

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27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27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臓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)を用いたシミュレーション、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臓分離・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。さらに、H27年7月以降数名のレシピエント登録を行っている。

### (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。膵臓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JST助成→H27年度よりAMEDに移管)、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) 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.

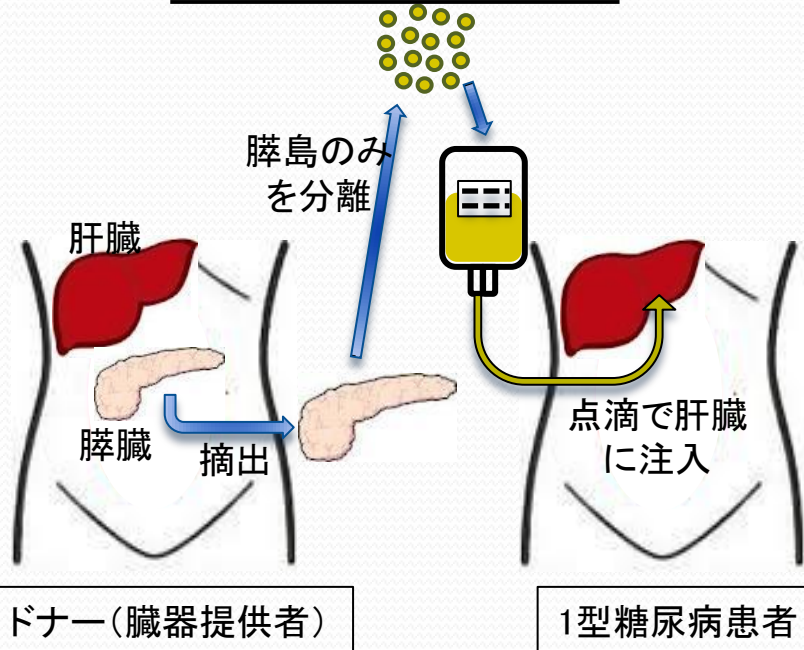
NCGM was approved as an institute for pancreatic islet isolation and transplantation in March 2013. The recipients for both allo and auto islet transplantation clinical trial has been recruited. Other researches have been conducted with several grants.

# 膵島移植プロジェクト

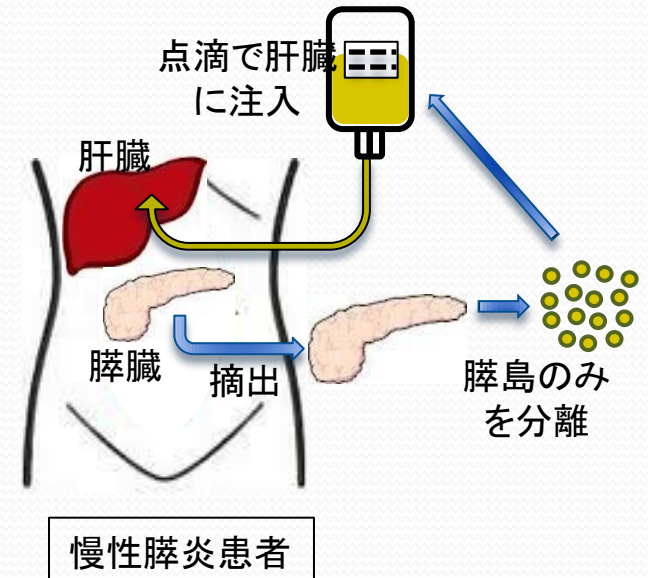
プロジェクトの目的は、膵島移植を中心とした糖尿病に対する新規医療の開発と臨床応用である。

## 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



### 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。
- H28年1月に「同種」の厚生労働大臣の承認を得た。
- H27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

H27年度

H28年度

H29年度

H30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
Ultrasound-Targeted Microbubble Destruction (UTMD): Towards a new strategy for diabetes treatment?	Mozafari M, <u>Shimoda M</u> , Urbanska AM, Laurent S.	Drug Discovery Today	2015 Nov 29.	2015年
Adult-onset Type 1 Diabetes Patients Display Decreased IGRP-specific Tr1 cells in blood.	<u>Chujo D</u> , Nguyen TS, Foucat E, Blankenship D, Banchereau J, Nepom GT, Chaussabel D, Ueno H.	Clinical Immunology	Vol. 161	2015年

### 学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Establishment of diabetes modeling in common marmoset.	Wenji Yuan, Satsuki Fukuda, Takashi Inoue, Daisuke Chujo, Hitoshi Okochi, Erika Sasaki, Masayuki Shimoda.	The 2015 American Transplant Congress.	Philadelphia, USA	2015年5月
High quality porcine islets can be isolated from middle-aged miniature pigs	Masayuki Shimoda, Daisuke Chujo, Wenji Yuan, Toshiaki Kurokawa, Tsuyoshi Kayo, Shinichi Matsumoto.	IPITA-IXA-CTS 2015 Joint Congress	Melbourne, Australia	2015年11月
3D imaging model for islet grafts in the transparent liver by whole-organ clearing method.	Masayuki Shimoda, Koya Shinohara, Wenji Yuan, Shinichi Matsumoto	IPITA-IXA-CTS 2015 Joint Congress	Melbourne, Australia	2015年11月
Islet Transplantation for Type 1 Diabetes.	Masayuki Shimoda	BIT's 4th Annual World Congress of Diabetes	Kaohsiung Exhibition Center, Taiwan	2015年11月

研究発表及び特許取得報告について

IGRP-Specific CD4+ T Cell Response Is Distinct between Adult-onset and Juvenile-onset Type 1 Diabetes	Daisuke Chujo, Thien-Son Nguyen, Emile Foucat, Jacques Banchereau, Hiroshi Kajio, Masayuki Shimoda, Kunimasa Yagi, Masakazu Yamagishi, Gerald T. Nepom, Damien Chaussabel, Hideki Ueno.	75th ADA Scientific Sessions	Boston, MA, USA	2015年6月
1型糖尿病に対する膵島移植ー現在とこれからー	霜田雅之	国立国際医療研究センター市民公開講座	NCGM	2015年6月
膵島移植の現状と展望	霜田雅之	第8回東京糖尿病フォーラム	東京都	2015年4月
成人発症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、浅香裕之、大畠梓、島 裕幹、森由紀子、岡崎智子、霜田雅之、梶尾 裕、山岸正和、八木邦公、上野英樹	第58回日本糖尿病学会年次学術集会	山口県	2015年5月
1型糖尿病を知ろうーその原因と新しい治療の可能性ー	中條大輔	第3回糖尿病週間・世界糖尿病デー/市民公開講座	東京都	2015年11月
日本人1型糖尿病の発症様式別における膵島特異的細胞性免疫解析の試み	中條大輔、川邊秋津、高橋信行、辻本哲郎、八木邦公、霜田雅之、梶尾 裕	第13回1型糖尿病研究	東京都	2015年11月
糖尿病治療Update	中條大輔	Suginami Primary Care Conference	東京都	2015年10月
糖尿病の先進的医療におけるGLP-1受容体作動薬の可能性	中條大輔	糖尿病治療講演会	東京都	2015年9月
糖尿病治療の現在と今後の可能性	中條大輔	Meet The Expertー糖尿病編ー	東京都	2015年8月
1型糖尿病に対する次世代医療への取り組み	中條大輔	第10回甲府糖尿病懇話会	山梨県	2015年7月
1型糖尿病治療のこれから	中條大輔	東京内科医会第199回臨床研究会	東京都	2015年6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				

## 研究発表及び特許取得報告について

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。