

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業)
(難治性疾患等実用化研究事業(移植医療技術開発研究分野))
分担研究報告書

第三世代・第四世代膵島分離法を用いた臨床膵島移植の実施

研究分担者 霜田 雅之 国立国際医療研究センター研究所 プロジェクト研究長

研究要旨

研究目的: 本研究は、第三世代・第四世代膵島分離法を用いた膵島移植を臨床で実施することを目的としている。分担研究施設である独立行政法人国立国際医療研究センター(以下 NCGM)は独自のプロトコールで臨床研究として実施する。

研究方法: H26年度は、NCGMでは臨床試験の実施を目指す。体制、準備が完了次第臨床試験を実施するが、まず少数例のパイロットスタディとして有効性と安全性の評価を行い、その結果により次相の臨床研究を行う予定である。

成果、結果: H26年度は臨床研究の準備を進めた。研究用ヒト膵臓の入手が困難な我が国では大型動物であるブタを用いてヒト膵島分離と同様の工程でのシミュレーションを行うことが重要であるが、H26年度は12例のブタ膵島分離を行った。膵島分離結果も良好である。臨床実施に向けて体制構築を進め、臨床試験の際に膵島分離を行うに当たって膵島の品質管理に必要なGMP基準を満たす細胞調製施設(CPC)をNCGM内に稼働させている。H26年3月に日本膵膵島移植研究会より膵島分離・移植実施施設に認定された。同種膵島移植はあらたにH26年11月に施行された再生医療等の安全性の確保等に関する法律において第1種再生医療等製品に該当することとなったため、その対応を行った。H26年度中にレシピエント登録手続きを開始した。

考察・結論: NCGMについては、H26年度は再生医療新法の対応、レシピエント登録手続き、その他の体制整備を行った。H27年度からの移植実施を予定している。

A. 研究目的

本研究では第三世代分離法技術を用いた臨床膵島移植を日本で実施するとともに、現在開発中の第四世代分離法をH27年度から臨床実施することを目的としている。国立国際医療研究センターでは独自の膵島分離法で膵島移植を実施する計画となっている。

B. 研究方法

NCGMで臨床試験として行われる膵島移植の概要は以下である。

対象: 血糖値が不安定な1型糖尿病患者。
登録人数: 3名。登録期間: 24ヶ月。観察期間: 24ヶ月。試験デザイン: 単施設、前向き介入試験、非ランダム化、非盲検。主要

エンドポイント：初回移植から1年後にHbA1c値(NGSP値)が7.0%未満であり、かつ初回移植後28日から移植後365日にかけて重症低血糖発作が消失した患者の割合。

年次計画は以下である。

平成25年度：臨床試験の体制準備

- a. 細胞調製施設の準備
- b. 倫理委員会の承認
- c. 日本膵臓島移植研究会の施設認定

平成26年度

- a. 臨床試験開始・患者登録
- b. 膵臓移植実施
- c. 評価項目のデータ収集

平成27年度

- a. 臨床試験継続
- b. 評価項目のデータ収集

倫理面への配慮

本研究は、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）」を遵守し、機関の倫理委員会の承認を得て実施する。データは研究を担当するスタッフのみがアクセス可能とし、内容が第三者の目に触れないように、また、データが漏洩しないように、作業方法、作業場所、データ保管方法等を厳重に管理する。匿名化対応表は、データ固定後は個人情報管理者(企画戦略局長)が管理、保管する。データの解析は、個人情報保護のため、また、個人情報が結果の解釈に影響することを避けるため、連結可能匿名化された後に実施する。研究成果の公表に際しては、個人が特定されることのないように配慮する。また、被験者に理解を求め同意を得る方法としては上記の指針に則り、文書を用いて説明し、説明した内容を被験者が理解していることを確認した上で、自

由意思によるインフォームドコンセントを文書で取得する。その際、本研究に参加するか否かは被験者の自由意思に基づいて決定すること、研究に参加しなくても上記文書で研究参加者に与えられると説明されている利益を受けられなくなる以外に不利益を受けないこと、一旦研究参加に同意した後でも特段の不利益を受けること無くいつでも同意を撤回できること、ただし、同意撤回以前に学会、論文等で発表した結果は取り消さないことを十分に説明する。

C. 研究結果

H26年度は臨床試験の準備を進めた。研究用ヒト膵臓の入手が困難な我が国では大型動物であるブタを用いてヒト膵臓分離と同様の工程でのシミュレーションを行うことが重要であるが、H26年度は12例(H24年度より計34例)のブタ膵臓分離を行った。膵臓分離結果も良好である。臨床実施に向けて体制構築を進め、H25年6月に施設内の倫理委員会の承認を得た。臨床試験の際に膵臓分離を行うに当たって膵臓の品質管理に必要なGMP基準を満たす細胞調製施設(CPC)をNCGM内に稼働させており、再生医療新法に基づく細胞加工施設の届出手続きを行っている。H26年3月に日本膵臓島移植研究会より膵臓分離・移植実施施設に認定された。また、再生医療新法に基づく細胞提供計画の申請準備を行った。H26年度後半より移植希望患者のレシピエント登録手続きを開始した。

D. 考察

H26年度の計画は進んでいるが、ヒト膵臓分離および移植は未実施である。H27年度より

は NCGM もヒト膵島分離数に貢献すべく研究を推進する。

E. 結論

H27 年度より臨床膵島移植を実施する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugimoto K, Itoh T, Takita M, **Shimoda M**, Chujo D, SoRelle JA, Naziruddin B, Levy MF, Shimada M, Matsumoto S. Improving allogeneic islet transplantation by suppressing Th17 and enhancing Treg with histone deacetylase inhibitors. *Transpl Int*. 2014 Apr;27(4):408-15.

2. **Shimoda M**, Chen S, Noguchi H, Takita M, Sugimoto K, Itoh T, Chujo D, Iwahashi S, Naziruddin B, Levy MF, Matsumoto S, Grayburn PA. A New Method for Generating Insulin-Secreting Cells from Human Pancreatic Epithelial Cells After Islet Isolation Transformed by NeuroD1. *Hum Gene Ther Methods*. 2014 Jun;25(3):206-19.

3. Takita M, Itoh T, **Shimoda M**, Kanak MA, Shahbazov R, Kunnathodi F, Lawrence MC, Naziruddin B, Levy MF. Pancreatic Ductal Perfusion at Organ Procurement Enhances Islet Yield in Human Islet Isolation. *Pancreas*. 2014 Nov;43(8):1249-55.

4. **Shimoda M**, Matsumoto S. Questionnaire Survey of Patients with Type-1 Diabetes Mellitus and Their Family Members on the Acceptance of Newly Emerging Therapies. *Journal of Diabetes & Metabolism* in press.

2. 学会発表

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし