

課題番号 : 24指002

研究課題名 : 次世代糖尿病治療開発プロジェクト

主任研究者名 : 霜田雅之

分担研究者名 : 該当なし

キーワード : 膵島移植、次世代糖尿病治療、1型糖尿病、慢性胰炎

研究成果 : 平成28年度の研究成果

本プロジェクトは、直接糖尿病患者に貢献する次世代医療を確立することが最大目標である。本プロジェクトを重要な核とし、病院を中心とした関係各所との緊密な連携をもって臨床膵島移植を開始する。また、成績改善の研究を行い、その成果を臨床応用する。最終的には再生医療や免疫細胞医療、異種移植を導入し糖尿病に対する先端治療の一大センターを形成し、多数の患者が次世代糖尿病医療の恩恵を受けられることを目指す。臨床膵島移植、再生医療研究、膵島自己免疫のモニタリングと介入、異種移植研究、遺伝子治療研究が柱である。平成28年度の活動を以下に示す。

1. 臨床膵島移植

(1) 不安定1型糖尿病に対する同種膵島移植

膵島移植は低血糖発作を繰り返す不安定1型糖尿病や難治性糖尿病に対して近年臨床応用された治療である。ドナーから提供された膵臓を分離し、膵島のみを患者の門脈に注入する、という低侵襲の細胞点滴療法でありリスクが小さく将来膵島移植に取って代わる治療として期待されている。近年我々はアメリカベイラー大学メディカルセンターにおいてさまざまな改良を加えて1型糖尿病に対し臨床同種膵島移植を実施し、格段に成績を改善することに成功した。このプロトコールを基に当センターでの1型糖尿病に対する膵島同種移植の臨床開始を目指し、これまで基盤整備を行ってきた。すなわち、膵島移植の核心技術である膵島分離のための細胞調整施設(CPC)の整備、各種手順書の作成、人材育成、関係各部門との連携、大動物(ブタ)を用いてのシミュレーション、膵島移植施設認定のための準備を行った。H25年7月に本研究に対し倫理委員会の承認を得た。本研究に対しH25年度厚労科研費を獲得した。さらにH26年3月に日本膵膵島移植研究会から膵島分離・移植認定施設として承認された。また、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基づき、第一種再生医療としての手続きを進め、H27年11月に特定認定再生医療等委員会の承認およびH28年1月に厚生労働大臣承認を得た。H27年7月以降数名のレシピエント登録を行ってきた。そしてH29年1月に、心停止ドナーからの同種膵島移植の第1例目を実施した。

(2) 重症慢性胰炎に対する脾切除+自家膵島移植

重症慢性胰炎に対する治療として時に膵臓摘出術が行われるが、術後患者はインスリン依存の糖尿病となり、その血糖コントロールは難しいことが知られている。そこで近年摘出膵臓から膵島のみ分離して患者に移植する膵島自家移植が行われるようになり、米国ではベイラー大学を含め施設限定で標準治療となっている。我々は当センターでの本治療の臨床試験開始を目指し、本年度は準備を行った。膵島分離については同種とほぼ共通の整備を行い、H25年度に倫理審査委員会の承認を得た。日本では適応が限定されるため、適応患者のリクルートを行っている。また、再生医療法に基づく第三種再生医療として認定再生医療等委員会の手続きを行い、H28年7月に承認を得た。そしてH28年8月に第1例目を実施した。

2. 次世代糖尿病治療に関する研究

膵島自己免疫への介入を目指し、1型糖尿病患者および膵島移植レシピエントのヒト血液サンプルを用いた抗原特異的T細胞の免疫モニタリングに関する研究の準備を行い、うち1型糖尿病患者の研究は

開始した。さらに、膵内非膵島細胞由来インスリン産生細胞の研究（H25年度外部資金獲得）、iPS由来膵島の研究（H25年度～外部資金獲得）、移植膵島の3Dイメージング（H27年度日本学術振興会助成獲得）、数年後のバイオ人工膵島移植導入（H27年度～外部資金獲得）などについて、本年度はそれぞれの研究を実施した。また複数の共同研究を分担研究または協力研究として行っている。

Subject No. : 24 指 002

Title : Project to establish new therapies for diabetes

Researchers : Masayuki Shimoda

Key word : Islet cell transplantation, therapy for diabetes

Abstract :

The aim of our project is to establish clinical programs of pancreatic islet cell transplantation and to conduct the researches to improve the islet transplantation and develop new therapies to cure diabetes. There are several projects as shown below. We have been conducting or preparing for them in this project.

- Allogeneic islet cell transplantation for the treatment of type 1 diabetes
- Autologous islet cell transplantation for the prevention of surgical diabetes after a total pancreatectomy
- Development of regenerative medicine with human induced pluripotent stem cell-derived pancreatic beta cells in semi-permeable capsules
- Xeno-islet cell transplantation using pig islets
- Analysis of islet-specific autoimmunity in islet transplantation and type 1 diabetes
- Regeneration of insulin producing cells from human pancreatic non-islet cell
- A novel in vivo gene delivery method for improvement of islet transplantation and beta cell regeneration
- A new 3D imaging method for analysis of islet graft in the liver by a whole organ transparent technique.

NCGM was approved as an institute for pancreatic islet isolation and transplantation in March 2013. The recipients for both allo and auto islet transplantation clinical trial has been recruited. In 2016, the first case of an autologous islet cell transplantation after a total pancreatectomy was performed. In 2017, the first case of an allogeneic islet cell transplantation for the treatment of type 1 diabetes patient was performed.

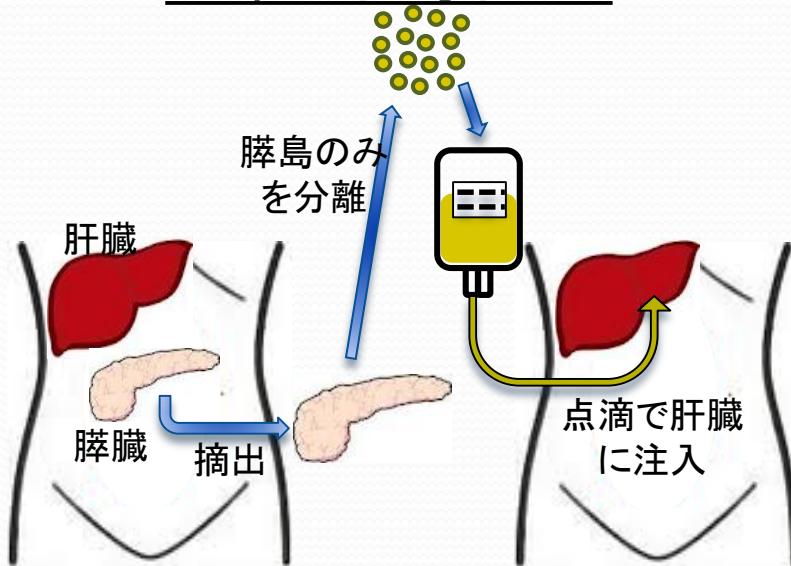
Other researches have been conducted with several grants.

膵島移植プロジェクト

プロジェクトの目的は、膵島移植を中心とした糖尿病に対する新規医療の開発と臨床応用である。

プロジェクトの柱である2種の臨床膵島移植

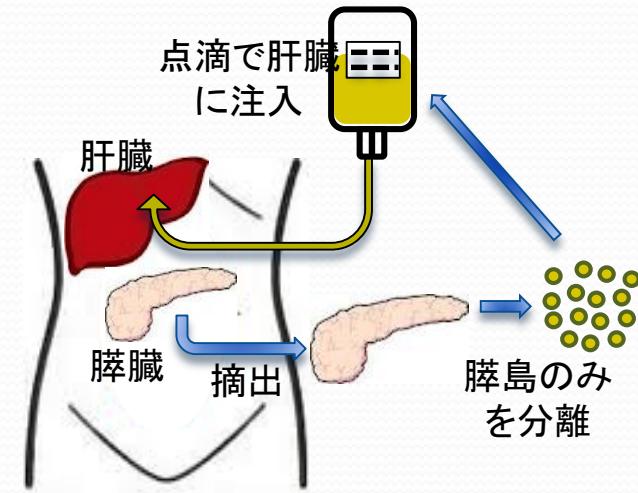
同種膵島移植



ドナー(臓器提供者)

1型糖尿病患者

自家膵島移植



慢性胰炎患者

- H25年度にNCGMが膵島移植分離移植施設として承認された。
- H29年1月に「同種」の第1例目を実施した。
- H28年8月に「自家」の第1例目を実施した。

企業等

国立国際医療研究センター

大学等

細胞調製施設
管理業者

細胞調製施設
(CPC)

CPC管理支援

センター病院

JCRAC
データセンター

大学病院

臨床研究

データ

多施設共同
臨床試験

膵島移植 プロジェクト

大動物
実験施設

膵島分離技術向上・
異種移植研究

動物
実験施設

幹細胞由来
膵β細胞
移植の開発

ヒトiPS由来
膵β細胞の開発
(東京大学と共同)

他の
研究室

企業との
共同研究
(実験動物中央研究所等)

施設認定

症例登録

日本膵・膵島移植
研究会

他施設の
研究所

H27年度

H28年度

H29年度

H30年度

テーマ
膵島移植(自家)

臨床試験準備

臨床試験

先進医療準備

膵島移植(同種)

臨床試験準備

臨床試験

先進医療準備

iPS細胞治療

基礎研究・前臨床試験

First in human試験準備

膵島移植(異種)

基礎研究・前臨床試験

First in human
試験準備

研究発表及び特許取得報告について

課題番号 : 24指002

研究課題名 : 次世代糖尿病治療開発プロジェクト

主任研究者名 : 霜田雅之

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Methods for Microencapsulated Porcine Islet Production.	Shimoda M, Matsumoto S.	Methods Mol Biol.	1479:347-356.	2017
Microencapsulation in Clinical Islet Xenotransplantation.	Shimoda M, Matsumoto S.	Methods Mol Biol.	1479:335-345.	2017

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Development of small non-human primate diabetes model (Common marmoset).	Masayuki Shimoda	Laboratory Animal Research Center Symposium in Samsung Medical Center.	Seoul	2016年8月
Analysis of post-transplant islet by organ transparency and macro three-dimensional image.	Koya Shinohara, Masayuki Shimoda.	26th International Congress of The Transplantation Society	Hongkong, China	August 17-23, 2016
The availability of marmoset diabetes modeling as a transplantation model.	Wenji Yuan, Satsuki Fukuda, Takashi Inoue, Hitoshi Okochi, Erika Sasaki, Masayuki Shimoda.	26th International Congress of The Transplantation Society	Hongkong, China	August 17-23, 2016
iPS細胞を用いた次世代型臍島移植療法の開発	霜田雅之、矢部 茂治、篠原孝 也、元文姫、福 田沙月、渡邊亜 美、渡邊貴一、 篠原満利恵、井 上貴史、伊吹将 人、酒井康行、 竹内昌治、道上 達男、大河内仁 志、佐々木えり か、加藤智久、 宮島篤	第59回日本糖尿病学会年次学術集会	京都市	2016年5月
1型糖尿病に対する臍島移植－現在とこれから	霜田雅之	第11回KOPEM-MDC	東京都	2016年6月
臍島移植の現状と未来について～1型糖尿病と慢性臍炎～	霜田雅之	新宿区医師会再生医療講演会	東京都	2016年11月

研究発表及び特許取得報告について

膵島移植の臨床と未来 一細胞移植による糖尿病治療－	霜田雅之	第2回次世代バイオ・医療技術研究会	東京都	2016年12月
小型鼈長類を用いた糖尿病モデル	霜田雅之	第31回日本糖尿病肥満動物学会	横浜市	2017年2月
膵島移植の現在と未来 一糖尿病に対する次世代細胞移植治療－	霜田雅之	第26回東京インスリン分泌研究会	東京都	2017年2月
異種膵島移植の進歩	霜田雅之	日本異種移植研究会（教育講演）	京都市	2017年2月
ミニブタからの膵島分離40例の検討	霜田雅之	日本異種移植研究会	京都市	2017年2月
浮遊培養系によるヒトiPS細胞由来膵β細胞の分化誘導	矢部茂治、福田沙月、霜田雅之、大河内仁志	日本再生医療学会	仙台市	2017年3月
iPS細胞を用いた次世代型膵島移植療法の開発	宮島篤、酒井康行、竹内昌治、興津輝、道上達男、霜田雅之、大河内仁志、佐々木えりか、中谷勝	日本再生医療学会	仙台市	2017年3月
1型糖尿病の各病型間におけるGAD65特異的CD4陽性T細胞反応の比較	中條大輔、川邊秋津、高橋信行、辻本哲郎、堤千春、長谷田文孝、今川彰久、花房俊昭、八木邦公、霜田雅之、植木浩二郎、梶尾裕	第14回1型糖尿病研究会	鳴門	2016年11月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
「1型糖尿病」根治 ふるさと納税が後押し	霜田雅之	佐賀新聞		4-6-2016
「1型糖尿病」根治 ふるさと納税が後押し	霜田雅之	NHK佐賀版		4-8-2016
動物から人 移植容認へ	霜田雅之	朝日新聞		4-10-2016
動物の細胞をヒトに移植 「異種移植」認める	霜田雅之	日本テレビ ミヤネ屋		4-12-2016
コラム	霜田雅之	朝日小学生新聞		5-19-2016
ブタ細胞、ヒトへ移植解禁…感染予防指針を改定	霜田雅之	読売新聞		5-23-2016

研究発表及び特許取得報告について

ブタから人へ移植容認 厚労省研究班が指針改定、糖尿病治療に	霜田雅之	日本経済新聞電子版		5-20-2016
ブタからヒトへの「異種移植」 国内初の実施容認へ	霜田雅之	テレビ朝日		5-27-2016
「ブタ→人」移植可能に 膵臓の細胞を糖尿病患者に	霜田雅之	テレビ朝日		5-28-2016
第1特集・「世界を変えるiPS」	宮島篤	週刊ダイヤモンド		6月11日号
ブタから人に細胞移植容認 厚労省	霜田雅之	朝日新聞		5-28-2016
ブタの膵臓細胞ヒトに移植するの?	霜田雅之	朝日新聞		6-29-2016
異種膵島移植でドナー不足を解消	霜田雅之	日経メディカル		10月特集号掲載 10月19日online掲載
「糖尿病（膵臓）」	宮島篤	TBS健康カプセル！ ゲンキの時間 #2 33 「糖尿病（膵臓）」		10-1-2016
異種移植の研究開発最前線	霜田雅之	日経バイオテク		3-29-2017online, 3-27-2017紙媒体
1型糖尿病研究に「ふるさと納税」で寄付	霜田雅之	西日本新聞		3-14-2017
「異種移植」の糖尿病治療施設、佐賀県ふるさと納税で助成	霜田雅之	佐賀新聞		3-15-2017
古くて新しい膵臓の話	中條大輔	奈良糖尿病デー2016		11-20-2017

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこ