

舘島移植 — 糖尿病に対する細胞移植治療 —

国立国際医療研究センター
舘島移植プロジェクト 霜田雅之



<本日の内容>

実施されている再生医療

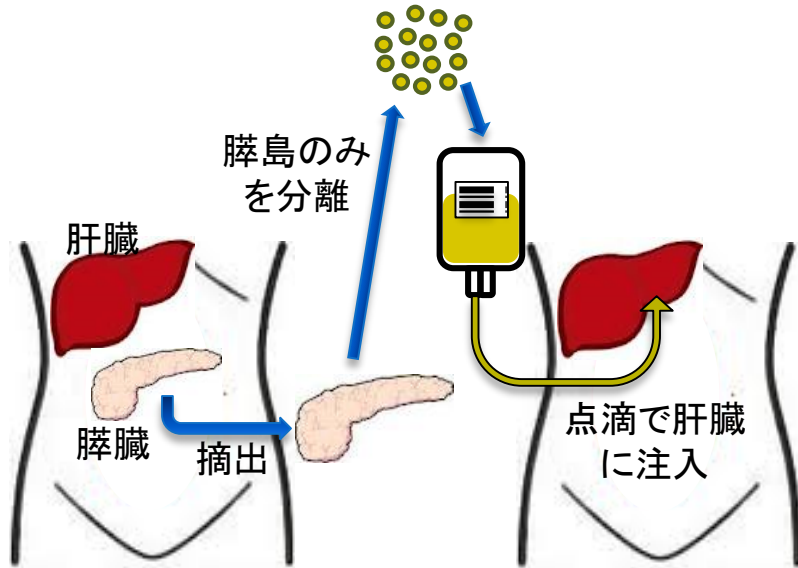
- 「1型糖尿病に対する脳死/心停止ドナーからの同種膵島移植」
- 「慢性膵炎に対する膵切除術＋自家膵島移植」

次世代再生医療

- 「iPS細胞を基盤とする次世代型膵島移植療法の開発」
- 「バイオ人工膵島の臨床応用へ向けた研究」

2種の膵島移植

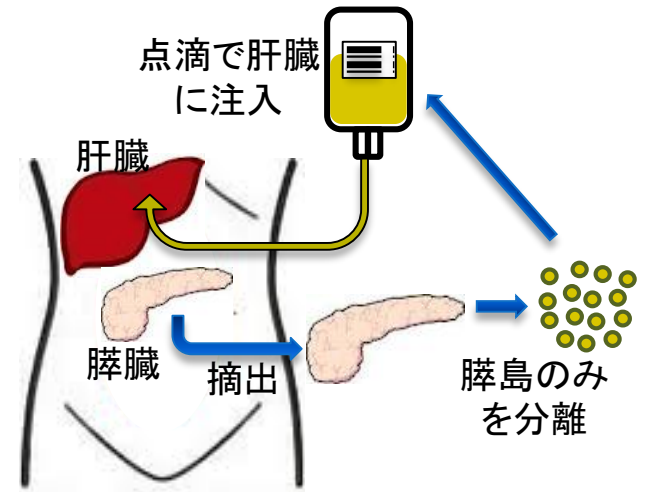
同種膵島移植



ドナー(臓器提供者)

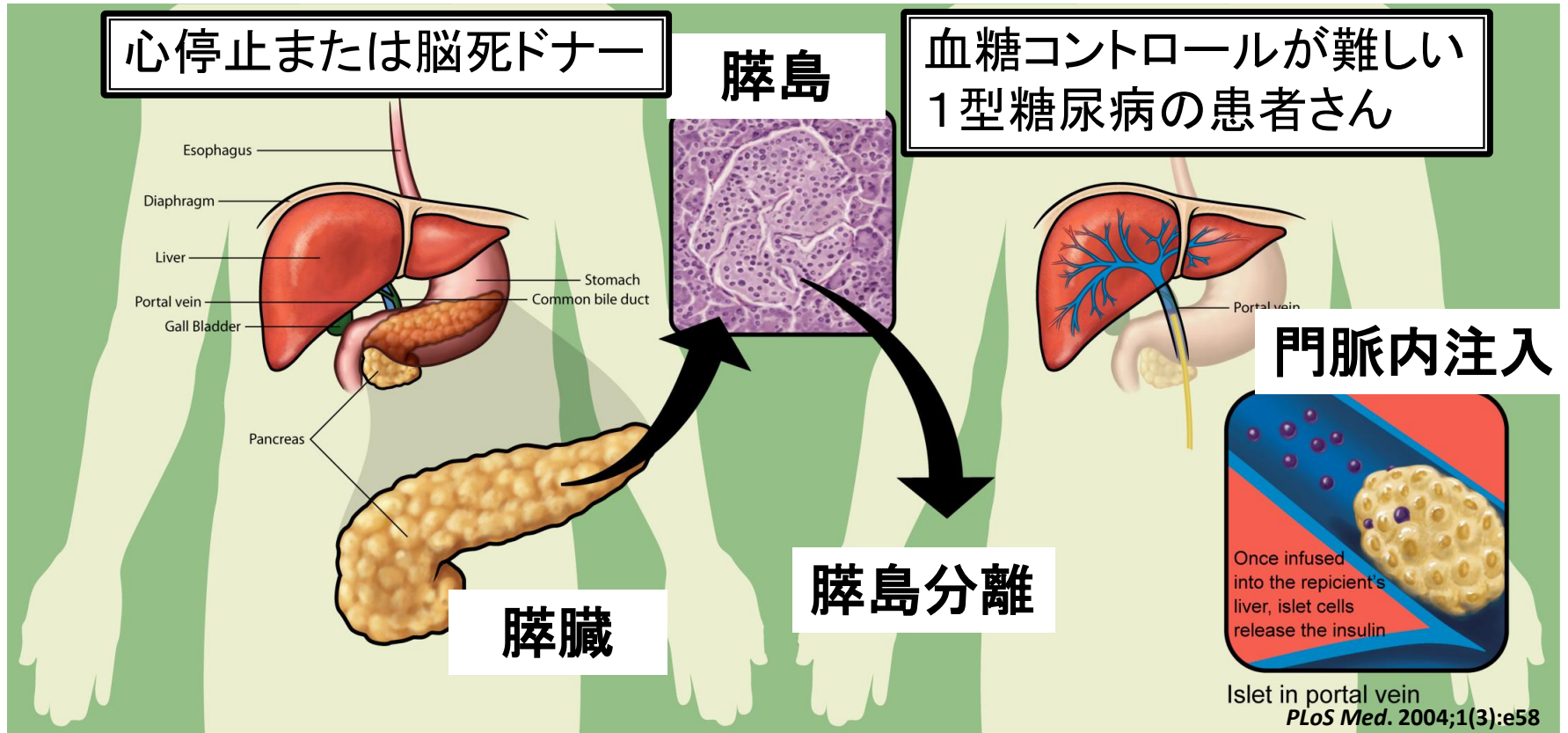
1型糖尿病患者

自家膵島移植



慢性膵炎患者

1型糖尿病に対する同種膵島移植

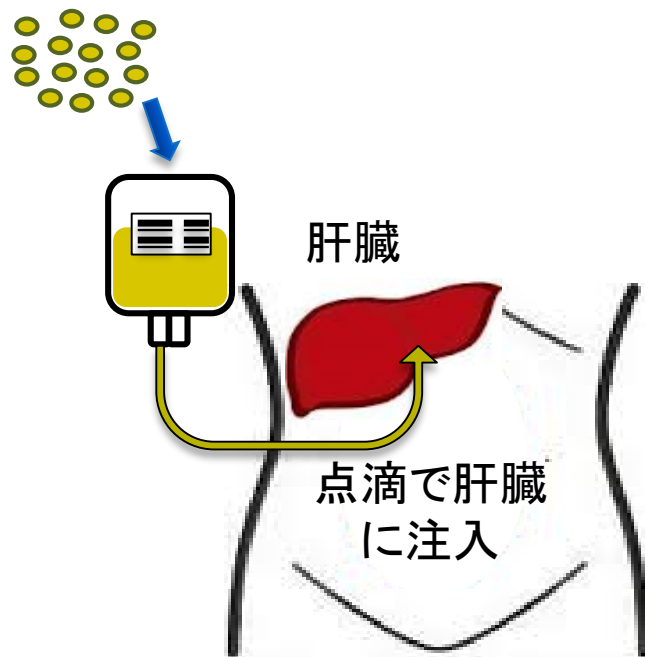


➤ 血糖コントロールが大幅に改善

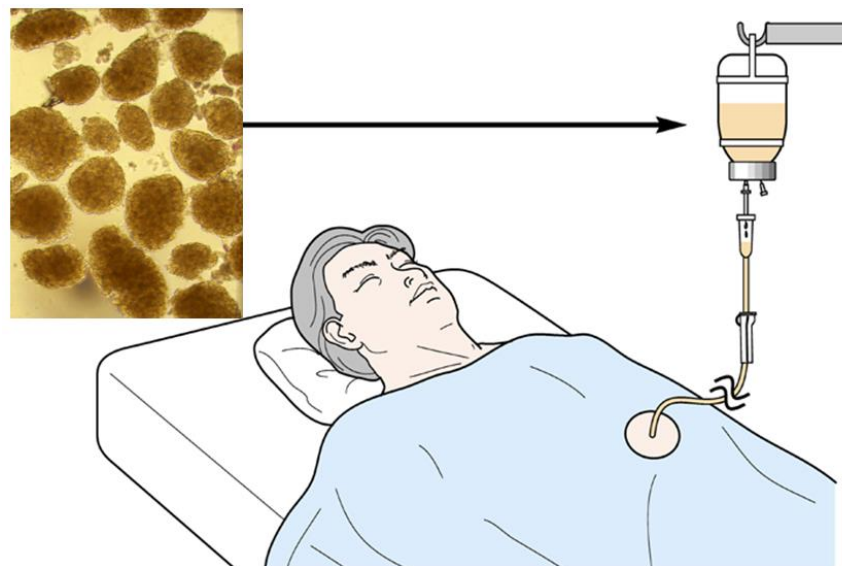
➤ 一部欧米諸国では標準治療である

移植

分離した膵島



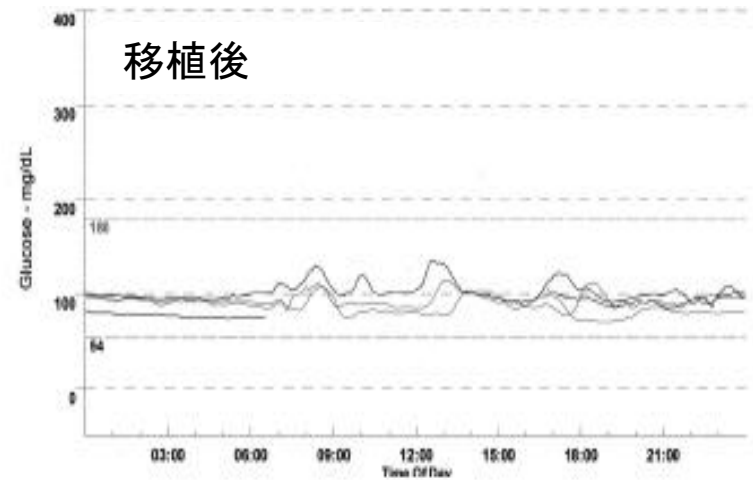
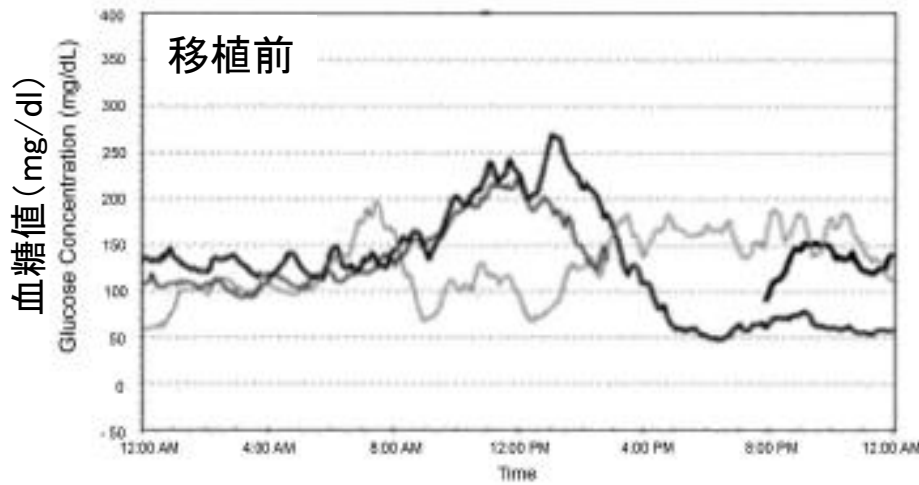
患者さん



(日本肝胆膵外科学会ホームページより)

局所麻酔下に体の外から門脈にカテーテルを挿入し、門脈圧をモニタリングしながら点滴の要領で移植する。移植時間は約1～2時間。

移植前後の持続血糖モニタリング例



J Clin Endocrinol Metab. 97, 2012

移植後血糖値が安定する。

同種膵島移植の各国の位置付け

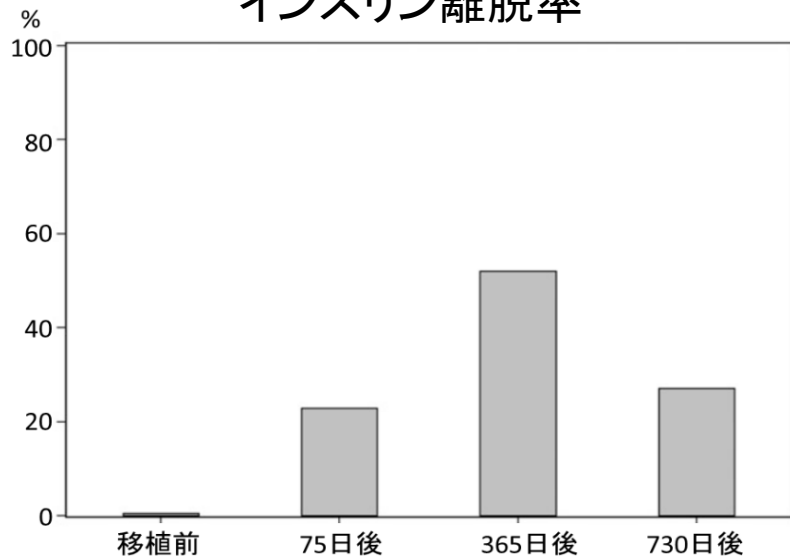
1. カナダなど一部の国：標準治療
2. 米国：第Ⅲ相臨床試験(CIT-07)終了、施設ごとに保険診療も可能
3. 日本：先進医療制度下で第Ⅱ相臨床試験実施中

CIT-07の結果

全48症例 のべ75回の移植

移植回数 1回 22例 2回 25例 3回 1例

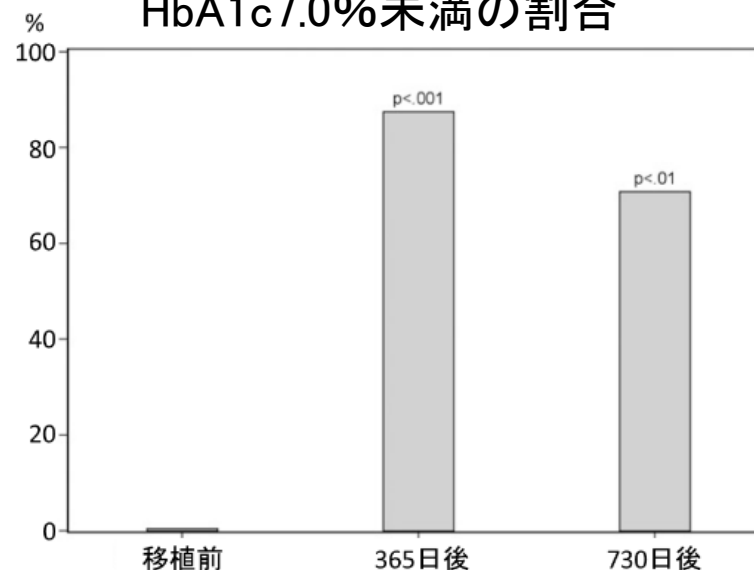
インスリン離脱率



初回移植後1年の
インスリン離脱率52.1%

インスリン離脱しない症例でも、
重症低血糖発作はほとんど消失

HbA1c7.0%未満の割合



移植後1年目でHbA1c7.0%未満の
割合: **87.5%**

血糖コントロールの安定化と重症低血糖発作の抑制効果

Diabetes Care
Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia
DOI: 10.2337/0615-1988
OBJECTIVE Impaired awareness of hypoglycemia (IAH) and severe hypoglycemic events (SHE) cause substantial morbidity and mortality in patients with type 1 diabetes.
Scholar Diabetes Institute and Department of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, MN

現在の日本の膵島移植

膵島移植認定施設

2012年6月より膵島移植が再開されている。

東北大学

福島県立医科大学

国立病院機構千葉東病院

京都大学

大阪大学

福岡大学

岡山大学

徳島大学

長崎大学

信州大学

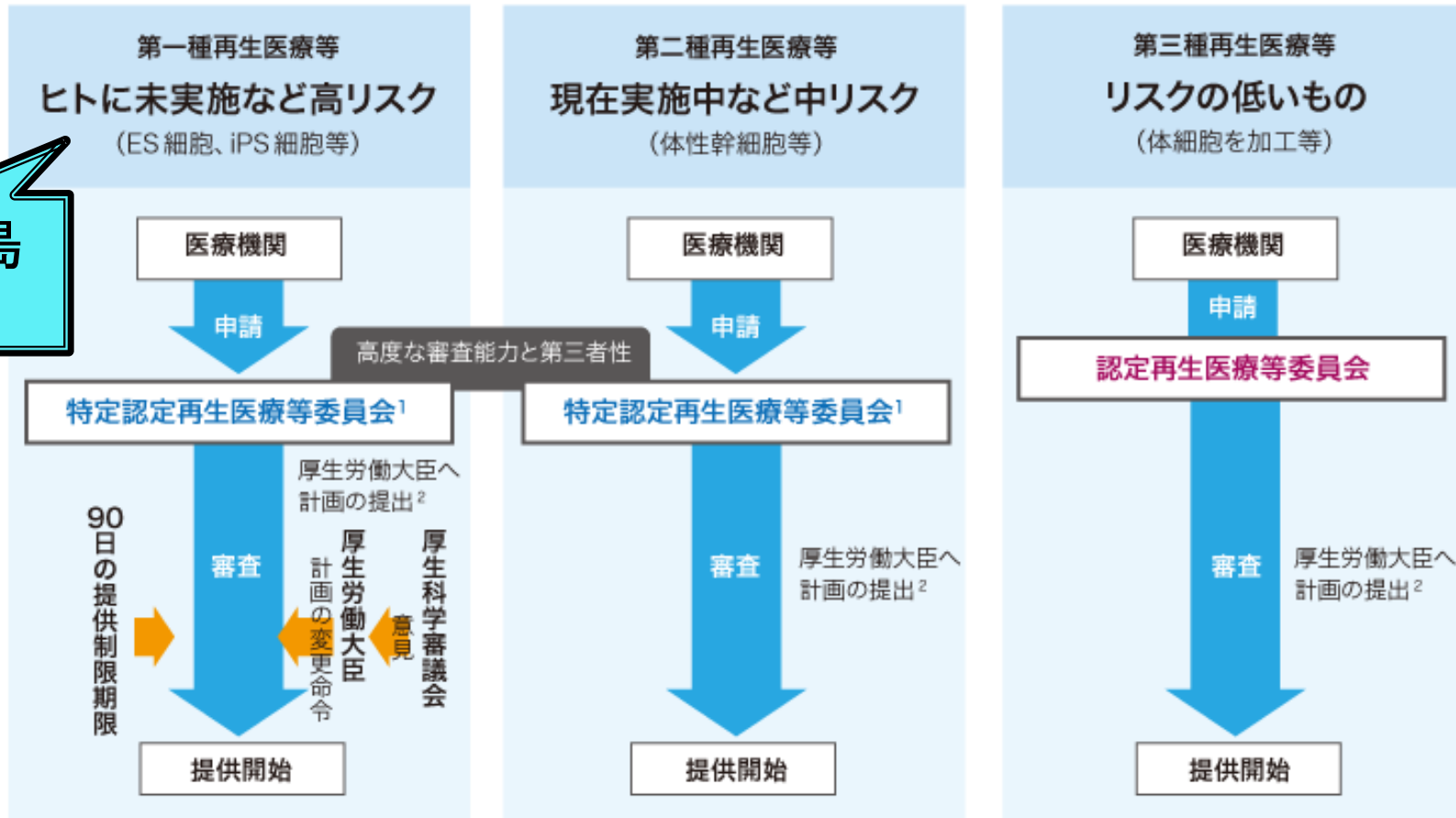
国立国際医療研究センター

平成26年3月に
施設認定された。

同種腓島移植は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」にて第1種再生医療等技術に指定

リスクに応じた再生医療等提供の手続き

同種腓島移植



(注1) 「認定再生医療等委員会」とは、再生医療等技術や法律の専門家等の有識者からなる合議制の委員会で、一定の手続により厚生労働大臣の認定を受けたものをいい、「特定認定再生医療等委員会」は、認定再生医療等委員会のうち、特に高度な審査能力、第三者性を有するもの。

(注2) 厚生労働大臣への提供計画の提出の手続を義務付ける。提供計画を提出せずに再生医療等を提供した場合は、罰則が適用される。

臍島移植を標準治療へ！

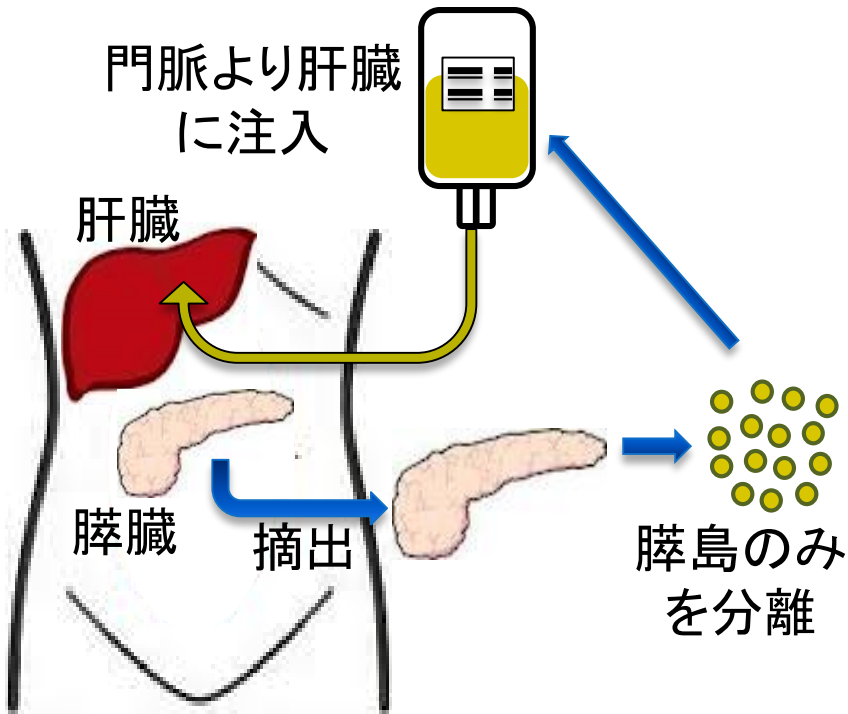
臨床試験で有効性と安全性を確認し、
近い将来の標準治療化を目指しています。

膵切除＋自家膵島移植

－強い痛みを伴う慢性膵炎の治療－

膵切除＋自家膵島移植

強い痛みを伴う慢性膵炎の治療

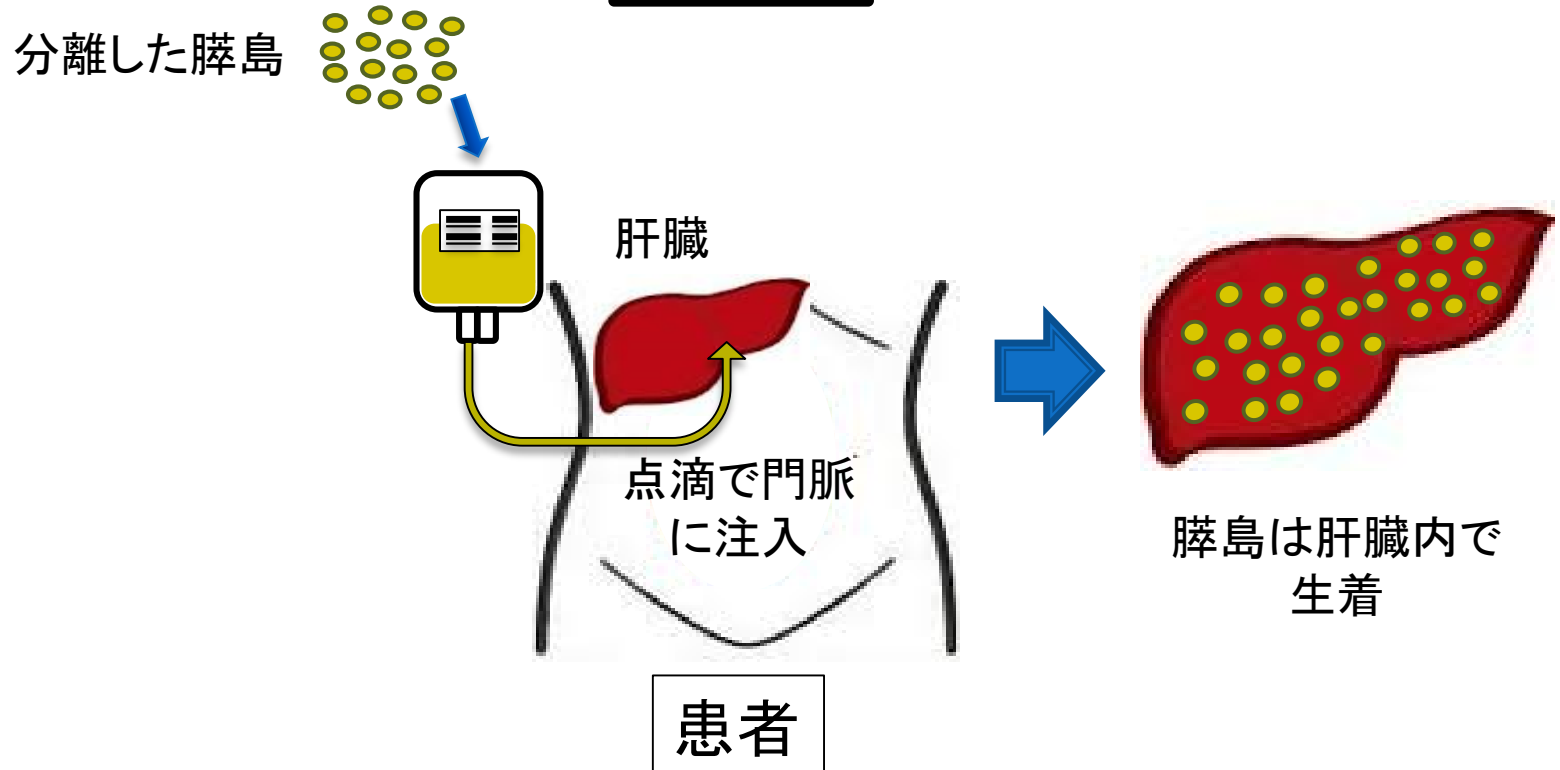


- 米国ではすでに確立した治療である
(多くは膵全摘術)
 - 適応疾患: 膵切除が必要な良性疾患
 1. 慢性膵炎
 2. 膵外傷
 3. 良性膵腫瘍
 - 慢性膵炎の日本での患者さんは
およそ4～5万人
- ↓
- そのうち他の治療が無効であった
一部のケースが対象
 - ドレナージ術や膵部分切除後でも可能。

• 顕著な除痛効果

• 2次性糖尿病予防

移植



腸間膜静脈より門脈本管にカテーテルを留置し、
門脈圧をモニタリングしながら点滴の要領で注入移植する。

免疫抑制剤は不要である。

膵切除＋自家膵島移植

＜第三種再生医療等技術に該当＞

国立国際医療研究センターにおける実施



2016年より3例実施した。

考察、方針

- 疼痛の著明な改善および膵島移植による良好な血糖コントロールを得ている。移植効果は、膵島量に強く関連する。
- 遺伝性膵炎症例は、膵癌の予防としても有用な可能性がある。

遺伝性膵炎は指定難病で、研究班の報告では日本に約300－500名の患者がいると推計されている。

- 数症例の追加の後、先進医療としての実施を申請する予定である。

次世代糖尿病治療 (再生医療・細胞移植)

既存治療の課題克服のために！

主要な課題2点

「ドナー不足」「免疫抑制剤」

ドナー不足解消のために

➤ヒト死体ドナーに代わる細胞源

• ヒト多能性幹細胞

ES細胞
iPS細胞
羊膜由来細胞

無限に増殖
どんな細胞にもなり得る
iPSは自己細胞も可能
培養コスト・腫瘍化が課題

• ヒト体性幹細胞や体細胞

間葉系幹細胞
線維芽細胞
膵臓外分泌細胞
など

入手容易性・増殖力は細胞による
自己細胞可能
培養コスト・腫瘍化は万能細胞より有利
分化効率が課題

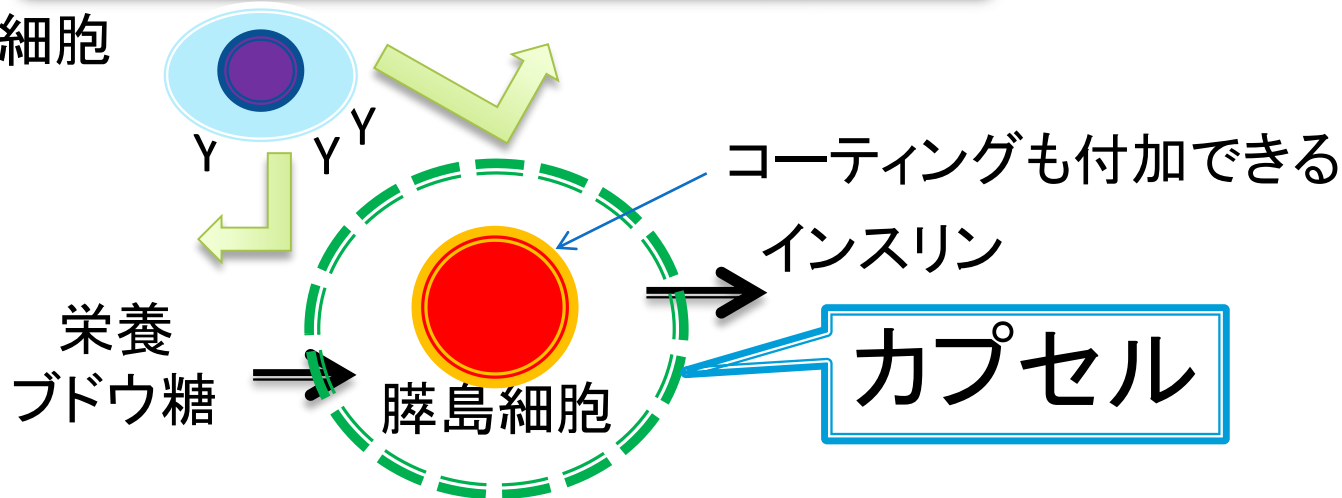
• 動物の膵島(特にブタ)

大量に入手可能
安価
感染症の懸念

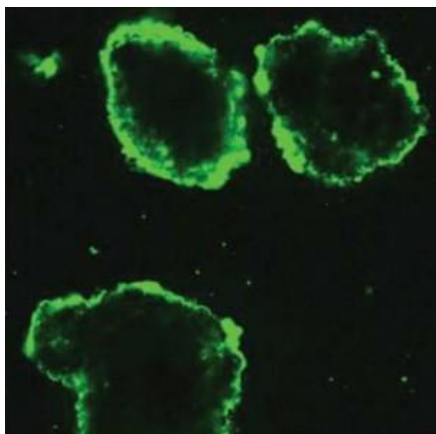
いずれも特徴があり、有望である

免疫隔離膜によるカプセル化

免疫担当細胞
抗体



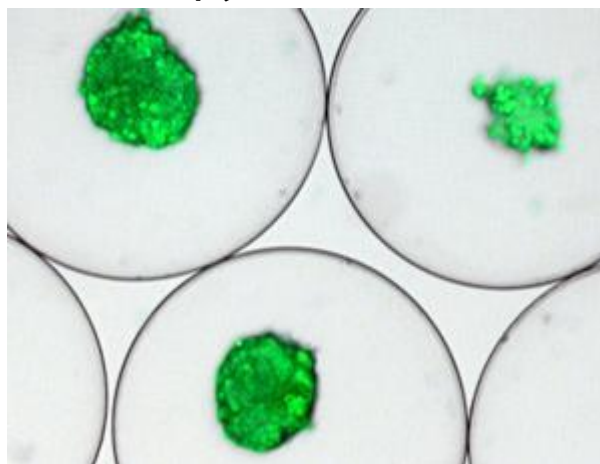
膵島のコーティング



Kozlovskaya V, et al. 2012

100-200 μm

マイクロカプセル



Living Cell Technologies社

カプセル径: 0.6-1.5 mm

マクロカプセル(デバイス)



ViaCyte社

カプセル径: 1-10cm

免疫抑制剤が不要になる可能性あり

実現化のための技術戦略

ヒト死体ドナーに代わる細胞源＋カプセル化

細胞源

- ・ ヒト多能性幹細胞
- ・ ヒト体性幹細胞や分化細胞
- ・ 動物の臍島(特にブタ)

+

カプセル

- ・ マクロデバイス
- ・ マイクロカプセル/ファイバー
- ・ コーティング

ドナー不足解消・免疫抑制不要・高い安全性・コスト削減



高い実現可能性・採算性

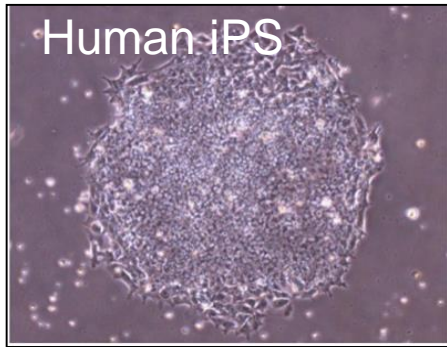
ヒトiPS細胞を用いた人工膵島移植

AMED:再生医療実現拠点ネットワークプログラム事業
「疾患・組織別実用化研究拠点(拠点B)」

拠点長:宮島 篤 (東京大学分子細胞生物学研究所)

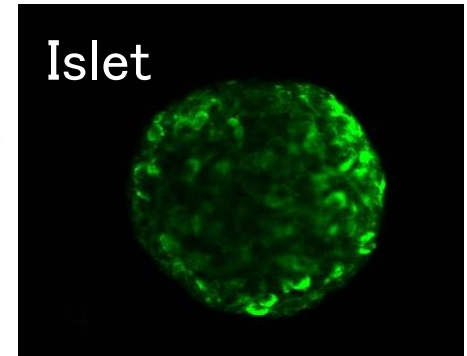
分担研究者: 酒井 康行 (東京大学生産技術研究所)
竹内 昌治 (東京大学生産技術研究所)
興津 輝 (東京大学生産技術研究所)
道上 達男 (東京大学大学院総合文化研究科)
霜田 雅之 (国立国際医療研究センター)
大河内 仁志 (国立国際医療研究センター)
佐々木 えりか (実験動物中央研究所)
中谷 勝 (株式会社力ネ力)

技術開発概要



Human iPS

膵島分化誘導系の高効率化
(宮島、道上、大河内)



Islet

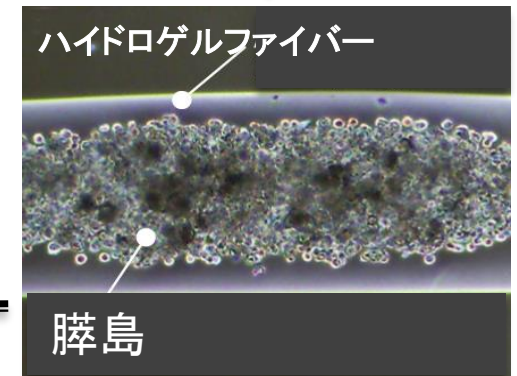
大量培養系 (酒井、加藤)



無フィーダー／無血清
培養系 (道上, 大河内)



マーモセット糖尿病モデル
(霜田、佐々木)



ハイドロゲルファイバー

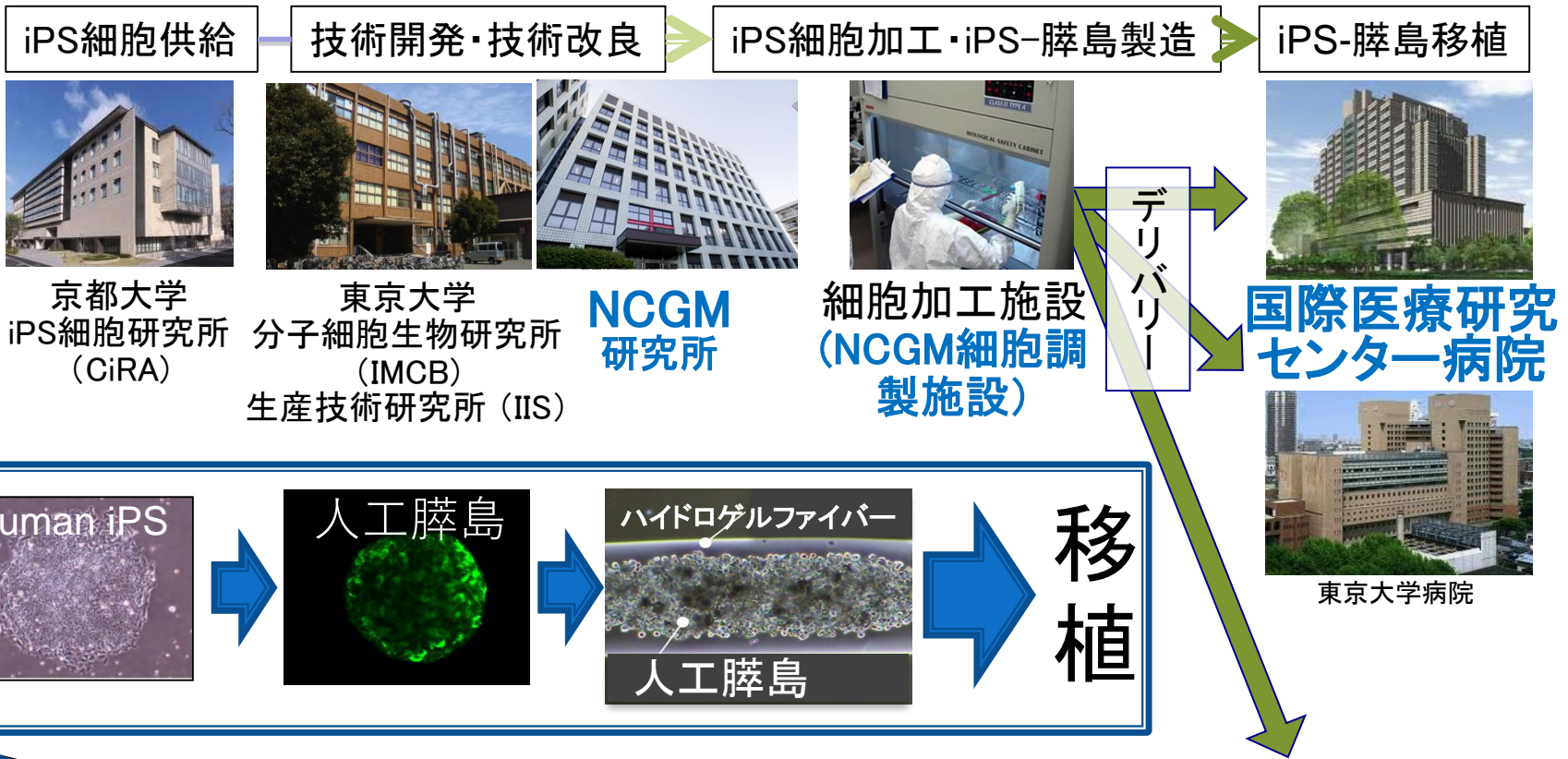
膵島

免疫隔離ファイバー
移植法開発 (竹内, 興津)

臨床応用へ！

iPS細胞からの再生膵島移植

糖尿病に対する標準治療のための組織・細胞加工製品として
iPS-膵島を確立する



動物実験結果

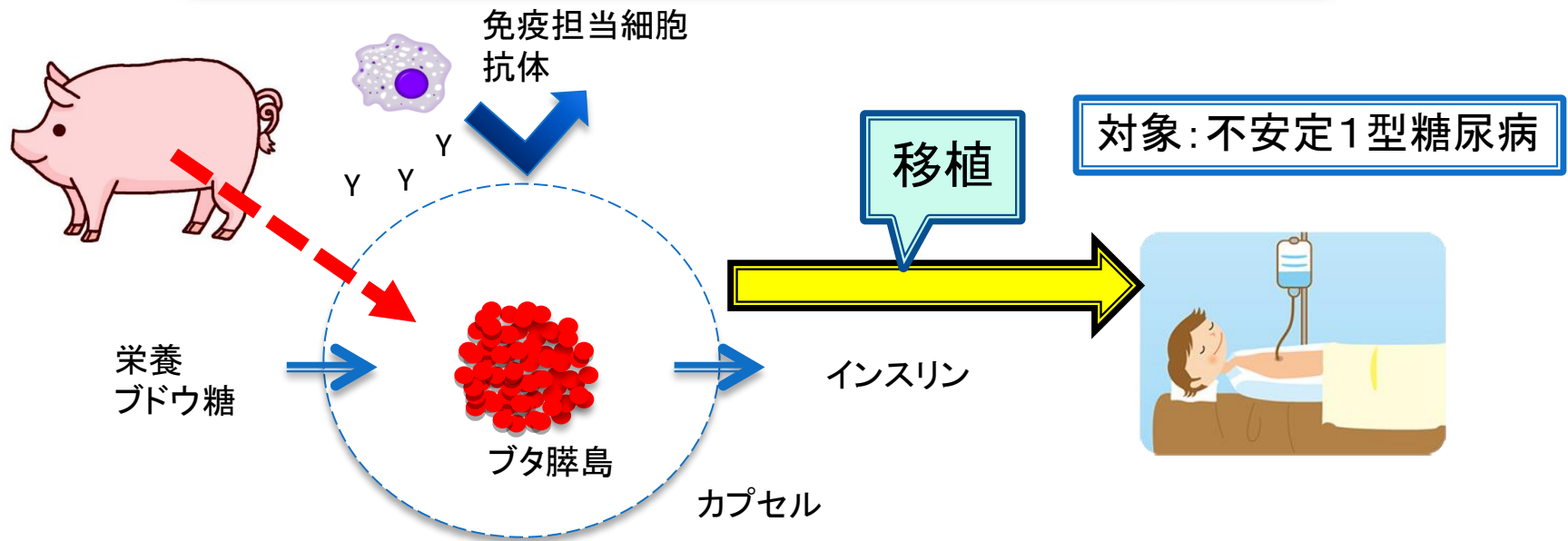
世界で初めて霊長類モデルでヒトiPS-膵島の移植による血糖降下作用とグラフト由来インスリン分泌を示した。

現在臨床応用へ向け、さらなる改良と中長期の機能評価を実施している。

バイオ人工膵島移植研究



ブタ膵島を用いたバイオ人工膵島



- ☆ 免疫隔離カプセルが拒絶の原因の細胞と抗体をブロックし、**免疫抑制剤が不要の可能性**
- ☆ ブタの膵島を用いて作成されているので大量生産でき、**ドナー不足が解消される可能性**

医療用ブタ膵島移植

- ☆ 医療用ブタは、ヒトに比べて、感染がコントロールされており安全
- ☆ 健康なブタから、質の高い膵島が安定して分離できる
- ☆ 臨床経験がある
 - 1990年代
 - ☆ 免疫抑制剤併用幼若ブタ膵島：C-peptide陽性（スエーデン）
 - 2000年代
 - ☆ セルトリ細胞併用幼若ブタ膵島：インスリン離脱例あり（メキシコ）
 - 2010年代
 - ☆ カプセル化幼若ブタ膵島
 - 世界で初めて完全な異種移植の規制下で実施：
無自覚低血糖の改善症例がある（ニュージーランド）
- ★ ブタ細胞を移植することへの許容は？

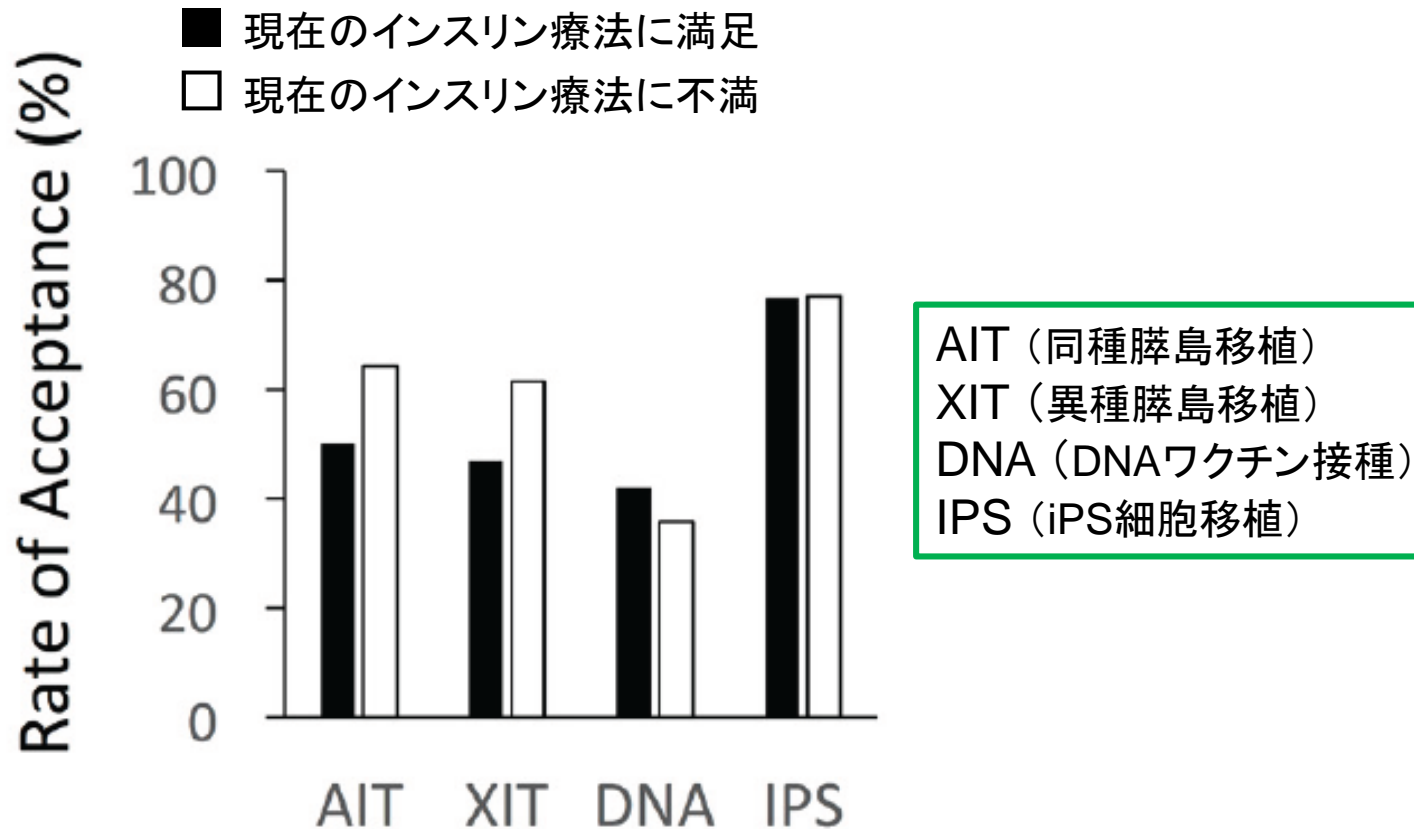
ブタ膵島異種移植に対する患者の許容意識について

Questionnaire Survey of Patients with Type-1 Diabetes Mellitus and their Family Members on the Acceptance of Newly Emerging Therapies

Masayuki Shimoda* and Shinichi Matsumoto

Islet Cell Transplantation Project, Diabetes Research Center, Research Institute of National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

J Diabetes & Metabolism 2014



臨床試験実施のための手続き

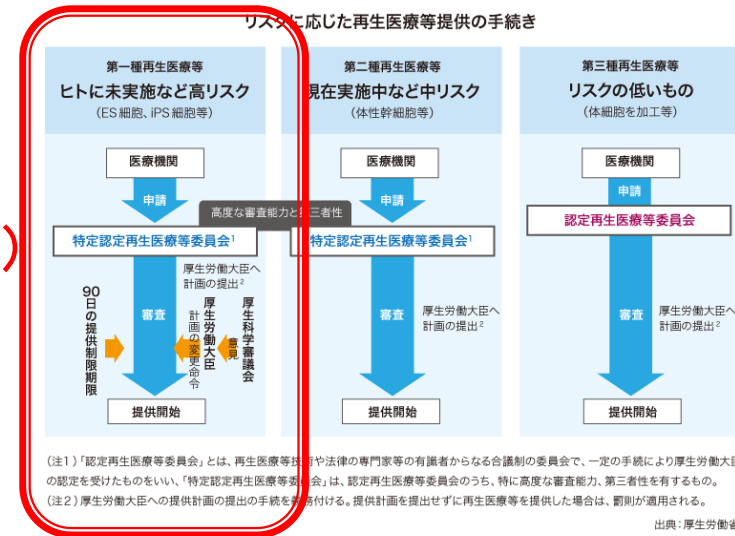
- 実施施設の倫理審査会
(感染症の専門家を含む。)

(再生医療等の安全性の確保等に関する法律)
「第1種再生医療等技術」

- 特定認定再生医療等委員会
- 厚生科学審議会

(ガイドライン)

- 国際異種移植学会のガイドライン(2016年改訂)
- 「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」(2016年改訂)。



日本でも異種移植が(厳しい基準を満たせば)可能に!

最新の臨床試験結果



EBioMedicine

journal homepage: www.ebiomedicine.com



Research Paper

Clinical Benefit of Islet Xenotransplantation for the Treatment of Type 1 Diabetes

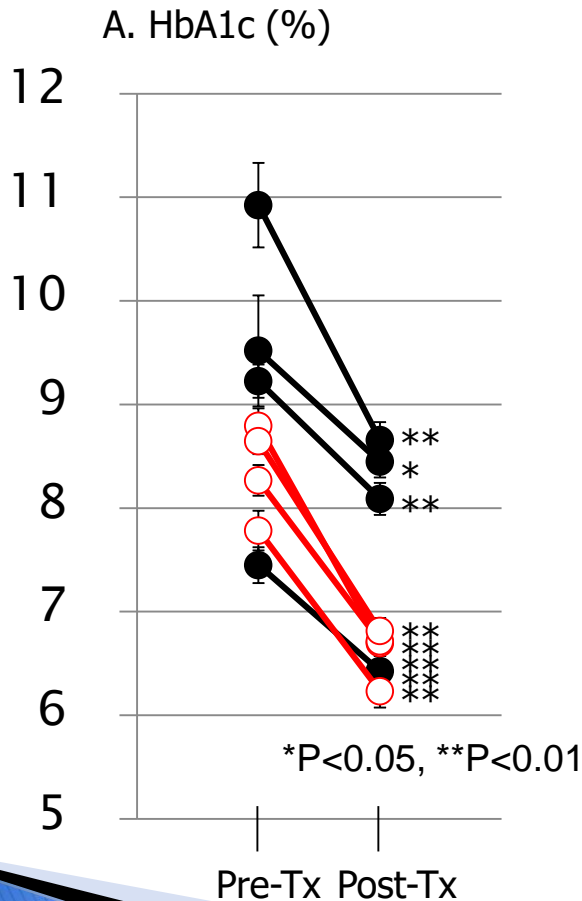
Shinichi Matsumoto MD^{a,*}, Adrian Abalovich MD^b, Carlos Wechsler MD^b,
Shaun Wynyard PhD^c, Robert B. Elliott MD^{c,d}

グループ	N	年齢 (年) (mean ± SE)	1型糖尿病 罹患歴(y) (mean ± SE)	BMI (kg/m ²) (mean ± SE)	移植膵島数 IEQ/kg (1回目) (mean ± SE)	移植膵島数 IEQ/kg (2回目) (mean ± SE)
1	4	30 ± 5	9 ± 2	21 ± 1	5,200 ± 108	5,073 ± 138
2	4	44 ± 7	19 ± 4	27 ± 2	9,034 ± 150	10,064 ± 109

1型糖尿病患者合計8名に免疫抑制剤なしでカプセル化ブタ膵島を移植

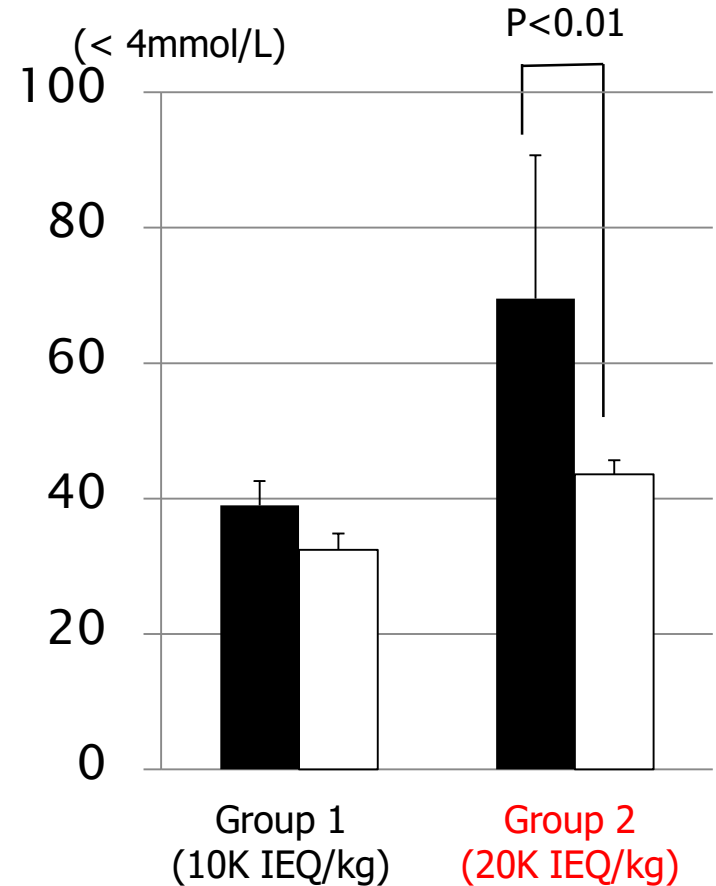
HbA1c および無自覚低血糖数(月間)

● Group 1 (10K IEQ/kg)
○ Group 2 (20K IEQ/kg)

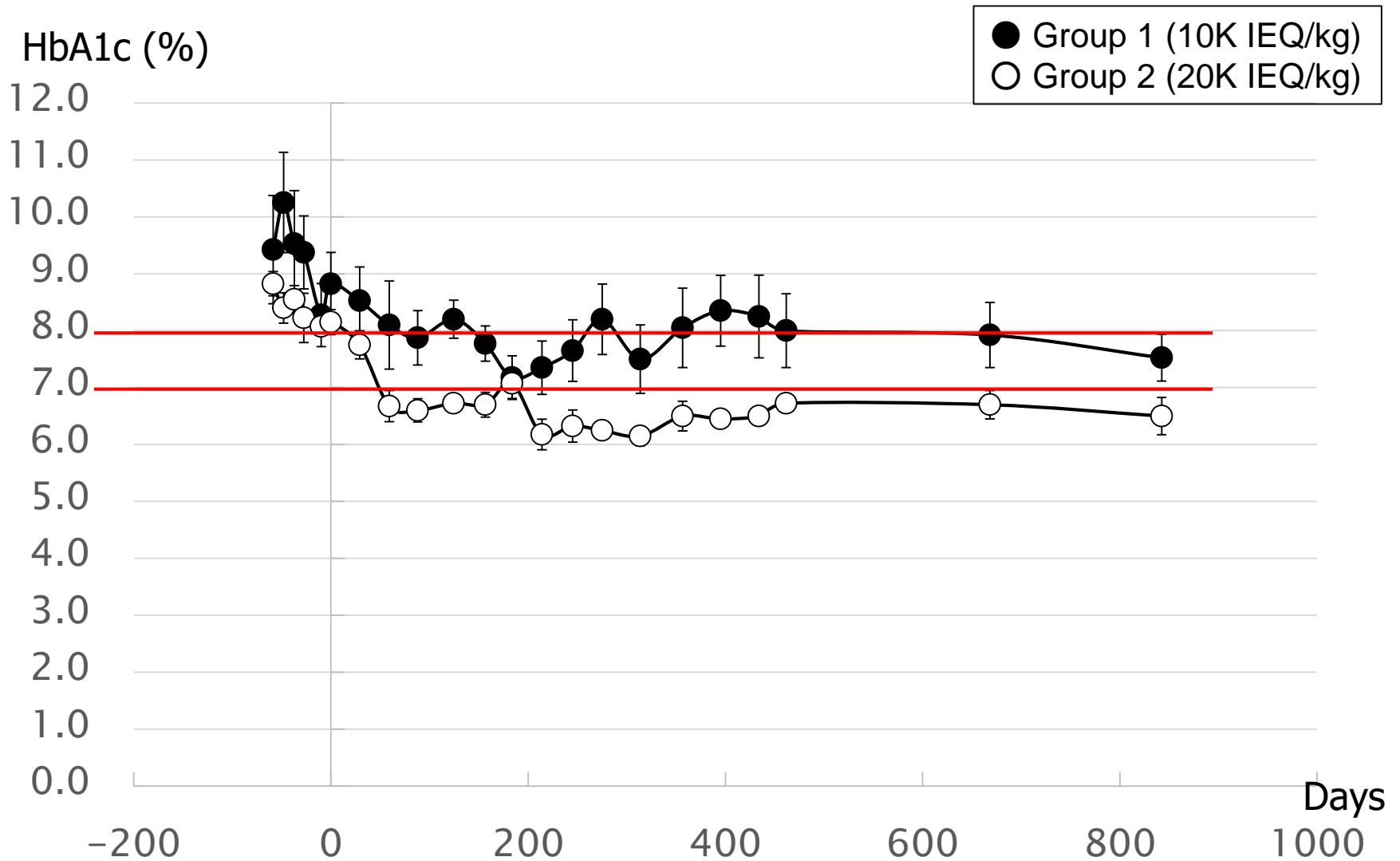


B. Number of unaware hypoglycemia per a month (< 4mmol/L)

■ Pre-Tx
□ Post-Tx

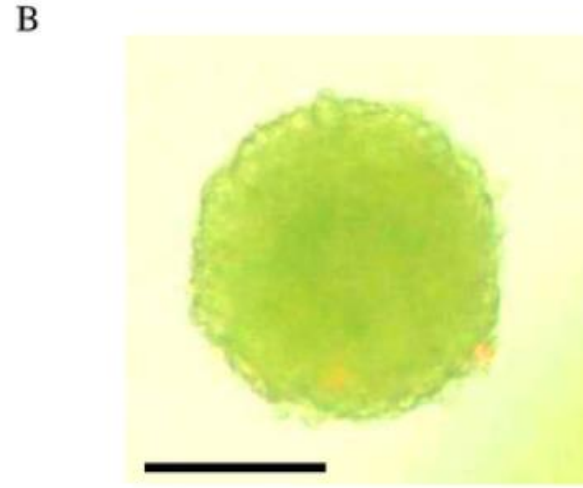
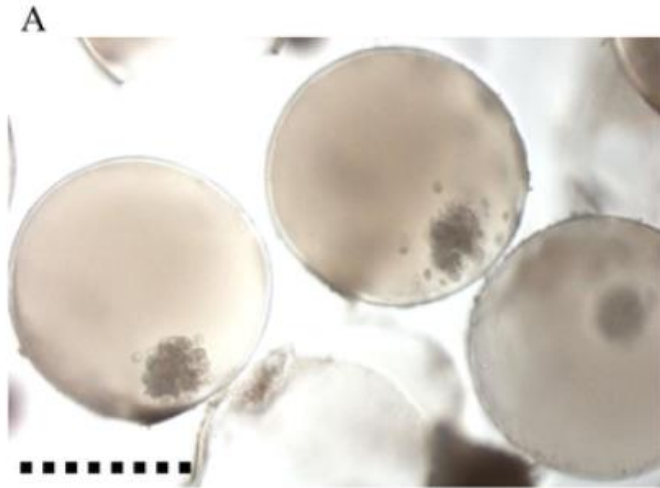


移植後のHbA1cの平均値のタイムコース

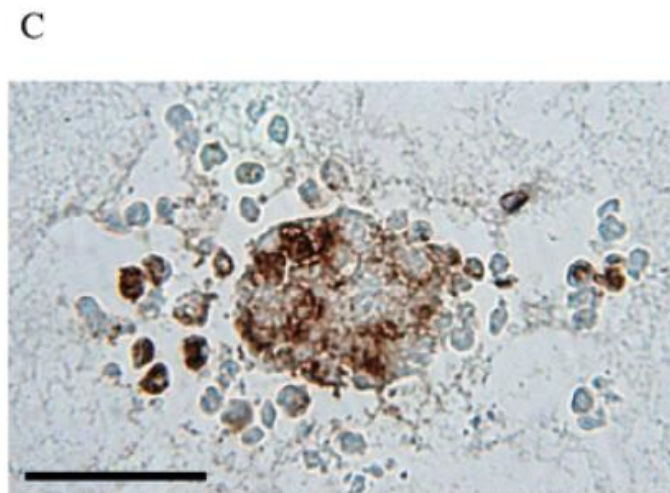


カプセル化ブタ膵島移植

初回移植3か月後、2回目移植時に回収したカプセル化ブタ膵島



AO/PI



インスリン染色



グルカゴン染色

(Matsumoto S et al EBioMedicine 2016)



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

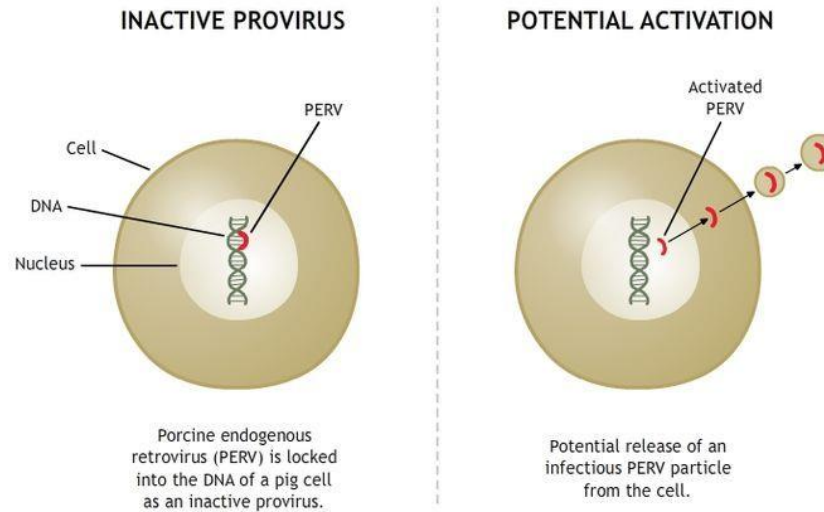
Virus Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/virusres

Research Article

No PERV transmission during a clinical trial of pig islet cell transplantation

Vladimir A. Morozov^a, Shaun Wynyard^b, Shinichi Matsumoto^c, Adrian Abalovich^d, Joachim Denner^{a,*}, Robert Elliott^e



糖尿病治療としての膵島移植の展望

受けられる患者数

適応

◆今までの膵島移植



◆臨床試験中の改良型膵島移植

- ・ 安定した膵島分離
- ・ 1度の移植でのインスリン離脱
- ・ 副作用が少ない免疫抑制剤など



ドナー不足・免疫抑制剤
の問題解消

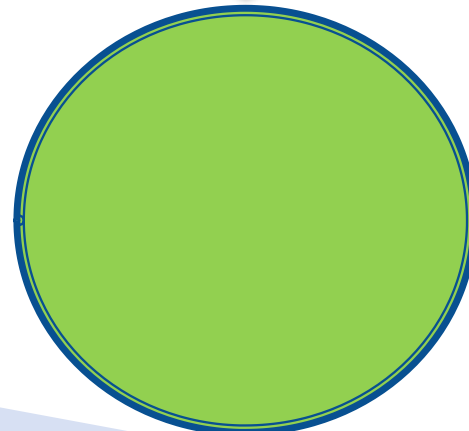
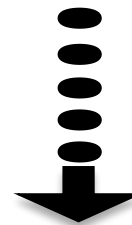
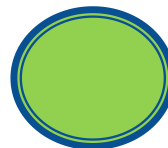
次世代糖尿病治療

◆バイオ人工膵島移植
(カプセル封入した動物膵島)

◆再生医療(iPS細胞・幹細胞など) など



保険適応後



限られた数の
不安定
1型糖尿病

不安定
1型糖尿病

1型糖尿病および
インスリン分泌が
低下するタイプの
2型糖尿病

まとめ

- ・同種膵島移植・自家膵島移植は有望な治療であり、再生医療法のもと臨床試験を実施中。
- ・同種膵島移植はオールジャパン体制で早期の保険診療化を目指している。
- ・ブタ膵島を用いた異種移植(バイオ人工膵島)、iPS細胞由来膵島を用いた再生医療の実現を目指して研究を行っている。