

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

昨年度に引き続き本臨床試験に登録済み症例の適格性確認、脳死ドナーからのハーベスト体制の新規ルール構築、膵島分離作業のシミュレーションを実施した。平成 26 年は臓器提供ドナーが出現し、膵島分離と膵島移植を 1 件実施した。研究遂行のためには、さらなる登録者数の増加と、ハーベスト体制の充実が必要と考えられる。

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、脳死ドナーからのハーベスト体制の新規ルール構築、膵島分離作業のシミュレーション、新規免疫抑制プロトコールに基づく膵島移植を実施する。

B. 研究方法

プロトコールに従い、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。前年度脳死ドナー及び心停止ドナーからの移植が行われたため、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。

平成 26 年 3 月、本学にて脳死ドナーが出現し、膵島分離、膵島移植がプロトコールに従って施行された。移植後は入院、外来にてプロトコール通り免疫抑制剤の管理を行った。プロトコールの定めに従い、症例報告書を記入しデータセンターに提出した。

（倫理面への配慮）

本試験が先進医療 B（旧：高度医療）下で実施されていることから、プロトコー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。また 11 月 25 日の再生医療等安全確保法の施行に当たり、臨床膵島移植も法の範囲に含まれることとなったことから、その対応を進めた。

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現れたが、登録には至らなかった。

脳死ドナーからのハーベスト体制の見直しや膵島分離のシミュレーションを実施した。

平成 26 年 3 月 15 日、東北大学にて脳死ドナーが出現し、日本膵・膵島移植研究会、日本組織移植ネットワーク (JSTTNW)、日本臓器移植ネットワーク (JOTNW) の取り決めに従い、本施設の医師 2 名がコーディネーションに赴いた。摘出にはさらに 4 名の医師が参加した。当院 CPC において膵島分離を施行した。分離時間は 5 時間 40 分であった。膵島移植直前の膵島収量は 491,766 IEQs (レシピエント体重 39kg) であり、移植基準を満たしていたため、3 月 17 日膵島移植を実施した。

移植後 3 日間は集中治療室にて管理を行ったが、経過良好なため、その後は一般病棟にて管理を行った。移植後 30 日にて退院となった。その後は移植 3 ヶ月後まで 2 週間に 1 回、移植 3 ヶ月以降は 1 ヶ月に 1 回外来を受診し、免疫抑制剤の調節を行った。

移植後、グラフト機能は極めて良好に発揮されていたが (空腹時 C-peptide:0.8-1.4 ng/mL, SUI index: 20-30)、90 日経過後、腹痛の出現と下痢の悪化を認め、外来において胃潰瘍瘢痕を示唆する所見が得られた。腹痛に対してはプロトンポンプ阻害剤の投与により改善したが、その後、インスリン必要量が増大し、グラフトの拒絶を示唆したが、追加移植を前提としているので免疫抑制剤はプロトコールの規定通りに継続した。

本報告書提出時点で重篤な有害事象はみられていない。2 回目の移植も行われていない。

本施設における膵島分離・移植の経験を国内各施設、JOTNW、JSTTNW と共有するため、第 50 回日本移植学会総会、および第 13 回日本組織移植学会総会にて発表した。

本研究期間中に第 27 回～第 30 回進捗会議が開催され、全回に渡って本学より最低 1 名が出席した。H27 年 1 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、膵島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研修した。

D. 考察

前研究年度において脳死ドナーの一部が本臨床試験にも使用できる様になり、前年度報告書提出後、本施設においても 1 例の臨床膵島移植が実施された。しかしながら、追加の移植および、他の待機者に対する移植は実施されなかった。脳死ドナーからの膵島移植は他施設においても施行されたが、試行回数は限定的であり、試験遂行には不

十分である。

膵島移植を目的とした脳死ドナーからの膵臓提供の体制については JOTNW、JSTTNW とともに本施設も含めて現在まで実際に施行された事例の検討を進めており、今後の体制整備によりさらなる膵島移植へのアロケーションが期待される。

また脳死ドナーの活用に伴い、今後、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、登録患者数がまだ十分ではないため、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考えられた。

E. 結論

新規登録希望患者の適格性検査、登録済み症例の適格性確認、新規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に加え、当施設においても 1 例の膵島分離と膵島移植を実施した。今後も院内・院外体制を整備して円滑な研究遂行に努めたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1). Jimbo T, Inagaki A, Imura T, Sekiguchi S, Nakamura Y, Fujimori K, Miyagawa J, Ohuchi N, Satomi S, **Goto M.** A novel resting strategy for improving islet engraftment in the liver *Transplantation* 97(3):280-286,2014

- (2). Miyazawa K, Miyagi S, Maida K, Murakami K, Fujio A, Kashiwadata T, Nakanishi W, Hara Y, Nakanishi C, Yamaya H, Kawagishi N, **Goto M,** Ohuchi N. Edaravone, a free radical scavenger, improves the graft viability on liver transplantation from non-heart-beating donors in pigs. *Transplant Proc.* 46(4):1090-1094, 2014
- (3). Miyagawa S, Maeda A, Kawamura T, Ueno T, Usui N, Kondo S, Matsumoto S, Okitsu T, **Goto M,** Nagashima H. A comparison of the main structures of N-glycans of porcine islets with those from humans. *Glycobiology* 24(2): 125-138,2014
- (4). Yoshida S, Yamagata Y, Murayama K, Watanabe K, Imura T, Igarashi Y, Inagaki A, Fujimori K, Ohashi K, Ohuchi N, Satomi S, **Goto M.** The influence of collagen-III expression on the efficiency of cell isolation with the use of collagenase H. *Transplant Proc.* 46(6):1942-1944, 2014
- (5). Dendo M, Maeda H, Yamagata Y, Murayama K, Watanabe K, Imura T, Inagaki A, Igarashi Y, Katoh Y, Ebina M, Fujimori K, Igarashi K, Ohuchi N, Satomi S, **Goto M.** Synergistic effect of neutral protease and clostripain on pancreatic islet isolation. *Transplantation* in press

2. 学会発表

1. 五十嵐康宏, 関美智子, 三瓶祐次, 明石優美, 宮城重人, 戸子台和哲, 藤盛啓成, 大内憲明, 里見 進, 後藤昌史. 組織移植コーディネーター代行者としての脳死ドナーからの膵島移植の経験. 第 13 回日本組織移植学会学術集会

2014.8.29 岐阜

2. 後藤昌史, 五十嵐康宏, 宮城重人, 戸子台和哲, 西村隆一, 米田 海, 吉田 論, 佐藤則子, 伊藤貴子, 稲垣明子, 猪村武弘, 澤田正二郎, 金子慶三, 藤森啓成, 片桐秀樹, 大内憲明, 里美 進. 膵臓移植に使用できない脳死ドナー膵臓の膵島移植への有効活用. 第 13 回日本組織移植学会学術集会 2014.8.29 岐阜
3. 後藤昌史, 五十嵐康宏, 宮城重人, 戸子台和哲, 西村隆一, 米田 梅, 吉田 論, 佐藤則子, 伊藤貴子, 稲垣明子, 猪村武弘, 澤田正二郎, 金子慶三, 藤盛啓成, 片桐秀樹, 大内憲明, 里見 進. 重度虚血障害により肝臓及び腎臓が使用できないマージナル脳死ドナーからの膵島移植の経験. 第 50 回日本移植学会総会 2014.9.10-12 東京
4. 川名洋平, 田中満実子, 井泉知仁, 金子慶三, 佐竹千尋, 澤田正二郎, 今井淳太, 山田哲也, 五十嵐康宏, 後藤昌史, 片桐秀樹. 脳死ドナーからの膵島移植を施行された 1 型糖尿病の一例. 第 52 回日本糖尿病学会東北地方会 2014.11.8 仙台

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

3. その他

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 丸山通広 独立行政法人国立病院機構千葉東病院 診療部長

研究要旨

脳死又は心停止ドナーから提供された膵臓から膵島を分離し、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の効果、安全性を評価する研究である。

免疫抑制療法として抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンあるいは抗 CD25 モノクローナル抗体と可溶性 TNF- α レセプター製剤、維持療法にはカルシニューリン阻害剤と核酸代謝阻害剤の投与を行う。

2013 年度は 2 例の膵島移植を行ったが、2014 年度は追加移植、新規移植とも行い得なかった。2013 年度移植した 1 例はインスリン離脱には至っていないものの、移植後 1 年 3 ヶ月後も移植膵島からのインスリン分泌は確認されている。重大な有害事象は認めていない。

本研究の安全性は容認されうる。膵島移植後、安定した膵島機能を維持するためには初回移植後短期間での追加移植が望まれる。

A. 研究目的

脳死または心停止後に提供された膵臓から分離された膵島組織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、同種性膵島移植片に対する免疫反応制御のために使用する免疫抑制剤の臨床効果及び安全性の評価である。

B. 研究方法

脳死または心停止ドナーから摘出された膵臓を、移植施設に搬送し、定められた方法にて膵島組織を分離する。分離された膵島はあらかじめ適応基準に従って登録され、選択基準に従って選択された

重症インスリン依存状態糖尿病患者の肝臓内に門脈経由にて移植する。

免疫抑制療法は導入療法として抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（サイモグロブリン®）あるいは抗 CD25 モノクローナル抗体 [バシリキシマブ（シムレクト®）] と可溶性 TNF- α レセプター製剤 [エタネルセプト（エンブレル®）]、維持療法にはカルシニューリン阻害剤 [タクロリムス（プログラフ®）、シクロスポリン（ネオオラル®）、タクロリムス水和物徐放性カプセル（グラセプター®）] と核酸代謝阻害剤 [ミコフェノール酸モフェチル（セルセプト®）] の投与を行う。初回移植後 2 年間、低

血糖発作発生頻度、血糖、ヘモグロビン A1c 等糖尿病に対する治療効果、有害事象に対する評価を行う。

(倫理面への配慮)

本研究に携わるすべての者は、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」、「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」、「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る届出等の取り扱いについて」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 の内容を準用して施行する。本研究は、本研究施行前に当院倫理審査委員会にて審査され、倫理的に問題無いとされ、承認を得ている。

C. 研究結果

本年度新規の膵島移植症例は無かった。昨年度移植した 2 例のうち、1 例は移植後 1 年 3 ヶ月経過した現時点で、インスリン離脱には至っていないものの、移植した膵島からのインスリン分泌は持続しており、グルカゴン試験による反応も確認されている。もう 1 例は移植後 1 週間以内に自己免疫性の糖尿病の再発を認め、移植膵島機能が廃絶した。

2 例とも移植後ごく軽度の肝機能障害を認めた他は重篤な有害事象は認めていない。

D. 考察

移植した 2 例とも重大な有害事象は認めておらず、安全性に関しては概ね容認

可能と思われる。

効果では、初回移植から 1 年 3 ヶ月が経過し、インスリン分泌は続いているものの、その効果は減弱傾向にある。移植膵島の疲労によるものも原因の大きな要素と考えられる。早期に 2,3 回目の移植が実現し得ないと膵島の長期正着は困難であると思われる。

E. 結論

本研究の安全性は容認されうる。膵島移植後安定した膵島機能を維持するためには、短期間に複数回の移植が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohtsuki K, Akutsu N, Maruyama M, Saigo K, Hasegawa M, Aoyama H, Matsumoto I, Asano T, Ito T, Kenmochi T. *Three-Dimensional Computed Tomographic Volumetric Changes in Pancreas before and after Living Donor Surgery for Pancreas Transplantation: Effect of Volume on Glucose Metabolism. Transplant Proc.* 46(3): 963-966, 2014

2. 学会発表

丸山通広、他 当院における膵島移植の現状. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会 2014.5.22-24 大阪

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。平成 25 年 4 月からは脳死ドナー膵も用いることが出来るようになり、当施設では同年 10 月に本臨床試験登録第 1 例目となる本邦初の脳死ドナー膵島移植を実施した。しかしながら、本症例は移植後 6 ヶ月で移植膵島が廃絶した。平成 26 年 11 月に 4 回目となる脳死ドナーを用いた膵島分離を行い移植基準を満たしたため、前述の本臨床試験登録第 1 例目の患者に 2 回目の膵島移植を実施した。移植後の内因性インスリン分泌は 1 回目を上回り、血糖値は安定している。特に問題となる有害事象は認めていない。

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。当施設では、全施設の移植患者の EB ウイルス検査を担当する。

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、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、移植膵島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相関することが腎移植において指摘されており、膵島移植における HLA 抗体の出現と移植膵島の機能維持についても、移植膵島の予後を予見することに貢献することが予想される。そのため、移植希望患者の膵島移植前 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、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。

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。臨床試験責任医師および臨床試験分担医師は、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

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、平成 24 年 6 月より臨床試験開始、平成 25 年 4 月からは脳死ドナー膵も用いることが出来るようになった。

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、現在 3 名の 1 次登録患者と 1 名の 2 次登録患者がいる。2 次登録患者は平成 25 年 10 月に本邦初となった脳死ドナー膵島移植を受けている。移植直後は内因性インスリン分泌を認めていたが、移植 6 ヶ月後のグルカゴン負荷試験で C ペプチドは検出感度以下であった。

平成 26 年度は膵島移植のための脳死ドナーからの膵臓提供が 2 回あり、それぞれ膵島分離を行った。

1 回目は 5 月 28 日にあり、ドナーは、60 才男性で死因は外傷性くも膜下出血。膵臓重量：101g、膵島収量：264,000 IE、バイアビリティ：90%、純度：35%、組織量：5ml であった (Fig. 1)。膵島収量が移植基準を満たさず、移植実施には至らなかった。

平成 26 年 11 月 15 日に 2 回目の脳死ドナーを用いた膵島分離を行った。ドナーは、37 才男性で死因は脳幹出血。膵臓重量：115g、膵島収量：426,000 IE、バイアビリティ：97.5%、純度：40%、組織量：4.5ml であった (Fig. 2)。分離膵島は移植基準を全て満たしており、移植を実施した。レシピエントは糖尿病歴 31 年の 53 才男性。前述の 2 次登録患者で、今回が 2 回目の移植であった。そのため、免疫抑制剤の導入には抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (rATG) ではなくバシリキシマブと抗 TNF α 抗体を使用した。移植後は再び内因性のインスリン分泌を認め、血糖値はその 85% が 70-180 の間となり、安定化が認められた (Fig. 3)。血糖の安定性を示す M 値は 111.3 から 30.5 に改善した。その他の血糖安定性の指標 MAGE についても 123 から 80.6 へと改善が認められた。

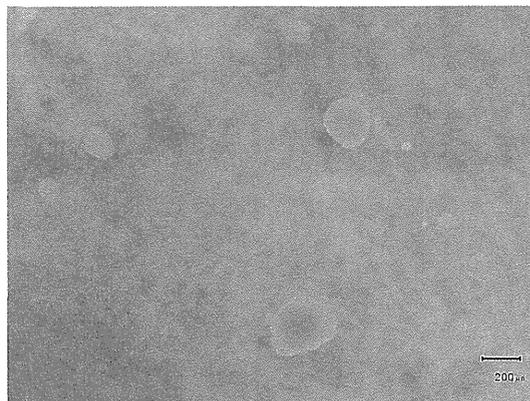


Fig. 1. 分離膵島 (2014/5/28)

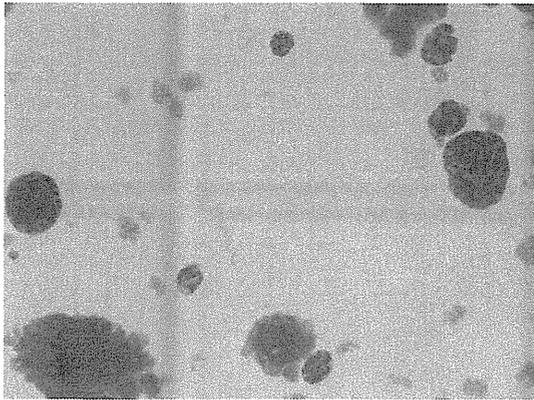


Fig. 2. 分離膵島 (2014/11/15)

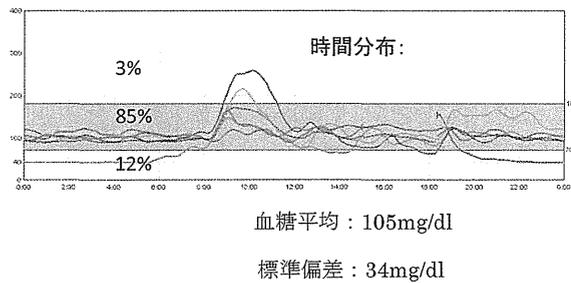


Fig. 3. 移植後血糖値の日内変動

②HLA 抗体検査

平成 26 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 4 例と 7 例、計 11 例実施した。

③EB ウイルスモニタリング

当施設、東北大学、千葉東病院の移植後患者達の EB ウイルスモニタリングを計 7 回実施した。結果は全て陰性であった。

D. 考察

平成 25 年 10 月に本邦初となった脳死ドナー膵島移植を受けた患者は、移植直後は内因性インスリン分泌を認めていたが、移植 6 ヶ月後のグルカゴン負荷試験で C ペプ

チドは検出感度以下となり移植膵島は廃絶したと判断した。これまで当院で 20 例の膵島移植（心停止ドナー移植：19 例、生体ドナー移植：1 例）を実施してきたが、半年以内に移植膵島の廃絶が認められたのは 1 例のみである。その症例では 2 種類の自己抗体の著名な上昇が認められたため、自己免疫の再活性化が移植膵島廃絶の原因と考えられた。今回の廃絶症例では、自己免疫の再活性化は認められなかった。従って、原因は①移植膵島の質、②拒絶、③レシピエントの免疫応答の問題が考えられた。①移植膵島の質は、ドナー膵臓の質、冷阻血時間あるいは膵島分離方法によるところが大きい。冷阻血時間及び膵島分離法に特記すべきことはなかったことから、ドナー膵臓の元々の質の問題が残った。この時のドナーは 66 歳と高齢であった。平成 26 年 11 月に同患者に 2 回目の移植を実施した。この際は 37 歳と比較的若いドナーの膵臓が使用された。移植後の血糖値の安定性、内因性インスリン分泌量はともに初回を上回っていることから、②、③の可能性は否定できないままではあるが、ドナー膵臓の質が移植後の経過に関与したことが示唆された。

分離膵島の質は移植後の経過を左右するため、より精度の高い膵島評価方法の開発が待たれる。

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、平成 24 年 6 月より開始となった。平成 25 年 4 月からは脳死ドナー膵も用いることが出来るようになった。京都大学では

平成 26 年度は 5 月と 11 月に脳死ドナーを用いた膵島分離を行った。後者では若いドナーの膵臓が使用され、分離膵島が移植基準を満たしたため、前年に 1 回目の移植を受け半年後に移植膵島が廃絶した患者に 2 回目の移植を実施した。移植後の血糖値は非常に安定し、前回を上回る内因性のインスリン分泌が認められている。

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ① 岩永康裕 第 10 回移植治療研究会（京都）膵島移植の現況 平成 26 年 9 月 6 日
- ② 岩永康裕 新しい免疫抑制剤プロトコルでの脳死ドナー膵島移植（シンポジウム 糖尿病合併症を克服する新戦略）第 29 回日本糖尿病合併症学会 平成 26 年 10 月 4 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

米国出願番号：13/635,630

発明名称：膵上皮系非内分泌細胞と血管内皮細胞の複合体による膵島様組織の培養法

米国出願日：2012 年 9 月 17 日

登録番号：8852934

登録日：2014 年 10 月 7 日

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 大阪大学大学院医学系研究科統合医療学寄附講座 教授

研究要旨

【背景】心停止ドナーの提供数が減少し、最近では本邦でも、脳死ドナーからの膵島移植が施行されている。将来的には再生医療の領域の参入が考慮され、今回の研究では基礎的研究を行った。【方法】マウスの脂肪由来間葉系幹細胞(Adipose-derived mesenchymal stem cells; ADSC)を、マウスインスリノーマ細胞株である MIN6 細胞から作成した条件培地で培養した。【結果】コントロールの ADSC はインスリンを発現していないが、条件培地で培養した ADSC では、mRNA レベルでのインスリン発現を認めた。さらに転写因子である BETA2 を導入することで、相乗的にインスリンの発現上昇を認めた。また、インスリンコンテンツでも、インスリンタンパクが確認された。【結論】条件培地と転写因子を用いることで効率的な β 細胞誘導の可能性が示唆された。

A. 研究目的

膵島移植は 1 型糖尿病治療のオプションであるが、最終的にはインスリンを産生する膵 β 細胞の再生医療が望まれる。今回の研究では、条件培地を用いて新規の誘導法の開発を試みた。

B. 研究方法

マウスの脂肪由来間葉系幹細胞(Adipose-derived mesenchymal stem cells; ADSC)を、マウスインスリノーマ細胞株である MIN6 細胞から作成した条件培地で培養した。

C. 研究結果

コントロールの ADSC はインスリンを発現していないが、条件培地で培養した

ADSC では、mRNA レベルでのインスリン発現を認めた。さらに転写因子である BETA2 を導入することで、相乗的にインスリンの発現上昇を認めた。また、インスリンコンテンツでも、インスリンタンパクが確認された。

D. 考察

条件培地と転写因子を用いることで効率的な β 細胞誘導の可能性が示唆された。

E. 結論

今後は、in vivo での効果についても検証する予定である。また、これらの幹細胞から誘導した細胞の膵島共移植における有効性についても解析する。

F. 健康危険情報

なし

25 年度日本臓器保存生物医学会奨励
賞 受賞記念講演, 2014 年 11 月 大
阪

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomimaru Y, Ito T, Kawamoto K, Hama N, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Tanemura M, Mori M, Doki Y, Nagano H. Clinical outcome of pancreas trans-plantation from marginal donors in Japan. Transplant Proc. 46(3): 954- 957, 2014.
- 2) 川本弘一, 今野雅允, 石井秀始, 富丸慶人, 濱 直樹, 和田浩志, 小林省吾, 江口英利, 種村匡弘, 伊藤壽記, 土岐祐一郎, 森 正樹, 永野浩昭. 脂肪由来間葉系幹細胞を用いた細胞療法の膵島移植への応用—CD90high 脂肪由来間葉系幹細胞亜分画の有効性. Organ Biology .21(2):215-220, 2014

2. 学会発表

- 1) Koichi Kawamoto. Islet Cell Biology, Regeneration and Transplantation. The Qatar-Japan Symposium on Tissue Regeneration Therapy, Invited Lecture, Jan 2014, Doha, Qatar
- 2) 川本弘一. 臨床膵島移植成績改善に効果的な脂肪由来間葉系幹細胞分画の同定. 第 41 回日本膵・膵島移植研究会シンポジウム. 2014 年 3 月.名古屋
- 3) 川本弘一. 臨床膵島移植成績の改善を目指した基礎研究・共移植モデルと新規 β 細胞誘導法の効果について. 平成

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 教授

研究要旨

福岡大学で雇用した膵島移植ドナーコーディネーターを中心に、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。平成26年度の心停止ドナー情報は10件、腎臓摘出件数は5例あった。しかしながらいずれもドナー血液型が福岡大学の膵島移植登録レシピエントと一致せず、膵島移植の為の膵臓提供には至らなかった。この他に、膵島移植と同一の組織移植カテゴリーに分類される角膜移植に関しては2例の提供があり、福岡大学病院で4眼への移植が実施された。平成26年度は臨床膵島移植のシュミレーションとして5回のブタ膵島分離実験を行い、膵島分離技術の向上に努めた。研究としては臨床膵島移植の最も重要な課題である移植早期膵島障害に関して、抗IL-6R抗体の有用性を明らかにした。

