評価シート（10月以降開始）を提出したところ、医薬基盤研究所の花井先生がプログラムオフィサーとのことで連絡があった。
- 厚労科研費の使用方法について相談したところ、分離に関する物品の事前購入は可能で年度内に使用できなくても翌年の移植の際に使用して構わないとのことだった。購入した薬剤の期限が切れた場合には、破棄或いは動物実験への使用も可との見解（最初から動物実験を目的として購入することはない）。
- 今ある研究費を各施設に250万円ずつ配布し、分離に必要な物品を予めそろえておく。大阪大学は1次症例登録が行われた段階で来年度の経費から支払う。今年度の分配後の残りの費用については、年度内にドナーが発生した場合の交通費や宿泊費等に使用する。使用期限は2月中になる見込み。移植バッグの購入についても検討する。
- 臍島移植が実施されなかった場合、期限が切れない限り動物実験への転用はできず報告する実績はないことになる。酵素購入の際のロットチェックは今年度の計画書には含めていないため、成果として実施・報告する場合には相談が必要。
- 来年度の費用は多めに申請しているが、花井先生が自己評価シートに基づき報告をされ、予算が確定する。実績が足りないということで減額される可能性はあるが、7回の分離、移植費用を計上している。

○有害事象報告基準について

- プロトコル上に規定はないが、どのグレードから皆で有害事象の情報を共有すべきか、事務局に連絡をもらう際の基準を設ける。
- 有害事象の報告基準について、CTCAE 及び Clavien-Dindo の分類を参考にするのはどうか。CTCAE については、移植後のパッケージと共に各施設配布済。
- Annals のレポートと Web サイトをデータセンターも含め送付し、確認してもらう。Clavien-Dindo の分類では、グレードⅡ以上を情報共有の対象としてはどうか。その他、隣島移植に特化したグレード分類に当たるようなエピソードを想定できるか、意見を募る。最終的にまとめたもの各施設に配布する。

○モニターのセミナーについて

- 文科省の橋渡しプログラムで、モニタリングに関するプロジェクトに隣島移植試験をシーズとして挙げ、採択されており期間は 5 年間。モニタリング関連の整備、打ち合わせや交通費についてはこちらの費用から拠出することが可能。3 拠点（東北大学、京都大学、大阪大学）は、モニタリングに関する各拠点費用から、その他の施設は東北大学から費用を拠出する。
- 質の高いモニタリングの実施・シーズの加速・実用化を早めていくことを目的とし、教育や体制改善を実施していく予定で、セミナー内容はモニター顔合わせ・試験の概要・押さえるべきポイントの説明を予定。東京開催予定で、時間は 1~2 時間見込み。各施設少なくとも 1 名のモニターに 1 回は参加して頂きたい。半年に一度、モニタリングの実施状況の確認や定期的に打ち合わせを行い、状況を把握する。
- モニターと連絡を取るため、窓口もしくはモニターの連絡先をデータセンターまで連絡する。

○組織コーディネーターセミナーについて

- 2 月 10 日、11 日に組織移植コーディネーターのセミナーが開催される。隣島移植施設で医師もコーディネーターになる可能性がある施設は情報交換の為参加するようにする。隣島移植に関しては、2 日目にまとめてあるので、2 日目の参加のみでも良い。
- 参加の際に、事務局にも連絡を行えば厚労科研から旅費の支払いが可能。

○試験名変更に伴う施設内手続きについて

- 次回先進医療会議で脳死ドナーからの隣島移植が認められると、高度医療から先進医療 B に変更になる。また、試験名称変更に伴い院内で手続きが必要になる場合は対応する。

○次回会議日程について

- 次回進捗会議は3月26日(火)。モニター打ち合わせを13時から15時、進捗会議を15時から17時予定。
- 脳死ドナーからの膵島移植の1例目公表に向けた準備を行っておく。
- 各施設で臓器移植を行っているチームと一緒に具体的なシミュレーションを行う。

以上

無断で転載することを禁ず。

発行

(公財) 先端医療振興財団

臨床研究情報センター

〒650-0047 神戸市中央区港島南町 1-5-4

TEL: 078-303-9093、FAX: 078-303-9094

URL: <http://www.tri-kobe.org>

II. 分担研究報告

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）
分担研究報告書

重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する
脳死および心停止ドナーからの膵島移植

研究分担者 後藤昌史 東北大学未来科学技術共同研究センター 教授

研究要旨

本臨床試験に登録済み症例の適格性確認、ハーベスト体制の構築、膵島分離作業のシミュレーションを実施したが、臓器提供ドナーが出現せず、膵島分離や膵島移植を実施することはできなかった。データセンター業務として、プロトコル改訂に伴う支援、データベース構築、症例登録（登録前適格性確認）、3ヶ月毎の症例適格性確認、進捗管理、中央モニタリング、施設モニタリング実施支援などを行った。

A. 研究目的

多施設共同臨床試験を実施するための患者登録作業、症例適格性確認、ハーベスト体制の構築、膵島分離作業のシミュレーションを実施し、ドナーが出現したら新規免疫抑制プロトコルを使用し膵島移植を実施する。

さらに、データ管理の観点からの研究者へ試験実施にあたる支援（検査時期のアラートやプロトコル改訂時確認）とデータの適切な品質管理を目的としたデータ管理と統計解析を主とした研究支援を行う。

また、本試験においては施設モニタリング（直接閲覧含む）も実施しているため、適切な施設モニタリング実施のための支援も実施する。

B. 研究方法

プロトコルに従い、各登録患者の症例適格性確認を登録後3ヶ月毎に実施した。また、本研究期間中に脳死ドナーの活用が

厚労省先進医療会議にて承認されたため、それに対応できるようにハーベスト体制の構築を行い、またドナー出現時に備えて膵島分離のシミュレーションを実施した。

「薬事法」、「臨床研究に関する倫理指針」、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係わる届け出等の取り扱いについて」、「高度医療に係る申請等の取り扱い及び実施上の留意事項について」などの関連法規や関連指針、各種関連資料を参考とし、当該臨床試験におけるデータセンター業務の検討を行い実施した。

また、施設モニタリング実施支援に関しては、限られたリソースの中でモニタリングを適切に行うことができるような支援体制を検討し実施した。

（倫理面への配慮）

本試験が先進医療（旧：高度医療）下で実施されていることから、プロトコル改

訂にあたっては、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係わる届け出等の取り扱いについて」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。

施設モニタリング実施支援については「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」に準拠したモニタリングとなるような支援をし、また適切にモニタリングが実施されているかを主任研究者の指示のもと調査した。

C. 研究結果

本研究期間中に、新たに試験登録を希望する患者が1名現れたため登録のための準備を開始した。ハーベスト体制の構築や腓骨分離のシミュレーションは予定通り実施したが、本研究期間中にはドナーが出現しなかったため、腓骨分離や腓骨移植を実施することはなかった。本研究期間中のH25年2月に開催された日本組織移植学会が主催する講習会に参加し、腓骨移植におけるインフォームドコンセントの取り方について習得した。

データセンターにおいては以下の業務を遂行した。

1. プロトコール改訂

脳死ドナーからの移植を可能としたプロトコールへの改訂に伴い、改訂プロトコールの確認作業を行った。

2. データ管理システム構築

腓骨移植実施に際し、データベース及び適切なデータ収集を可能としたメールによ

るアラートシステムを構築した。

3. 試験運用

・ 症例登録

登録票のみではなく、「登録前調査症例報告書」のデータも確認し、適格性を判定した。

・ 登録後適格性確認

一次症例登録後、初回腓骨移植（2次症例登録）までの期間、3ヶ月毎に登録症例の適格性確認を行った。また、確実に適格性確認が実施できるよう、適格性確認時期をメールにて担当医師に事前連絡した。

・ 進捗管理

内部用に施設、被験者識別番号、CRF等受領日、問い合わせ発行・受領日等をリストにし各施設の登録状況の進捗管理、参加登録状況の把握などを行っている。月に1回、症例登録状況を主任研究者等に報告した。

・ 中央モニタリング（年2回）

中央モニタリング計画書に基づき、実施施設より回収した登録票、症例報告書等より登録状況（施設登録、症例登録）、データ収集及びデータクリーニングの進捗状況、適格性の検討、進捗状況、研究計画書からの逸脱状況、安全性に係る情報等の項目を確認した。本年度は4月と10月に中央モニタリングを実施し、中央モニタリング報告書を主任研究者等に提出した。

・ データ収集・クリーニング

受領した症例報告書に対し、チェックリストによるデータ確認を行い、必要に応じてDCF（Data Clarification Form）などを作成した。

4. 施設モニタリング実施状況確認

主任研究者の指示のもと、モニタリング実施体制の改善やモニター教育の体制整備等を検討するために、各施設で保管しているモニタリング関連文書(コピー)を収集し、本臨床試験におけるモニタリング実施状況を確認した。確認後、問題点や改善点を洗い出し、主任研究者及びデータセンターとしての対応案を提示した。

D. 考察

今後、脳死ドナーの一部が本臨床試験にも使用できるようになるため、膵島分離および膵島移植を実施する機会が増えることが見込まれるが、登録患者数がまだ多くないため、全ての血液型に対応できない状況である。数少ない提供臓器を有効に活用させて頂くためには、臓器提供の啓蒙活動を推進すると共に、登録患者の数も増やし、ドナーの全ての血液型に各分担施設がしっかり対応できる体制を構築することが重要であると思われた。

データセンターにおいては、登録前の適格性確認のみであっても、確認すべきデータが多かったが、実際に移植が行われた場合、さらに多くのデータの収集及び管理が必要となり、また、適切な時期のデータを収集できるような支援も必要であると考えた。そのため、試験の進捗状況などを常に把握し、より確実なデータ収集・データ管理が実施できるようプロセスのチェックと改善を続けていく必要がある。

施設モニタリング実施状況については、より効率よく、適切なモニタリングの実施となるよう引き続き実施状況確認、及び具

体的な改善を実施していく。

E. 結論

登録済み症例の適格性確認、ハーベスト体制の構築、膵島分離作業のシミュレーションを実施したが、臓器提供ドナーが出現せず、膵島分離や膵島移植を実施することはできなかった。

データセンターにおいては、重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死及び心停止ドナーからの膵島移植臨床試験におけるプロトコール改訂支援、データ管理システムの構築、患者の適格性確認・症例登録、一次症例登録後の適格性確認及びアラートシステムによる適格性確認支援、進捗管理、中央モニタリング等を実施した。

また、適切な施設モニタリング実施のための支援として、文書による施設モニタリング実施状況の確認及び改善点の洗い出しを行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

本研究に該当するものはなし

2. 学会発表

本研究に該当するものはなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

本研究に該当するものはなし

2. 実用新案登録

本研究に該当するものはなし

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）
分担研究報告書

重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する
脳死および心停止ドナーからの膵島移植

研究分担者 坪 尚武 国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター 部長

研究要旨

移植膵島の画像化は、生着率や拒絶反応を評価する上で有用であると考えられる。今回、臨床応用を目指して、 ^{18}F FDG を用いてラット移植膵島の画像化を試みた。PET-CT でラット ^{18}F FDG 膵島は、肝内 hot spot として画像化可能であり、正常膵島と比較して障害膵島は、移植直後に約 30%の cell loss がみられた。また、正常膵島、障害膵島ともに約 50%の膵島が生着することが判明した。 ^{18}F FDG によるイメージング法は臨床膵島移植にも応用可能であると考えられた。

A. 研究目的

膵島移植は一般的に経門脈的に行うため、移植膵島の状態や拒絶反応等を評価することは困難である。そこで、肝臓内における移植膵島の画像化は、生着率を拒絶反応を評価する上で有用であり、臨床膵島移植において有意義な研究と考えられる。

B. 研究方法

^{18}F FDG を用いてラット膵島を標識し、新鮮膵島および WIT30分障害膵島の移植後肝内動態を PET-CT および Autoradiography を用いて比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」(厚生労働省)および「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」(日本学会会議)にのっとり適切に実施した。

C. 研究結果

PET-CT で ^{18}F FDG 膵島は肝内 hot spot として画像化可能であった。正常膵島群と比較し障害膵島群は移植直後に約 30%の cell loss がみられた。両群とも 90 分後に約 50%の膵島が生着することが判明した。

D. 考察

本イメージング法により移植膵島の画像化が可能であるばかりでなく、生着率の評

価が可能であることが示された。

E. 結論

臨床例の膵島移植にも本イメージング法が応用可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

^{18}F FDG PET-CT は一般的な臨床検査として行われているものであり、特別な健康危険情報は無いと考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Maruyama M, Kenmochi T, Saigo K, Akutsu N et al.: Results of islet isolation and their relationship to the clinical outcome of kidney transplantation in cases where both grafts are harvested from the same non-heart-beating donor. Cell Transplantation 21, 559-63, 2012.

2. 学会発表

Otsuki K, Kenmochi T, Maruyama M, Akutsu N et al.: Evaluation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose labeled fresh islets and warm ischemic islets survival after transplantation with positron emission tomography. 24th International Congress of The Transplantation Society, Berlin, July14-20, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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）
分担研究報告書

重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する
脳死および心停止ドナーからの膵島移植

研究分担者 上本伸二 京都大学 肝胆膵・移植外科 教授

研究要旨

心停止後に提供された膵臓から分離した膵島をインスリン依存状態糖尿病患者に移植する膵島移植療法において、移植片に対する免疫反応を制御する新規免疫抑制療法の臨床効果及び安全性の評価のため、多施設共同臨床試験を平成 24 年 6 月より開始した。まだ実施されていないが、平成 25 年 4 月から脳死ドナー膵島移植が開始されると、いよいよ臨床試験が実施されることになる。

HLA 抗体が存在する場合には、移植膵島が短時間で破壊され機能不全となるため、移植のための適合判定のために HLA 抗体のスクリーニングと特異性同定が必須である。当施設が Luminex 法による高感度検査を担当し、実施している。

本臨床試験で導入に使用するウサギ抗ヒト胸腺細胞グロブリン（rATG）は強力な免疫抑制効果があり、EB ウイルスを再活性化することによってまれに移植後リンパ増殖疾患（post-transplant lymphoproliferative disorder : PTLD）の原因となる。そこで、PTLD の発症を回避する目的で、膵島移植後の EB ウイルスのコピー数のモニタリングを行う。当施設で、全施設の移植患者の EB ウイルス検査を行う準備が整った。

A. 研究目的

脳死及び心停止後に提供された膵臓から分離した膵島を、血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病患者に移植する膵島移植療法において、同種性膵島移植片に対する免疫反応を制御する新規免疫抑制療法の臨床効果及び安全性の評価のため、2012 年 6 月より、多施設共同臨床試験を実施する。

B. 研究方法

①臨床膵島移植の開始

血糖不安定性を持つ重症インスリン依存

状態糖尿病に対して、新規免疫抑制療法による膵島移植を複数回（3 回まで）実施する。初回移植では導入時に抗胸腺細胞グロブリン（二回目以降はバシリキシマブ）、維持にタクロリムス（またはグラセプター）あるいはネオーラル、およびミコフェノール酸モフェチルを用いる。各回導入時には抗 TNF α 抗体も投与する。また、腎移植後の膵島移植例では維持療法は変更せず、導入療法のみを追加する。

②HLA 抗体検査

輸血、妊娠などの既往のため、HLA 抗体が存在する場合には、移植臓器が短時間で破壊され機能不全となることが知られている。このため、移植のための適合判定のために、ルミネックス法などの高感度検査法を用いた HLA 抗体のスクリーニングと特異性同定が必須となっている。

また、移植後の HLA 抗体の出現は、移植臓器の機能維持と関連することが腎移植において指摘されており、臓器移植における HLA 抗体の出現と移植臓器の機能維持についても、移植臓器の予後を予測することに貢献することが予想される。そのため、移植希望患者の臓器移植前 HLA 抗体スクリーニングと移植後の HLA 抗体の経時的なモニタリングを行う。

京都大学で、全施設の患者の Luminex 法による HLA 抗体検査を行う。

③EB ウイルスモニタリング

このたびの臨床試験での新しい免疫抑制療法では導入にウサギ抗ヒト胸腺細胞グロブリン (rATG) を使用する。rATG には強力な免疫抑制効果があることが知られており、EB ウイルスを再活性化することによってまれに移植後リンパ増殖疾患 (post-transplant lymphoproliferative disorder : PTLD) の原因となることが知られている。また、造血幹細胞移植においては、rATG 使用後にリアルタイム PCR 法による血中 EB ウイルス量の経時的なモニタリングを行い、コピー数の増加を認めた時点で B 細胞特異的なモノクローナル抗体製剤 (リツキシマブ) を投与することによって PTLD の発症が予防できるとの知見がある。PTLD の発症を回避する目的で、臓器移植後

の EB ウイルスのコピー数のモニタリングを行う。

京都大学で、全施設の移植患者の EB ウイルス検査を行う。

(倫理面への配慮)

ヒトを対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」(1964 年第 18 回世界医師会ヘルシンキ総会で起草、2008 年 10 月第 59 回ソウル総会で最新改訂)、「臨床研究に関する倫理指針」、「高度医療に係る申請等の取り扱い及び実施上の留意事項について」(平成 21 年 3 月 31 日付医政発 0331021 号厚生労働省医政局通知) を遵守し、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP) (平成 21 年 3 月 31 日厚生労働省令第 68 号) の内容を準用して施行する。

作成した説明文書・同意文書および同意撤回文書は、臨床試験開始前に自施設臨床試験審査委員会 (以下 IRB と略す) に提出し、承認を得ている。臨床試験責任医師または分担医師は、被験者が臨床試験に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、臨床試験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る。文書による同意を得る際には、説明医師ならびに被験者が説明文書の内容を十分理解した上で、同意文書に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。臨床試験責任医師または分担医師は、記名捺印または署名した同意文書の写しを説明文書と共に被験者に交付し、同意文書原本は説明文書と共にカルテに添付して当該医療機関で保管する。

臨床研究に係わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をほらう。臨床研

究責任医師および臨床研究分担医師は、症例登録票および症例報告書等を当該機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。

C. 研究結果

①臨床膵島移植の開始

膵島移植の臨床試験実施について当局より承認が得られたことを受けて、京都大学は、平成23年6月に東北大学のデータセンターでの施設登録が終了し、10月より患者候補の登録を開始した。16名の患者に詳細な説明を行い、そのうち2名の患者に臨床試験登録前検査を行って、平成24年4月と7月にそれぞれ登録された。平成24年6月より、臨床試験開始となり、心停止ドナー情報を受けたが、ドナーの状態が変化したため、膵島移植実施には至らなかった。

②HLA抗体検査

平成23年度は、13例の登録前HLA抗体スクリーニングを実施した。

平成24年度は、登録前と登録1年後のHLA抗体スクリーニングをそれぞれ1例ずつ実施した。

③EBウイルスモニタリング

EBウイルス検査を行う準備を整えた。しかし、移植患者が未だいないため、実施されていない。

D. 考察

心停止ドナーを用いた膵島移植の臨床試験は、平成24年6月より開始された。しかし、まだ1例も実施されていない。心停止

ドナー数が減少したこと、当院の登録患者は脳死ドナー移植を希望していることがその原因である。

平成25年4月から脳死ドナー膵島移植も開始される予定であり、いよいよ臨床試験が実施されることになると考える。

E. 結論

新規免疫抑制療法の臨床効果及び安全性の評価のための心停止ドナー膵島移植の臨床試験は、施設登録、患者候補登録が行われ、平成24年6月より開始となった。しかし、まだ1例も実施していない。

患者候補のHLA抗体スクリーニングは既に行われた。EBウイルスモニタリングの準備は整った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1). Noguchi H, Naziruddin B, Jackson A, Shimoda M, Fujita Y, Chujo D, Takita M, Peng H, Sugimoto K, Itoh T, Kobayashi N, Ueda M, Okitsu T, Iwanaga Y, Nagata H, Liu X, Kamiya H, Onaca N, Levy MF, Matsumoto S. Comparison of ulinastatin, gabexate mesilate, and nafamostat mesilate in preservation solution for islet isolation. *Cell Transplant.* 21(2):509-16, 2012

(2). Kanamune J, Iwanaga Y, Kina T, Noguchi H, Matsumura K, Uemoto S, Hyon SH. Attenuation of murine GVHD by a tea

- polyphenol. Cell Transplant. 21(5) : 909-918,2012
- (3). 岩永康裕, 金宗 潤, 川口道也, 高折 恭一, 上本伸二. 再生医療を前提にした膵島医療—現状と将来—. 日本外科学会雑誌. 113(5):451-455, 2012
- (4). 川口道也, 岩永康裕, 上本伸二. 糖尿病患者における膵島移植. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 35(2):149-154, 2012
2. 学会発表
- (1). 金宗 潤, 岩永康裕, 川口道也, 川口 義弥, 高折 恭一, 上本伸二. 成体マウス膵管上皮細胞及び膵由来血管内皮細胞の複合体培養による膵島様組織への分化転換. 第 29 日本回胆膵病態生理研究会 2012,6,23 京都
- (2). 岩永康裕, 川口道也, 金宗 潤, 豊田 健太郎, 高折 恭一, 上本伸二. 当院における膵島移植の現況と将来展望. 第 50 回日本人工臓器学会 2012,11,24 福岡
- (3). 庄 暁桐, 豊田健太郎, 藤本裕之, 木村寛之, 小川 祐, 松田洋和, 近藤 恭士, 向 英里, 天満 敬, 平井光春, 岩永康裕, 上本伸二, 佐治英郎, 稲垣暢也. 移植後の膵 β 細胞量モニタリングのための非侵襲的画像診断法の開発. 第 40 回日本膵・膵島移植研究会 2013,3,1 高松
- (4). 豊田健太郎, 岩永康裕, 近藤 恭士, 川口道也, 上本伸二, 稲垣暢也. 京大病院において膵島移植を施行した 8 症例の経過報告. 第 40 回日本膵・膵島移植研究会 2013,3,2 高松
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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）
分担研究報告書

重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する
脳死および心停止ドナーからの膵島移植

研究分担者 伊藤壽記 大阪大学生体機能補完医学寄附講座 寄附講座教授

研究要旨

【背景】臨床膵島移植の長期成績は改善の余地がある。今回我々は、①膵島分離時に生じる graft loss、②移植直後に肝内で生じる graft loss、③移植後の免疫抑制剤の副作用による graft loss を抑制するストラテジーを検討した。【方法】膵島分離時に好中球エラスターゼ阻害剤を添加し、STZ による糖尿病マウスに移植し、コントロールマウスと比較した。【結果】好中球エラスターゼ阻害剤使用により膵島収量増加が可能であった。また、レシピエントマウスに同阻害剤を腹腔内投与することで、移植直後に生じる graft loss を軽減することが可能であった。また、膵島移植後にオートファジー阻害剤である 3-メチルアデニンを用いることで、③を抑制することが可能であり、その有用性を示した。【結語】これらの方法を用いることで、膵島移植の成績のさらなる改善の可能性が示された。

A. 研究目的

無自覚性低血糖発作により、入退院を繰り返すような 1 型糖尿病（Brittle 糖尿病）に対しては、膵臓移植あるいは膵島移植を考慮する。ただし、膵臓移植では手術侵襲の大きさが、また膵島移植では長期成績が問題となる。さらに、共通の問題点として、終生の免疫抑制が必要となり、この副作用が時として致命的となることもある。そこで今回の研究では、臨床膵島移植の成績を改善するためのストラテジーを多面的なアプローチで改善し、膵島移植が広く臨床に根付く新技術を開発することを目的として研究計画を立案した。

B. 研究方法

①マウス膵島分離時に好中球エラスターゼ阻害剤を添加することで、膵島収量が増加するかどうかを解析する。また、マウス膵島移植時に好中球エラスターゼ阻害剤を腹腔内投与することで、グラフト生着期間を延長可能かを解析する。
②マウス膵島に mTOR 阻害剤（膵島移植で用いられる免疫抑制剤）を添加し、オートファジーが誘導されるかを解析する。実際にオートファジーが誘導される場合には、これに 3-メチルアデニン（オートファジー阻害剤）を添加することで、オートファジーを抑制可能かを解析する。

C. 研究結果

マウス同種膵島移植の系で、コラゲナーゼを含有した消化液に好中球エラスターゼ阻害剤を添加することで、膵島の収量を増加させることができた。また、糖尿病マウスに好中球エラスターゼを投与することで、移植直後における細胞死を抑制し、膵島グラフト生着期間を延長することができた。さらに、これらのストラテジーを同時に採用することで、さらなる生着期間の延長を認めた（論文1）。

膵島に mTOR 阻害剤を加えるとオートファジーによる細胞死が誘導され、これは3-メチルアデニン（オートファジー阻害剤）添加により、オートファジーを抑制可能であった（論文2）。

D. 考察

エラスターゼ阻害剤を用いることで、より多くの膵島が得られ、さらに移植直後の膵島のロスを抑制することができ、また免疫抑制剤の副作用も軽減できることが示唆された。好中球エラスターゼ阻害剤はすでに臨床で用いられており、臨床応用が容易であることから期待される。今後は、これらに加え、以前、我々が報告した脂肪由来幹細胞(ADSC)を用いた方法も付加することで、さらなる長期生着を期待できると考える（論文3）。

E. 結論

これらの膵島分離から移植後までの多段階ステップをターゲットとしたストラテジーを採用することで、臨床膵島移植の成績改善に寄与できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Machida T, Tanemura M, Ohmura Y, Tanida T, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Eguchi H, Ito T, Nagano H, Mori M, Doki Y, Sawa Y. Significant Improvement in Islet Yield and Survival with Modified ET-Kyoto Solution (ET-Kyoto/Neutrophil Elastase Inhibitor). Cell Transplantation 2012 Apr 2. [Epub ahead of print]
- (2) Tanemura M, Ohmura Y, Deguchi T, Machida T, Tsukamoto R, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Eguchi H, Ito T, Nagano H, Mori M, Doki Y. Rapamycin Causes Upregulation of Autophagy and Impairs Islets Function Both In Vitro and In Vivo. American Journal of Transplantation. 12:102-114, 2012.
- (3) Konno M, Hamabe A, Hasegawa S, Ogawa H, Fukusumi T, Nishikawa S, Ohta K, Kano Y, Ozaki M, Noguchi Y, Sakai D, Kudoh T, Kawamoto K, Eguchi H, Satoh T, Tanemura M, Nagano H, Doki Y, Mori M, Ishii H. Adipose-derived mesenchymal stem cells and regenerative medicine. Dev Growth Differ 2013 in press.
- (4) 伊藤壽記, 川本弘一, 永野浩昭. 本邦における膵臓・膵島移植の現況と展望 糖尿病の進歩. 46:52-58, 2012.
- (5) 伊藤壽記, 黒田暁生, 松久宗英, 宮下和幸. 膵臓移植の血糖管理. 臨床に役立つ血糖管理マニュアル. 19:152-162,

2012.

- (6) 伊藤壽記. 本邦膵移植症例登録報告
(2012). 移植. 47(6):437-442, 2012.

2. 学会発表

- (1) 伊藤壽記. 本邦における膵臓移植の成績-膵臓移植レジストリーから. 日本膵・膵島移植研究会 膵臓移植症例登録委員会, 第40回膵・膵島移植研究会シンポジウム 2013.3.1-2 高松
- (2) 川本弘一, 江口英利, 小林省吾, 秋田裕史, 濱 直樹, 和田浩志, 丸橋 繁, 伊藤壽記, 森 正樹, 土岐祐一郎, 永野浩昭. 当院における60歳以上の高齢ドナーを用いた膵臓移植の成績. 第40回膵・膵島移植研究会 シンポジウム 2013.3.1-2 高松
- (3) 谷崎慶子, 川本弘一, 江口英利, 秋田裕史, 濱 直樹, 和田浩志, 小林省吾, 伊藤壽記, 森 正樹, 土岐祐一郎, 永野浩昭. 40回膵・膵島移植研究会 2013.3.1-2 高松

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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）
分担研究報告書

重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する
脳死および心停止ドナーからの膵島移植

研究分担者 安波洋一 福岡大学医学部再生・移植医学講座 教授

研究要旨

福岡大学が担当する九州地区、特に福岡県に於いて臓器提供に関する啓蒙活動を積極的に行った。その結果、13回の臓器提供情報があり、その内2回が実際の提供となり、提供病院で摘出した膵臓を福岡大学病院に搬送、CPCで膵島分離を行ったが、得られた膵島はいずれも移植基準を満たさず、移植には至らなかった。しかしながら情報提供、個ディネーターとドナーチーム出動、腎摘出チームならびに臓器移植ネットワークとの連携、膵島分離、院内体制を含め全て円滑に全ての過程が進行し、福岡大学病院での膵島移植体制が整備できていることを確認できた。

研究面では新規の移植膵島障害制御能を有する薬剤を見出すことができた。

A. 研究目的

死後に提供された膵臓から分離した膵島を、血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病患者に移植する膵島移植療法において、同種性膵島移植片に対する免疫反応を制御する新規免疫抑制療法の臨床効果及び安全性の評価のため、多施設共同の臨床試験実施を目的とした。また、同時に臨床膵島移植で最も重要な課題である移植早期膵島障害について、新規制御法開発を目的に、実験的検討を行った。

B. 研究方法

臓器提供に関して、福岡大学が担当する九州地区、特に福岡県に於いて、啓蒙活動を積極的に行った。その結果、13回の心停止臓器提供の情報があり、その内3回が膵島移植の為に心停止後膵臓提供の同意が得

られた。その内2例が実際の提供となり、提供病院で心停止後膵臓を摘出し、福岡大学病院に搬送し、膵島単離を行った。

実験的検討では今までの自らの実験成果を基盤に、既に臨床で使用され、移植早期膵島障害の制御能を有する薬剤のスクリーニングを行った。

（倫理面への配慮）

臨床膵島移植は福岡大学病院の倫理審査委員会で承認されている。動物実験は福岡大学アニマルセンターの承認を受けている。

C. 研究結果

心停止ドナーから提供された膵臓より2回の膵島分離を行った。この分離はリベレス問題で長らく中断していた我が国での臨床膵島移植が再開して初めてのヒト膵島単離であったが、単離膵島が移植基準を満た

さず、移植には至らなかった。しかしながら、情報提供、摘出チーム出動、腎臓摘出チームとの連携、臓器移植ネットワークとの意思疎通、実際の分離と多くの有益な経験を蓄積することができた。

早期移植障害の制御に関する実験検討では、既に臨床使用されているアンチトロンビン III が極めて強力な効果を有することを見出した。

D. 考察

本年度は実際の臨床膵島移植を実施することはできなかったが、心停止ドナーから提供されて膵臓よりの膵島単離を実際に経験することができ、多くの有意義な知見を蓄積することができた。

研究面では新規の移植早期膵島障害制御法を見出し、今後の臨床導入が期待できる。

E. 結論

福岡大学が担当する九州地区では膵島移植の体制整備は完了し、今後脳死ドナーからの膵島移植実施に際し、円滑な対応が期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kojima D, Mera T, Nishinakamura H, Itoh T, Ogata T, Matsuoka N, Kodama S, Yasunami Y. Prevention of High-Mobility Group Box 1- Mediated Early Loss of Transplanted Mouse Islets in the Liver by Antithrombin III. Transplantation 93:

983-988, 2012

2. 学会発表

(1) 米良利之, 伊東 威, 喜多紗斗美, 小島大望, 西中村瞳, 永石美晴, 小方貴子, 岩本隆宏, 小玉正太, 安波洋一. 単離ドナー膵島のNa⁺/Ca²⁺交換体を標的にした移植前治療による肝内移植早期膵島障害の新規制御法. 第40回日本膵・膵島移植研究会 シンポジウム 2013.3.2 高松

(2) Daibo Kojima, Hitomi Nishinakamura, Takako Ogata, Miharu Nagaishi, Toshiyuki Mera, Takeshi Itoh, Nobuhide Matsuoka, Shohta Kodama, Yohichi Yasunami. Inhibitory effect of thrombomodulin on HMGB1-stimulated IFN- γ production of hepatic NKT and Gr-1+ cells, facilitating to prevent early loss of transplanted islets in the liver of mice. The 24th International Congress of the Transplantation Society 2012.6.15-19 Berlin, Germany

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし