産の１例，第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会，ポスター発表，2014年7月10日～11日，東京

4) 道倉雅仁，小倉正恒，冨家千鶴，肥後諒，菱田藍，橡谷真由，大畑洋子，玉那覇民子，槇野久士，柴田映子，堀美香，岸本一郎，斯波真理子，超音波で測定したアキレス腱厚と頸動脈内膜中膜複合体厚の関連，第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会，ポスター発表，2014年7月10日～11日，東京

5) Hori M, Yuasa Y, Makino H, Komai H, Yanagi K, Koezuka R, Tamanaha T, Kishimoto I, Hattori H, Harada-Shiba M, LDL apheresis treatment by both LDL adsorption and double membrane filtration reduces plasma levels of mature and furin-cleaved PCSK9s, 第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2014年7月10日～11日，東京

6) 斯波真理子，荒井秀典，山下静也，石橋俊，我が国における家族性高コレステロール血症ホモ接合体の実体調査，第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会，シンポジウム5, 2014年7月10日～11日，東京

H．知的財産権の出願・登録状況

H－１． 取得特許

なし

H－２． 実用新案登録

なし

H－３． その他

【政策への提言】

なし

（資料）

LDL アフェレーシス療法を受けてい家族性コレステロール血症患者の会での配布資料

LDLアフェレーシス療法実施中の家族性高コレステロール血症患者様に対する、多系統前駆細胞を用いた新治療法の臨床研究についてのお知らせ

【臨床研究の名称】

「重症家族性高コレステロール血症（主としてホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討」

【研究を実施する主な医師】

山下静也：
　大阪大学大学院医学系研究科 総合地域医療学寄附講座 循環器内科学：教授

小関正博
　大阪大学大学院医学系研究科 総合地域医療学寄附講座 循環器内科学

斯波真理子
　国立循環器病センター研究所 代謝部：部長

柳光司
　健保連大阪中央病院 循環器内科：部長

ほか9名

【研究の概要】

　家族性高コレステロール血症は、主としてLDL受容体の欠損により、血中LDLコレステロール値が異常高値を示す疾患です。ホモ接合体では30歳代で心筋梗塞などの冠動脈硬化症を発症することもあり、国の難治性疾患克服研究事業の特定疾患に指定されている難病です。

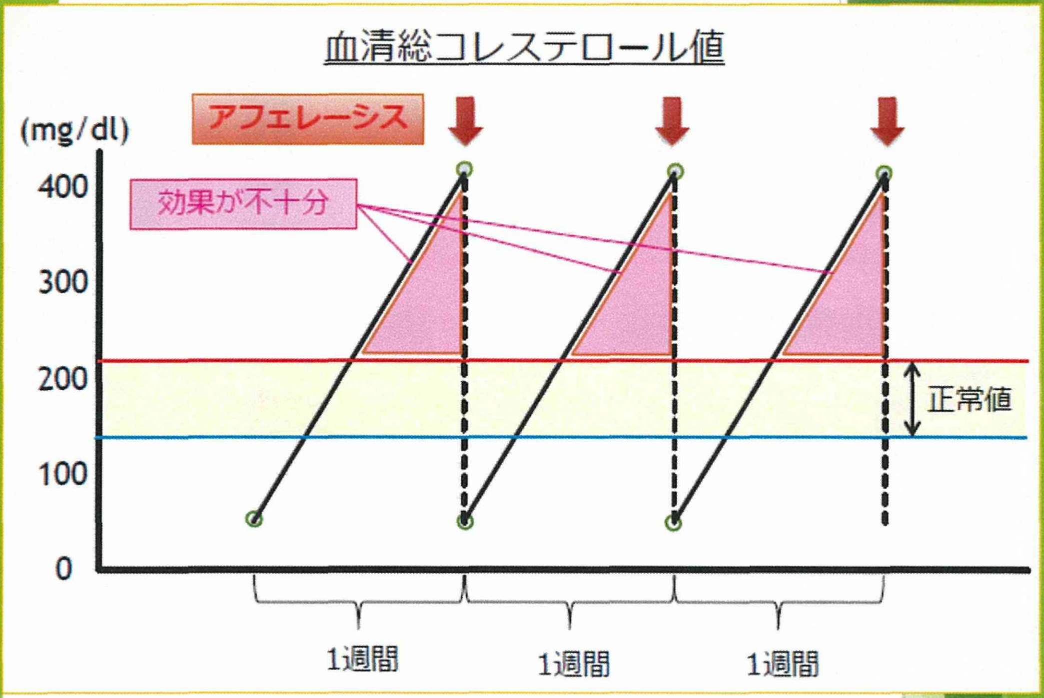
　標準的治療として、週1回のLDLアフェレーシス(吸着)療法がおこなわれていますが、LDLの除去効果が一時的であり、患者さんの体力的・時間的負担も大きく完全な治療法とは言えません。これまでの根治的治療法として、肝臓移植がありまするが、実際にはドナーの制約からほとんど実現していません。

　そこで、大阪大学循環器内科を中心とする研究グループでは、健常提供者から肝臓を移植するかわりに、脂肪組織を吸引採取し、脂肪組織由来多系統前駆細胞（adipose tissue-derived multilineage progenitor cells；ADMPC）という体性幹細胞の一種を分離し、細胞調整室内で安全に3-4週間培養した後、患者さんの肝臓内にカテーテルから移植するという、まったく新しい治療法を考案し、これまで5年間にわたって、実験動物を用いて有効性、安全性を検討してまいりました。

　その結果をもとに作成した臨床研究計画が、平成26年6月厚生労働省の倫理委員会で認められ、平成26年9月実施を許可する厚生労働大臣の大臣意見書が交付されましたので、ご紹介させていただきたいと思います。

　我々は、この治療法により肝臓でのLDL処理機能を回復し、最終的に薬物療法との併用によりLDLアフェレーシスの頻度を減らす、予後を改善できる可能性があると考えています。

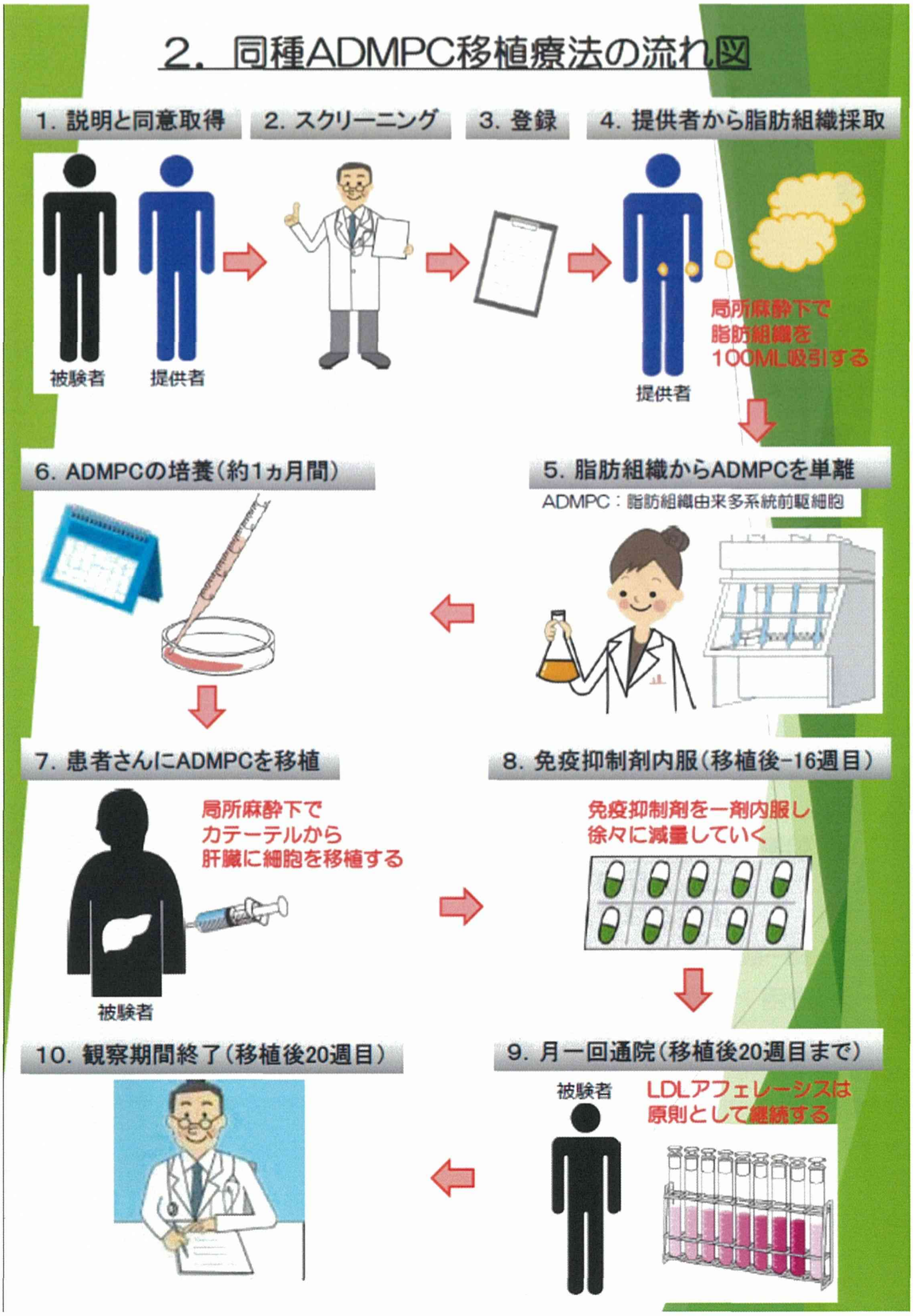
1．LDLアフェレーシス療法の課題

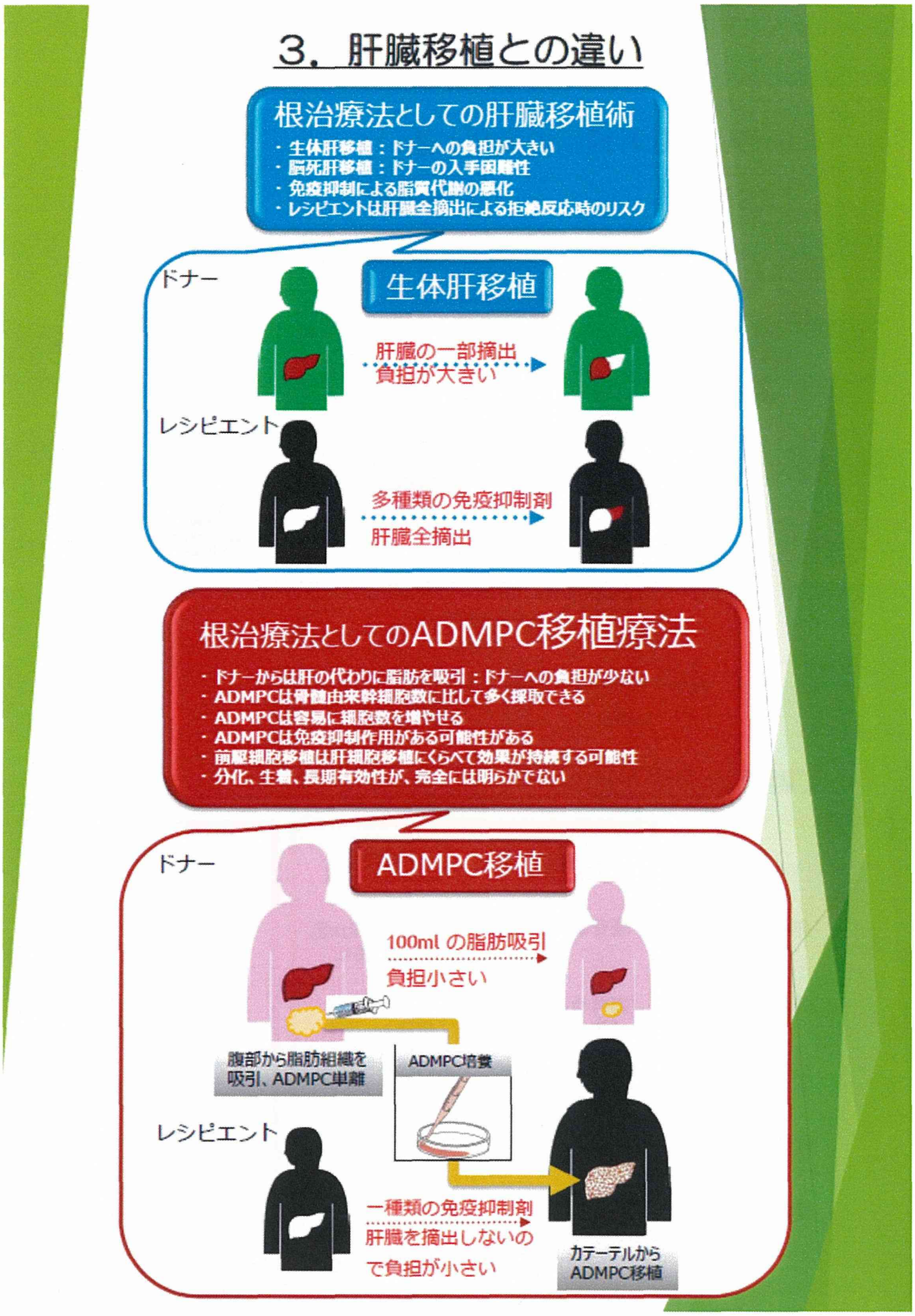


1. 効果：LDLコレステロールを取り除けているが、効果が一時的
   コレステロール低下効果が動脈硬化進展を抑制するのに
   十分とは言えない

   週一回施行しても、1週間のうち正常値以下の期間が半分程度ある

2. 費用：一回約18万円と高額なコスト（年間約1000万円）
3. QOL：体力的な負担、週一回の通院、一回4-5時間の拘束


2. 同種ADMPC移植療法の流れ図
1. 説明と同意取得
2. スクリーニング
3. 登録
4. 提供者から脂肪組織採取
被験者
提供者
局所麻酔下で
脂肪組織を
100ML吸引する
提供者
6. ADMPCの培養（約1ヵ月間）
5. 脂肪組織からADMPCを単離
ADMPC：脂肪組織由来多系統前駆細胞
7. 患者さんにADMPCを移植
8. 免疫抑制剤内服（移植後−16週目）
局所麻酔下で
カテーテルから
肝臓に細胞を移植する
免疫抑制剤を一剤内服し
徐々に減量していく
被験者
10. 観察期間終了（移植後20週目）
9. 月一回通院（移植後20週目まで）
被験者
LDLアフェレーシスは
原則として継続する

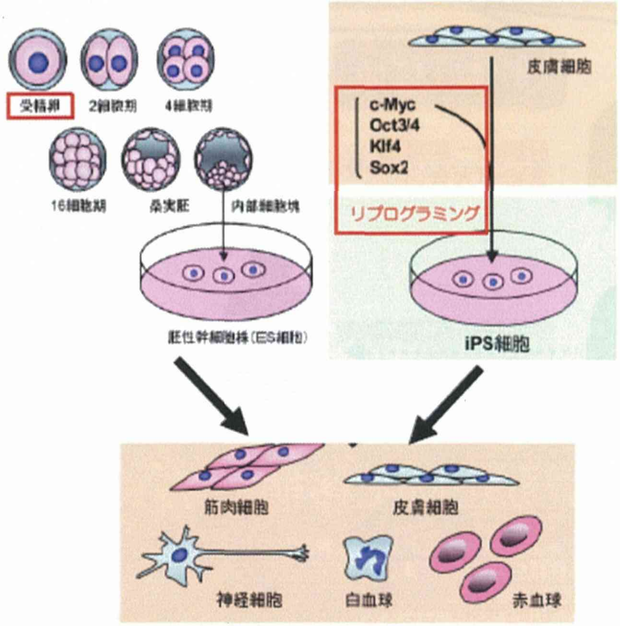


3．肝臓移植との違い
根治療法としての肝臓移植術
・生体肝移植：ドナーへの負担が大きい
・脳死肝移植：ドナーの入手困難性
・免疫抑制による脂質代謝の悪化
・レシピエントは肝臓全摘出による拒絶反応時のリスク
ドナー
生体肝移植
肝臓の一部摘出
負担が大きい
レシピエント
多種類の免疫抑制剤
肝臓全摘出
根治療法としてのADMPC移植療法
・ドナーからは肝の代わりに脂肪を吸引：ドナーへの負担が少ない
・ADMPCは骨髄由来幹細胞数に比して多く採取できる
・ADMPCは容易に細胞数を増やせる
・ADMPCは免疫抑制作用がある可能性がある
・前駆細胞移植は肝細胞移植にくらべて効果が持続する可能性
・分化、生着、長期有効性が、完全には明らかでない
ドナー
ADMPC移植
100ml の脂肪吸引
負担小さい
腹部から脂肪組織を吸引、ADMPC単離
ADMPC培養
レシピエント
一種類の免疫抑制剤
肝臓を摘出しないので負担が小さい
カテーテルから ADMPC移植

4．ADMPCとは

＜いろいろな幹細胞の種類と違い＞

ES細胞　　iPS細胞　　体性幹細胞



体中に存在
骨髄
脂肪
心臓
・・・

ADMPCは脂肪組織由来の体性幹細胞の一種です

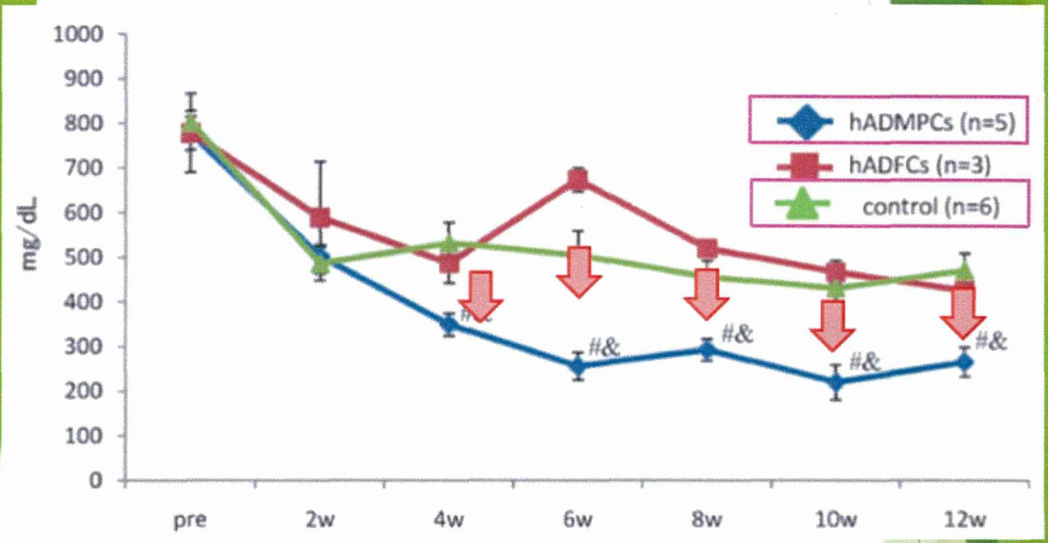
＜幹細胞のまとめ＞

	ES細胞	iPS細胞	体性幹細胞
作成方法	胚を壊して作成	Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc	体中に存在
免疫拒絶反応	おきうる（他人）	おきにくい（自己）	おきにくい（自己）
誘導できる細胞	あらゆる種類の細胞	あらゆる種類の細胞	ある程度限定
増殖能	高い	高い	ある程度限定
腫瘍化リスク	高い	高い	低い

脂肪組織にも体性幹細胞が存在します

5. 動物実験（ウサギ）のデータ

- 高コレステロール血症モデルウサギにヒトADMPCを移植した
- 移植後4週目以降に、有意な血清総コレステロール低下効果を確認した

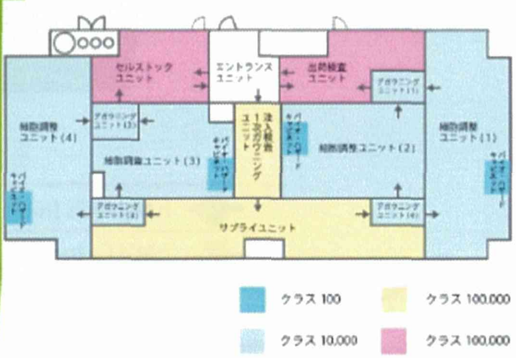


(Tissue Eng. Part C Okura et al 2011)

6．治療用細胞を培養するための専用施設

大阪大学医学部附属病院
未来医療センター 細胞調整室

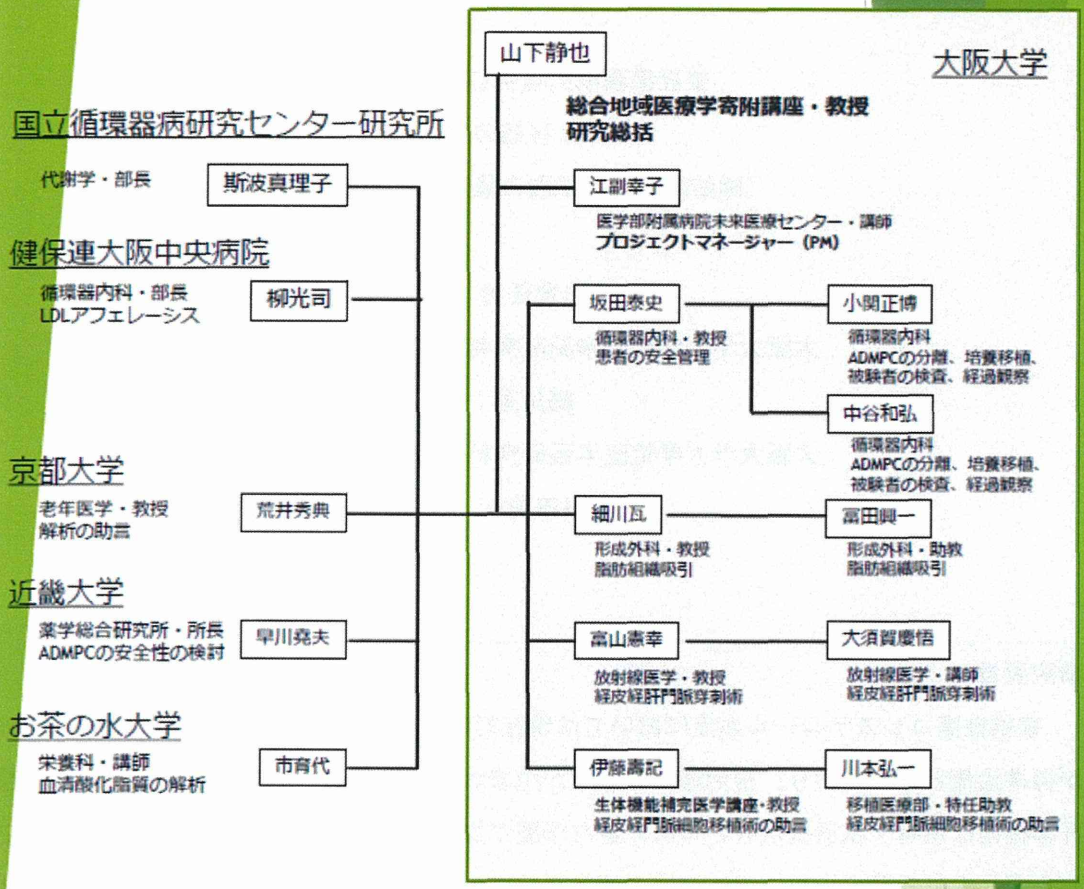
患者さんへ投与する細胞は、治療用細胞培養調製室（CPC）で期間中患者さん毎に専用で、培養されます。



＜細胞調整室内でのトレーニングの様子＞

細胞調整室ないでは、いかなる混入物も防ぐため、厳重な防護服を着用し、細胞を培養します。

7. 臨床研究の体制



お問い合わせ先：

大阪大学大学院医学系研究科
循環器内科 循環器脂質・動脈硬化研究室
山下静也・小関正博までお問い合わせください

〒565-0871
大阪府吹田市山田丘2-2臨床研究棟6F
06-6879-3633
E-mail：koseki@cardiology.med.osaka-u.ac.jp（小関）

厚生労働科学研究委託費(再生医療実用化研究事業)
「LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、
同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）を用いた細胞移植療法の確立」

委託業務成果報告(業務項目)
ADMPC 移植の実施
（脂肪組織吸引採取の最適化と実施）

担当責任者：
大阪大学大学院医学系研究科・形成外科学教授
細川亙
大阪大学大学院医学系研究科・形成外科学助教
冨田興一

研究要旨
家族性高コレステロール血症においては現在対症療法としての LDL アフェレーシス療法が標準治療となっており、根治療法の確立が望まれる。これまで臨床応用報告のある同種肝移植術は患者・臓器提供者ともに大きな侵襲が加わることもあり一般的治療とはなっておらず、より侵襲の少ない根治療法の開発が望まれる。本研究においては、皮下脂肪より低侵襲に採取でき、短期間大量培養が可能である同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）移植療法による根治療法の確立を目的とした。今年度は臨床試験の準備段階としてヒト患者より吸引により採取され、その後廃棄される脂肪から ADMPC 単離・培養を行い、得られた細胞の量・質の解析を行った。その後実際の細胞移植を想定し、未来医療センターCell Processing Center におけるドライラン、コールドランを実施した。全ての手順の確認および得られた ADMPC の品質確認を行い、100ml 未満の吸引脂肪から約 3－4 週間で十分な細胞数（3－6x10^8）が得られることを確認した。100ml 未満の吸引脂肪は局所麻酔下において十分採取可能な量であると考えられ、細胞提供者に対する侵襲は非常に小さいことが示唆された。

研究協力者（順不同）

西林章光	大阪大学医学部附属病院　形成外科　医員

A．研究目的

家族性高コレステロール血症においては現在対症療法としてのLDLアフェレーシス療法が標準治療となっている。未治療例においては若年発症の心筋梗塞を来たすなど、予後不良の疾患であり根治療法の確立が急務である。これまで数例の同種肝移植術の報告があるものの、患者・臓器提供者ともに大きな侵襲が加わることもあり一般的治療とはなっておらず、より侵襲の少ない根治療法の開発が望まれる。本研究においては、皮下脂肪より短時間・低侵襲に採取でき、短期間大量培養が可能である同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）移植療法による根治療法の確立を目的とした。

B．研究方法

実際の臨床試験を想定し、ヒト脂肪組織からADMPCを単離・培養しその量・質の解析を行った。具体的には、形成外科手術において吸引により採取、その後廃棄される脂肪組織を書面による患者の同意を得た上で研究に用いた。数回の実験室における単離・培養試験を行った上で、未来医療センターCell Processing Centerにおいてドライラン、コールドランを順次施行し、細胞調整手技の安全性、移植に用いる細胞の品質評価を行った。

C．研究結果

100ml未満の吸引脂肪から約3－4週間で十分な細胞数（$3-6x10^8$）が得られることを確認した。その細胞数はおおむね吸引された脂肪量に依存することも確認した。表面細胞マーカー発現ではCD45、CD105、CD166をはじめとする間葉系幹細胞マーカーの発現を解析し、それぞれ70%以上の細胞において陽性であった。5継代目における平均細胞生存率は約97%であり、吸引による脂肪採取という手技の有効性が示唆された。

D．考察

脂肪吸引による脂肪採取法は乳房再建をはじめとする形成外科分野において既に確立された手技であり、安全に行うことが可能となっている。採取前にはTumescent local anesthesiaという局所麻酔薬を大量の生理食塩水で薄めた液を皮下注する方法が一般的であり、100ml程度の脂肪採取であれば局所麻酔下での採取も可能である。皮膚へは2－3mm程度の切開を1－2箇所行うのみであり、傷跡をほとんど残さず採取

することができる。術当日はテープ圧迫による固定を行い、翌日からは特に制限は設けず日常生活が可能となる。以上から、本手技による脂肪採取は非常に低侵襲であり、細胞提供者への負担を少ないものにすることができると考えられる。

E．結論

ヒト患者から脂肪吸引により採取した脂肪組織から、3－4 週間以内に移植するに足る十分量の ADMPC を単離・培養することができた。皮下脂肪からの脂肪吸引は形成外科領域において既に確立された低侵襲手技であり、細胞提供者への侵襲は少ないものと考えられた。

F．健康安全情報

なし

G．研究発表

G－１．論文発表

1. **Tomita K**, Yano K, Hata Y, Nishibayashi A, and **Hosokawa K**. DIEP Flap Breast Reconstruction Using 3-Dimensional Surface Imaging and a Printed Mold. ***Plastic and Reconstructive Surgery Global Open***, in press
2. Matsuda K, Shibata M, Kanazawa S, Kubo T, **Hosokawa K**. Eyebrow reconstruction using a composite skin graft from sideburns. ***Plastic and Reconstructive Surgery Global Open***, 3(1) e290, 2015
3. Matsuda K, Shibata M, **Hosokawa K**. Simple method to prevent retension of skin staples. ***Eplasty***, 15:e2
4. **Tomita K**, Yano K, Sugio Y, Ishihara T, Nishibayashi A, Matsuda K, **Hosokawa K**. Breast reconstruction following breast-conserving surgery with a subcutaneous tissue expander and latissimus dorsi flap. ***Plastic and Reconstructive Surgery Global Open***, 2(10) e231, 2014
5. Minegishi Y, Sakai Y, Yahara Y, Akiyama H, Yoshikawa H, **Hosokawa K**, Tsumaki N. Cyp26b1 within the growth plate regulates bone growth in juvenile mice. ***Biochem Biophys Res Commun***, 454(1):12-8, 2014
6. Hata Y, Osuga K, Uehara S, Yano K, Kikuchi M, **Tomita K**, Matsuda K, Kubo T, Fujiwara T, **Hosokawa K**. Topological analysis for arteriovenous malformations via computed tomography angiography: Part 2: Practical application. ***Plastic and Reconstructive Surgery Global Open***, 2(9) e207, 2014
7. Hata Y, Osuga K, Kubo T, Matsuda K, **Tomita K**, Kikuchi M, Fujiwara T, Yano K, **Hosokawa K**. Topological analysis for arteriovenous malformations via computed tomography angiography: Part 1: Mathematical concepts, Yuki Hata, et al., Plastic and Reconstructive Surgery Global Open, 2(8) e205, 2014 年 09 月, 学術論文

8. Tanigawa T, Kanazawa S, Ichibori R, Fujiwara T, Magome T, Shingaki K, Miyata S, Hata Y, **Tomita K**, Matsuda K, Kubo T, Tohyama M, Yano K, **Hosokawa K**. (+)-Catechin protects dermal fibloblasts against oxidative stress-induced apoptosis. ***BMC Complementary and Alternative Medicine***, 14:133, 2014
9. Ichibori R, Fujiwara T, Tanigawa T, Kanazawa S, Shingaki K, Torii K, **Tomita K**, Yano K, Osaka Twin Research Group, Sakai Y, **Hosokawa K**. Objective assessment of facial skin aging and the associated environmental factors in Japanese monozygotic twins. ***Journal of Cosmetic Dermatology***, 13(2):158-63, 2014
10. Imagawa Y, **Tomita K**, Kitahara K, Yano K, **Hosokawa K**. Repair of symptomatic perineal hernia with a titanium mesh. ***Hernia***, 18(4):587-90, 2014
11. Tashima H, Fujikawa M, Izumi K, Matsuda K, **Tomita K**, **Hosokawa K**. Anatomic evaluation of the internal mammary vessels using multidetector CT angiography images in 100 Asian patients. ***ePlasty*** 14:e9, 2014

G－２．学会発表

冨田興一、西林章光、矢野健二、細川亙：幹細胞を融合した強化型自家神経グラフトの開発：グラフト内シュワン細胞に対する細胞治療法. 第23回日本形成外科学会基礎学術集会　シンポジウム3、松本、2014

H．知的財産権の出願・登録状況

H－１．　取得特許

なし

H－２．　実用新案登録

なし

H－３．　その他

【政策への提言】

特になし

厚生労働科学研究委託費(再生医療実用化研究事業)

「LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、

同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）を用いた細胞移植療法の確立」

委託業務成果報告(業務項目)

実施体制の確立と調整

(経皮経肝門脈穿刺術の最適化と実施)

担当責任者：

大阪大学大学院医学系研究科・放射線医学教授

富山憲幸

大阪大学大学院医学系研究科・放射線医学講師

大須賀慶悟

研究要旨

家族性高コレステロール血症に対して LDL アフェレーシス療法が対象療法として行われるが、LDL の除去効果は一時的で十分とはいえない。根治療法として同種肝移植の報告もあるが高侵襲でドナーの制約があり本邦ではほとんど実現していない。従って、本研究では LDL 受容体を回復する根治療法として同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）移植療法の実施体制の確立を目指している。ADMPC 移植療法では、健常提供者から採取した脂肪組織から分離・培養した ADMPC を門脈内に注入することが必要なため、インターベンショナル・ラジオロジー(IVR)の技術を用いた経皮経肝的門脈穿刺術を施行予定である。今年度は、臨床試験の準備段階として、当施設で過去 10 年間に 46 例の成人肝癌患者に実施された経皮経肝的門脈塞栓術における技術的成功と有害事象について後方視的に調査した。全例で門脈穿刺は成功し門脈内にカテーテルが挿入された。有害事象として、少量の胆汁漏 3 例、胆管誤穿刺 2 例、動脈誤穿刺 1 例、穿刺路からの血液や胆汁漏による腹膜刺激症状（強い疼痛及び呼吸苦）3 例、感染胆汁の血中移行による悪寒戦慄 1 例、非標的門脈の閉塞 1 例を認めたが、いずれも保存療法にて軽快した。文献的には同様の経路による細胞移植療法であるⅠ型糖尿病に対する膵島細胞移植療法において、稀ではあるが重篤な有害事象として輸血や開腹止血を要する穿刺路からの腹腔内出血、開腹ドレナージを要する胆汁漏、門脈

血栓症などが報告されている。ADMPC 移植療法における経皮経肝的門脈穿刺術は低侵襲で高い成功率が期待されるが、重篤な有害事象は起こり得るため、経皮的穿刺やカテーテル抜去の際の穿刺路塞栓など細心の注意を払う必要があると考えられた。

研究協力者（順不同）

なし	

A．研究目的

ADMPC 移植療法では、健常提供者から採取した脂肪組織から分離・培養した ADMPC を最終的に門脈内に注入することが必要とされる。門脈への到達経路として、開腹による外科的アプローチは侵襲が大きいため、低侵襲的な IVR の技術を用いた経皮経肝的門脈穿刺術が妥当と考えられる。今年度は、臨床試験の準備段階として、当施設で過去に実施された経皮経肝的アプローチによる門脈穿刺術の技術的成功率と安全性について検討した。

B．研究方法

過去 10 年間に当施設において施行した門脈塞栓術における経皮経肝的門脈穿刺術の技術的成功率と手技に関連した有害事象の発生について後方視的に調査した。

C．研究結果

2004 年 7 月～2014 年 11 月の間に成人肝癌患者 46 例に対して拡大肝切除前に経皮経肝的門脈塞栓術が行われた。全例で処置の必要性と方法・危険性に関するインフォームドコンセントにより同意書が取得された。門脈穿刺術は超音波及び X 線透視ガイド下に行われ、42 例は右葉の門脈に対し右肋間より穿刺し、標的血管は P4 1 例，P5 7 例，P6 4 例，P7 3 例，P8 7 例，前区域枝 16 例，後区域枝 2 例，右枝 2 例であった。4 例は左葉の門脈に対して心窩部より穿刺し、標的血管は P3 3 例，門脈臍部 1 例であった。9 例で 2 回～5 回の複数回の穿刺を要したが、全例で門脈穿刺は成功しカテーテルが門脈内に留置された。カテーテルの抜去時にはゼラチンスポンジによる穿刺路の塞栓を行った。穿刺に伴う有害事象として、少量の胆汁漏 3 例、胆管誤穿刺 2 例、動脈誤穿刺 1 例、穿刺路からの血液や胆汁漏による腹膜刺激症状（強い疼痛及び呼吸苦）3 例、感染胆汁の血中移行による悪寒戦慄 1 例、非標的門脈の閉塞 1 例を認めたが、いずれも保存療法にて軽快した。

D．考察

ADMPC 移植療法において経皮経肝的門脈穿刺術は細胞注入に不可欠な経路であり技術的成功と安全性が要求される。手技の目的や患者背景は異なるものの、過去 10 年間における当院の成人患者に対する経皮経肝的門脈穿刺術は高い成功率(100%)で施行されていた。但し、複数回の穿刺を要する場合もあり、動脈や胆管の誤穿刺、少量の胆汁漏による腹膜刺激症状などの有害事象も認めた。カテーテル抜去時の穿刺路塞栓を行うことにより輸血やドレナージを要する腹腔内出血や胆汁漏は回避できたと考えられる。同様の経路で細胞注入が行われる細胞移植療法としてⅠ型糖尿病患者に対する膵島細胞移植療法があり、稀ではあるが重篤な有害事象として輸血や開腹止血を要する穿刺路からの腹腔内出血、開腹ドレナージを要する胆汁漏、門脈血栓症などが報告されている。

E．結論

当施設における成人患者における経皮経肝的門脈穿刺術は成功率が高く安全に施行されていた。ADMPC 移植療法における経皮経肝的門脈穿刺術においても高い成功率が期待されるが、重篤な有害事象は起こり得るため、画像ガイド下の穿刺やカテーテル抜去に際しての穿刺路塞栓など細心の注意を払って施行する必要があると考えられた。

F．健康安全情報

なし。

G．研究発表

G－１．論文発表

Osuga K, Kishimoto K, Tanaka K, Nakamura M, Ono Y, Maeda N, Higashihara H, Nakazawa T, Tomiyama N. Initial experience with use of hydrogel microcoils in embolization of pulmonary arteriovenous malformations. SpringerPlus 2014;3:609

Hata Y, Osuga K, Uehara S, Yano K, Kikuchi M, Tomita K, Matsuda K, Kubo T, Fujiwara T, Hosokawa K. Topological Analysis for Arteriovenous Malformations via Computed Tomography Angiography: Part 2: Practical Application. Plast Reconstr Surg Glob Open 2014;2:e207

Hata Y, Osuga K, Kubo T, Matsuda K, Tomita K, Kikuchi M, Fujiwara T, Yano K, Hosokawa K.
Topological Analysis for Arteriovenous Malformations via Computed Tomography Angiography: Part 1: Mathematical Concepts. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2014;2:e205

Nakamura M, Osuga K, Maeda N, Higashihara H, Hamada K, Hashimoto N, Uehara S, Tomiyama N.
Percutaneous sclerotherapy for venous malformations in the extremities: clinical outcomes and predictors of patient satisfaction. Springerplus. 2014;3:520

Tanaka K, Maeda N, Osuga K, Higashi Y, Hayashi A, Hori Y, Kishimoto K, Morii E, Ohashi F, Tomiyama N. In Vivo Evaluation of Irinotecan-Loaded QuadraSphere Microspheres for Use in Chemoembolization of VX2 Liver Tumors. J Vasc Interv Radiol. 2014;25:1727-1735

Kishimoto K, Osuga K, Maeda N, Higashi Y, Hayashi A, Hori Y, Nakamura M, Ohashi F, Morii E, Tomiyama N. Embolic effects of transcatheter mesenteric arterial embolization with microspheres on the small bowel in a dog model. J Vasc Interv Radiol. 2014;25:1767-1773

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況

Ｈ－１．　取得特許

なし。

Ｈ－２．　実用新案登録

なし。

Ｈ－３．　その他

【政策への提言】

なし。

厚生労働科学研究委託費(再生医療実用化研究事業)
「LDL アフェレーシス療法施行中の重症家族性高コレステロール血症に対する、
同種脂肪組織由来多系統前駆細胞（ADMPC）を用いた細胞移植療法の確立」

委託業務成果報告(業務項目)
ＡＤＭＰＣ移植の実施
（経門脈細胞移植術の最適化と実施）

担当責任者：
大阪大学大学院医学系研究科統合医療学寄附講座・特任教授
伊藤壽記
大阪大学大学院医学系研究科・医学科教育センター・特任助教（常勤）
川本弘一

研究要旨

臨床膵島移植は、主に 1 型糖尿病の患者に対し、脳死あるいは心停止ドナー膵から分離した膵島を移植する同種膵島移植と、難治性の慢性膵炎で膵全摘を必要とする患者に対し、摘出した患者自身の膵臓から分離した膵島を患者本人に返す自家膵島移植とに大別される。膵島移植はドナーあるいは患者自身から摘出した膵臓を移植施設内の Cell Processing Center (CPC)で分離・精製し、その結果得られた膵島を患者の門脈内に点滴投与する。Collaboratie Islet Transplant Regisitory (CITR) の 8 回目の報告（2012 年）では、全世界的には、864 例の患者に対し、1679 回の同種膵島移植が、また 525 回の自家膵島移植が施行されている。すなわち、これまでに計算上 2000 回以上の膵島移植が施行されている。門脈内に膵島組織を投与する場合は、門脈圧をモニタリングし門脈圧の上限を設定することで、門脈圧亢進症を回避し、また、組織注入量の上限を設けることで、肝不全を予防している。膵島は、様々なホルモンを産生する内分泌組織であり、1 個の膵島は 1000 個前後の細胞の集合体である。このため、脂肪組織由来の多系統前駆細胞を移植する場合では、膵島移植とまったく同一の基準が適応されるかどうかについては不明であるが、膵島移植における経験が活かされることが期待される。

研究協力者（順不同）

野口洋文	琉球大学医学部再生医学講座・教授
江口英利	大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学・講師
永野浩昭	大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学・准教授
森　正樹	大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学・教授
土岐祐一郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学・教授

A．研究目的

細胞移植では、移植時の安全性を確保することが重要である。そのため、移植する細胞に一定の基準を設定することで、安全性を担保している。しかし、移植する細胞の安全性が担保されても、移植手技が不適切である場合は、患者のリスクとなるので注意が必要である。本研究では、門脈内に投与される臨床膵島移植における安全性および有害事象について検討した。

B．研究方法

世界的な膵島移植の安全性については、臨床膵島移植のレジストリーである CITR (http://www.　citregistry.org/)の報告を参照した。また、本邦での膵島移植の報告（膵・膵島移植研究会、膵島移植班）も参考とした。

C．研究結果

世界的な臨床膵島移植のレジストリーである CITR によれば、年次的に膵島移植における重篤な有害事象（Serious Adverse Event : SAE）は継時的に低下傾向にあり、死亡例は 2011 年から 2014 年では、報告されていない。

本邦では、2004 年に施行された臨床膵島移植第 1 例目で、腹腔内出血のため再開腹止血術を要したが、以降の報告では、移植手技による SAE は報告されていない。教室では、2013 年 7 月に、内科的治療無効で外科的手術も複数回施行されてもなお、膵炎発作を繰り返す難治性遺伝性膵炎の患者に対し、残膵全摘および自家膵島移植を施行し、患者は膵炎発作から完全に解放され、鎮痛剤投与も不要となった。この患者でも、膵島を経門脈的に移植したが、移植手技中、門脈圧をモニターしたが、施設基準値を超えなかったため、分離膵島全量を安全に移植している。

D．考察

欧米ならびに本邦での臨床膵島移植安全性およびそれに伴う有害事象については問題ないと考えられた。

一方、脂肪組織由来多系統前駆細胞の門

脈内投与については報告がみられないが、膵島に比して、サイズが小さく門脈末梢に塞栓を起こす可能性は少ないと考えられ、すなわち IBMIR("instant blood mediated inflammatory reaction") が起こる可能性は低いと考える。従って、門脈内への脂肪組織由来多系統前駆細胞移植においても、膵島移植と同様に門脈圧をモニターすることで、比較的安全に移植することが可能であると考えられる。

E．結論

門脈内への脂肪組織由来多系統前駆細胞を移植する場合、組織移植での膵島移植の経験が役立つ可能性が示唆された。

F．健康安全情報

なし

G．研究発表

G－１．論文発表

1. Hamabe A, Konno M, …, Kawamoto K, （6 番目，全 14 人中）…, Doki Y, Mori M, Ishii H. The role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation and epithelial-mesenchymal transition. Proc Natl Acad Sci U S A 111:15526-31, 2014.
2. Maeda S, …, Kawamoto K, （12 番目，全 19 人中）…, Mori M, Ishii M. Interferon-α acts on the S/G2/M phases to induce apoptosis in the G1 phase of an IFNAR2-expressing hepatocellular carcinoma cell line. J Biol Chem 289: 23786-95, 2014.

G－２．学会発表

Koichi Kawamoto, et al. 2014 年 1 月 26 日~27 日 The Qatar-Japan Symposium on Tissue Regeneration Therapy **(invited lecture)** Islet Cell Biology, Regeneration, and Transplantation. Doha, Qatar in 2014.

H．知的財産権の出願・登録状況

H－１． 取得特許

なし

H－２． 実用新案登録

なし

H－３． その他

【政策への提言】

膵島移植は組織移植であるため、膵島移植での経験がそのまま脂肪組織由来多系統前駆細胞移植に適応される訳ではないが、組織移植での経験も当然参考となるため、研究協力体制の確立が重要であるが、大阪大学では診療科間の連絡体制が強力であるため。