

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、慢性膵炎
研究成果 : 平成26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26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臓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、前年度に引き続き本年度は基盤整備を行った。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年度外部資金を獲得した。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いた手続きを進めている。さらに、H26年度より臨床試験の被験者登録を開始した。

(2) 重症慢性膵炎に対する膵切除+自家膵島移植

重症慢性膵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。

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年度外部資金獲得)、数年後のバイオ人工膵島移植導入について、本年度はそれぞれの研究を実施した。

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 pancreatic islet cell transplantation programs 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
- 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.

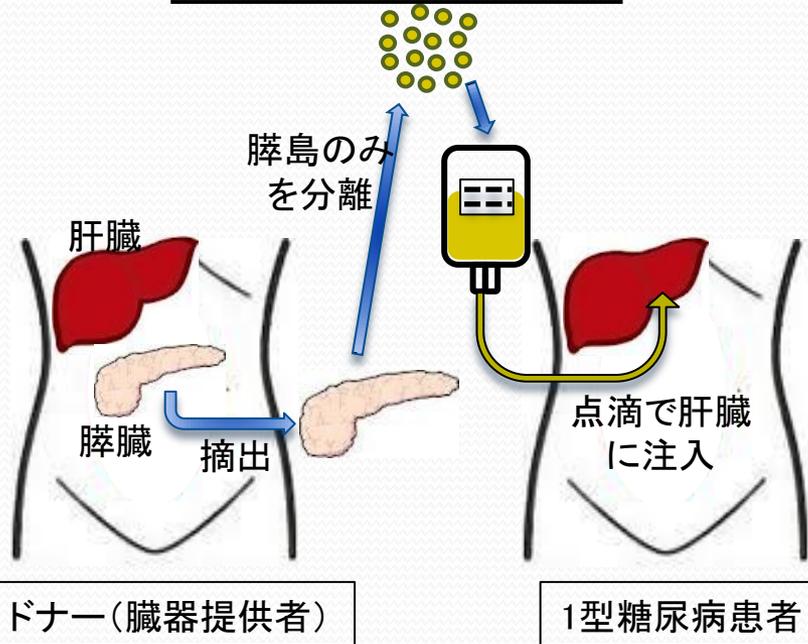
NCGM was approved as an institute for pancreatic islet isolation and transplantation in March 2013. The recipients for both allo and auto islet transplantation clinical trial has been recruiting.

膵島移植プロジェクト

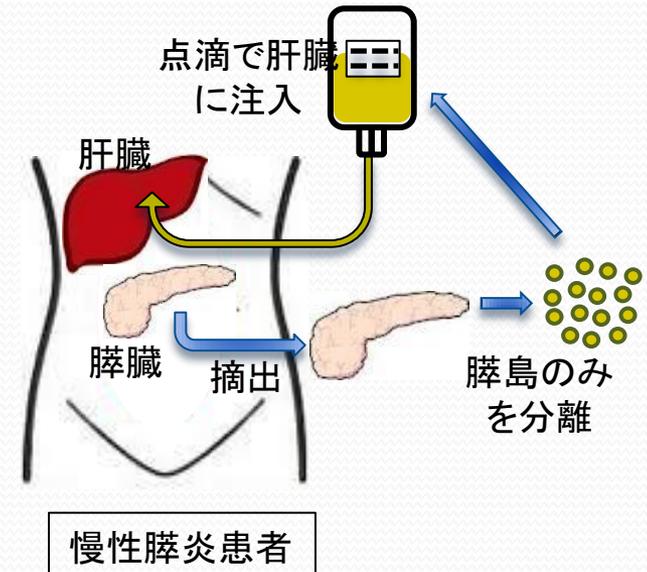
プロジェクトの目的は、膵島移植を中心とした糖尿病に対する新規医療の開発と臨床応用である。

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



自家膵島移植

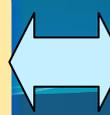


- H25年度にNCGMが膵島移植分離移植施設として承認された。
- H26年11月施行の再生医療等安全確保法への対応手続中。
- H26年度に1型糖尿病の臨床試験被験者登録を開始した。

企業等

国立国際医療研究センター

大学等



センター病院

JCRAC
データセンター

大学病院

細胞調製施設
(CPC)

臨床研究

データ

多施設共同
臨床試験

細胞調製施設
管理業者

CPC管理支援

膵島移植
プロジェクト

施設認定

日本膵・膵島移植
研究会

症例登録

大動物
実験施設

膵島分離技術向上・
異種移植研究

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)

他施設の
研究所

企業との
共同研究
(実験動物中央研究所等)

動物
実験施設

他の
研究室

H26年度

H27年度

H28年度

H29年度

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

テーマ

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
Elevation of high-mobility group box 1 after clinical autologous islet transplantation and its inverse correlation with outcomes.	Itoh T, Iwahashi S, Kanak MA, Shimoda M, Takita M, Chujo D, Tamura Y, Rahman AM, Chung WY, Onaca N, Coates PT, Dennison AR, Naziruddin B, Levy MF, Matsumoto S.	Cell Transplant.	Vol. 23	2014年
Improving allogeneic islet transplantation by suppressing Th17 and enhancing Treg with histone deacetylase inhibitors.	Sugimoto K, Itoh T, Takita M, Shimoda M, Chujo D, SoRelle JA, Naziruddin B, Levy MF, Shimada M, Matsumoto S.	Transpl Int.	Vol. 27	2014年
A New Method for Generating Insulin-Secreting Cells from Human Pancreatic Epithelial Cells After Islet Isolation Transformed by NeuroD1.	Shimoda M, Chen S, Noguchi H, Takita M, Sugimoto K, Itoh T, Chujo D, Iwahashi S, Naziruddin B, Levy MF, Matsumoto S, Grayburn PA.	Hum Gene Ther Methods.	Vol. 25	2014年
Insulin administration may trigger type 1 diabetes in Japanese type 2 diabetes patients with type 1 diabetes high-risk HLA class II and the insulin gene VNTR genotype.	Nishida W, Nagata M, Imagawa A, Hanafusa T, Ohashi J, Takahashi K, Suehiro T, Yamada Y, Chujo D, Kawasaki E, Kawamura R, Onuma H, Osawa H, Makino H.	J Clin Endocrinol Metab.	Vol. 99	2014年
Pancreatic Ductal Perfusion at Organ Procurement Enhances Islet Yield in Human Islet Isolation.	Takita M, Itoh T, Shimoda M, Kanak MA, Shahbazov R, Kunnathodi F, Lawrence MC, Naziruddin B, Levy MF.	Pancreas	Vol. 43	2014年
Questionnaire Survey of Patients with Type-1 Diabetes Mellitus and Their Family Members on the Acceptance of Newly Emerging Therapies.	Shimoda M, Matsumoto S.	Journal of Diabetes & Metabolism	Vol. 5	2014年

研究発表及び特許取得報告について

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
私の1型糖尿病根治計画－膵島以外の膵臓細胞からのインスリン産生細胞作成－	霜田雅之	日本IDDMネットワークシンポジウム2014 in 東京	東京	2014年5月
マーマセット糖尿病モデル作製	元文姫・福田沙月・中條大輔・大河内仁志・霜田雅之	NCC-NCGMリトリート	常総セミナーハウス	2014年8月
膵島移植と次世代糖尿病再生移植治療	霜田雅之	アステラス製薬講演会	筑波研究センター	2014年9月
膵島移植について －不安定1型糖尿病に対する同種膵島移植－	霜田雅之	東日本組織移植ネットワーク講演会	NCGM	2014年10月
成人1型糖尿病におけるIGRP特異的CD4陽性T細胞の重要性	中條大輔・川邊秋津・霜田雅之・梶尾裕・八木邦公・山岸正和・Gerald T. Nepom・上野英樹	第12回1型糖尿病研究会	兵庫県姫路市	2014年11月
1型糖尿病に対する膵島移植 現在とこれから	霜田雅之	第4回 関東小児糖尿病フォーラム	千代田区、東京都	2014年11月
膵島移植の現状と展望	中條大輔	Scientific Exchange Meeting	長野県松本市	2014年12月
膵島移植について	霜田雅之	第31回糖尿病セミナー	神奈川県横浜市	2015年2月
1型糖尿病に対する膵島移植 - 現在と未来 -	霜田雅之	春の特別講演会	神奈川県横浜市	2015年3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
該当なし				

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と。