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、専任コーディネーターが中心になり啓蒙活動を積極的に行った。

またブタ膵臓を用いて臨床膵島移植の膵島

分離シュミレーションを行った。

研究では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対して、マウス膵島移植の実験系で抗IL-6R抗体の有用性を明らかにした。

（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

平成26年度は10回の心停止臓器提供情報があり、5例に対して腎臓摘出が実施されたが、いずれもドナー血液型が福岡大学膵島移植登録レシピエントと一致せず、膵島移植のための膵臓摘出には至らなかった。臨床膵島移植の膵島分離シュミレーション

に関して、5回のブタ膵島分離を行い、膵島分離技術の向上を図った。

実験的検討では移植早期膵島障害に関して、抗IL-6R抗体の有用性を明らかにした。

D. 考察

平成26年度の心停止臓器ドナー情報は10件で、腎臓提供は5件あったがいずれもドナー血液型が登録レシピエントと一致せず、膵島移植のための膵臓摘出には至らなかった。また脳死ドナーに関して、脳死ドナーで膵臓器移植に使用されない膵臓は膵島移植に提供されることになっているが、九州地区での提供はなかった。今後は登録レシピエントの増加が喫緊の課題である。研究面では抗IL-6R抗体を用いた新規の移植早期膵島障害制御法を開発した。抗IL-6R抗体は我が国で開発され、関節リウマチの治療薬として、すでに日常診療に使用されている。従ってその膵島移植への臨床導入に際して安全性に問題はなく、治療効果が期待できる。

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ている。しかしながら登録レシピエントが少なく、その増加が喫緊の課題となっている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1). Itoh T, Nitta T, Nishinakamura H, Kojima D, Mera T, Ono J, Kodama S,

Yasunami Y. HMGB1-mediated early loss of transplanted islets is prevented by anti-IL-6R antibody in mice. *Pancreas* 44: 166-171, 2015.

2. 学会発表

国内学会

(1). 田中智子, 伊東威, 松本征仁, 小島大望, 米良利之, 西中村瞳, 小玉正太, 小野順子, 柳瀬敏彦, 安波洋一. 脂肪組織由来間葉系幹細胞による移植膵島生着率改善と膵島量増加効果. 第57回日本糖尿病学会 2014.5.22-24, 2014

国際学会

(1). Yasunami Y. Current status and future direction of pancreatic islet transplantation. The 8th Spring Cell Therapy Symposium of IRICT. 2014. 5.21-22 Seoul, Korea.

(2). Tanaka T, Itoh T, Matsumoto M, Kojima D, Mera T, Nishinakamura H, Kodama S, Ono J, Yanase T, Yasunami Y. Expansion of Transplanted Islets by Co-transplantation of Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells in Mice. The 74th Scientific Sessions of American Diabetes Association 2014. 6.13-17 San Fransisco, USA.

(3). Itoh T, Mera T, Nishinakamura H, Kodama S, Yasunami Y. Addition of a specific Na⁺/Ca²⁺ exchanger inhibitor into collagenase solution prevents hypoxic damage of islets during isolation, facilitating to

improve the efficiency of islet
transplantation in mice. 2014 World
Transplant Congress 2014.7.26-31
San Fransisco, USA.

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 山口拓洋 東北大学大学院医学系研究科・医学部 医学統計学分野 教授

研究要旨

データセンター業務として、プロトコール改訂に伴う支援、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、移植実施の手続き、症例報告書受領確認、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

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ール改訂時確認、症例の適格性確認等）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。モニタリングを継続的に実施するにあたり、モニタリングの手順や実施体制の改善に努め、モニタリング担当者の教育や情報共有等にも重きを置く。

B. 研究方法

「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する。

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及び教育、打ち合わせを検討し実施する。

（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、プロトコー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ている。

施設モニタリング実施支援については