

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29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実施する。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29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、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。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。現在も臨床試験実施中である。

(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、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。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。H29年度末までに3例を実施し、研究継続中である。

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を開始し実施している。さらに、膵内非膵島細胞由来インスリン産生細胞の研究、iPS由来膵島の研究(H25

年度～外部資金獲得中)、移植臓島の3Dイメージング(H27年度～外部資金獲得中)、ブタ臓島を用いるバイオ人工臓島移植研究(H27年度～外部資金獲得中)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-endocrine cells
- 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.

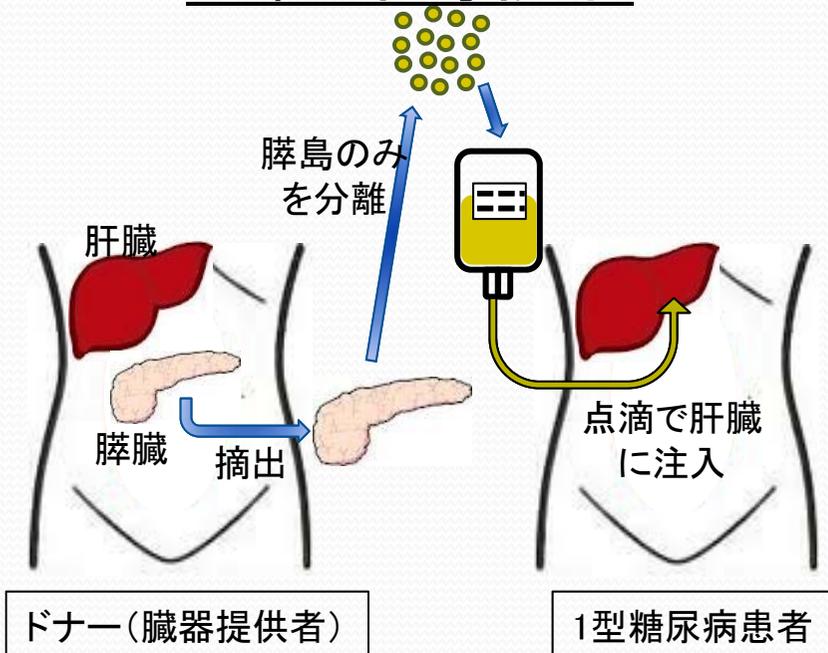
NCGM was approved as an institute for pancreatic islet isolation and transplantation in March 2013. The recipients for both allo and auto islet transplantation clinical trial has been recruited. In 2016, the first case of an autologous islet cell transplantation after a total pancreatectomy was performed.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

膵島移植プロジェクト

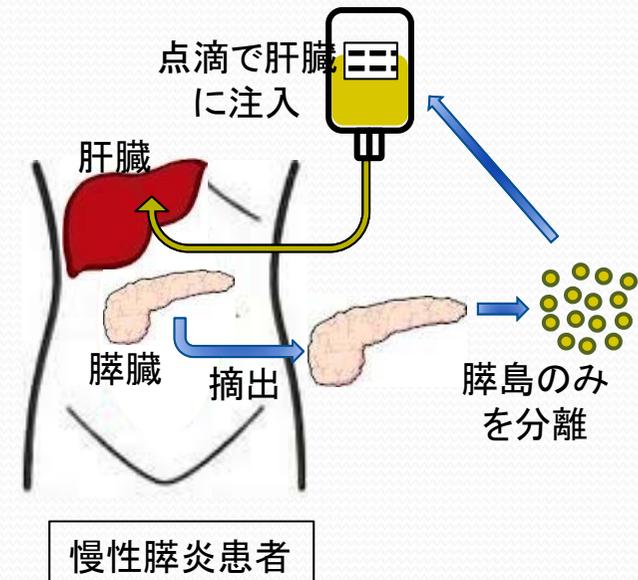
プロジェクトの目的は、膵島移植を中心とした糖尿病に対する新規医療の開発と臨床応用である。

プロジェクトの柱である2種の臨床膵島移植

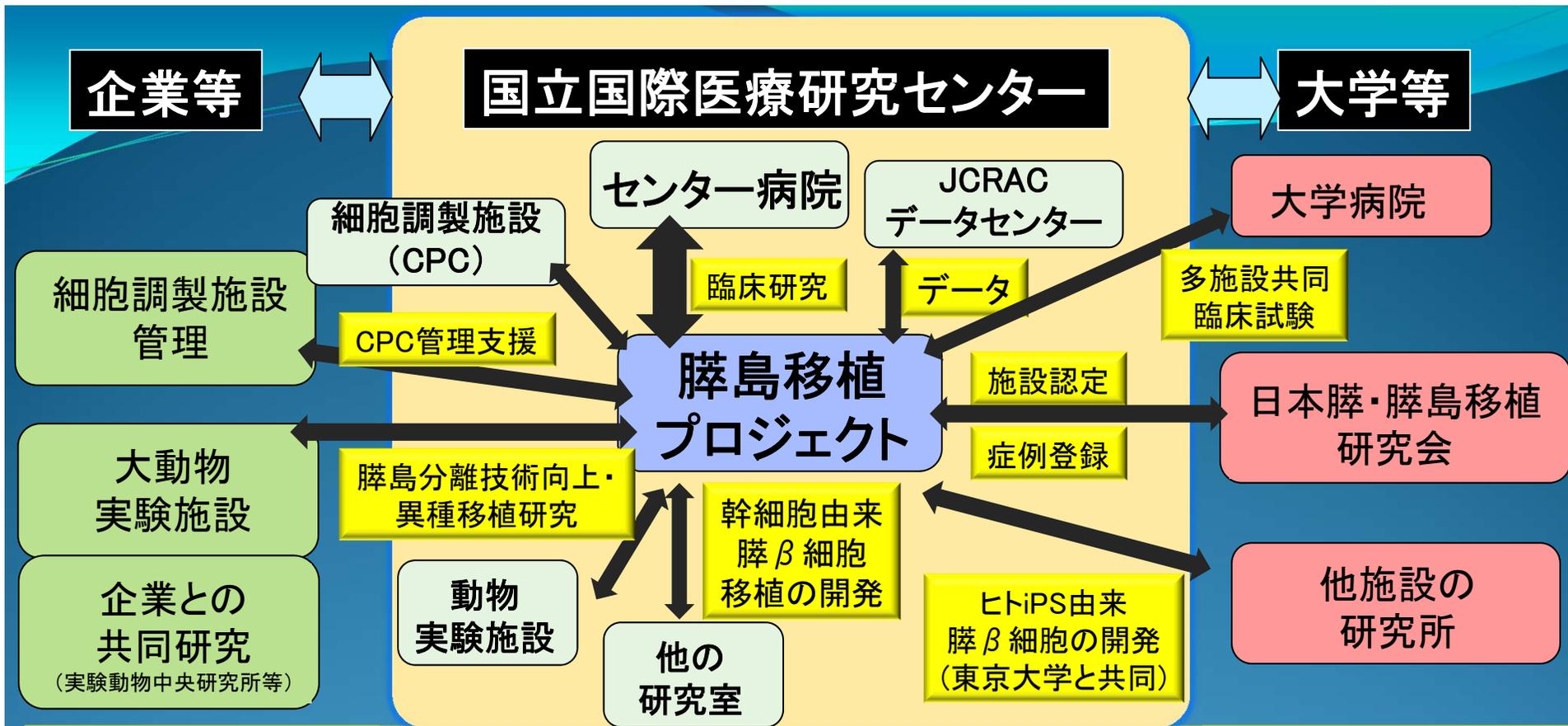
同種膵島移植



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。
- H29年1月に「同種」の第1例目を実施した。
- H29年度までに「自家」を3例実施した。



	H28年度	H29年度	H30年度	H31年度	
主な研究テーマ	膵島移植(自家)	臨床試験		先進医療準備	
	膵島移植(同種)	臨床試験		先進医療	
	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
PHLDA3 Deficiency Improves Islets Engraftment through the Suppression of Hypoxic Damage.	Naoaki Sakata, Yohko Yamaguchi, Akane Sada, Masayuki Shimoda, Gumpei Yoshimatsu, Michiaki Unno, Shoichiro Sumi, Rieko Ohki.	Plos One	2017 Nov 9;12(11):e0187927.	2017
Insulinoma Presenting with Reactive Hypoglycemia: Evaluating the Effect of Tumor Resection via Continuous Glucose Monitoring.	Kikuchi T, Chujo D, Takahashi K, Takahashi N, Tanno Y, Tonoike M, Ihana N, Tsujimoto T, Tanabe A, Kajio H.	Intern Med.	2017 Nov 15;56(22):3067-3071.	2017
Thioacetamide-induced hepatic fibrosis in the common marmoset.	Inoue T, Ishizaka Y, Sasaki E, Lu J, Mineshige T, Yanase M, Sasaki E, Shimoda M.	Exp Anim.	2018 Feb 21. [Epub ahead of print]	2018
High frequency of type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Japanese subjects with the angiopoietin-like protein 8 R59W variant.	Liu J, Yagi K, Nohara A, Chujo D, Ohbatake A, Fujimoto A, Miyamoto Y, Kobayashi J, Yamagishi M.	J Clin Lipidol.	2018 Mar - Apr;12(2):331-337	2018

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Analysis of changes in pancreatic islets after transplantation in the liver by organ transparency and macro 3D imaging.	Koya Shinohara, Masayuki Shimoda.	16th International Congress of International Pancreas and Islet Transplant Association	Oxford, UK	June 20-23, 2017
Hydrogel encapsulated porcine islet transplantation restored diabetes for immune normal mice.	W. Yuan, K. Taniwaki, T. Kurokawa, F. Inagaki, M. Shimoda	16th International Congress of International Pancreas and Islet Transplant Association	Oxford, UK	June 20-23, 2017
バイオ人工膵島	霜田雅之	日本IDDMネットワークネットサイエンスフォーラム	大阪市	2017年4月

研究発表及び特許取得報告について

日本人1型糖尿病の成因、診断、病態、治療に関する調査研究委員会 日本人1型糖尿病の包括的データベースの構築と臨床研究への展開 (TIDE-J) (第5報)	梶尾 裕、中條大輔、安田和基、霜田雅之、春日雅人、今川彰久、岩橋博見、池上博司、大澤春彦、阿比留教生、島田 朗、長澤 幹、金重勝博、及川洋一、安田尚史、粟田卓也、川崎英二、高橋和真、福井智康、小林哲郎、花房俊昭	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋市	2017年5月
遺伝性慢性膵炎に対する膵全摘術後に自家膵島移植を実施した1例	中條大輔、高橋信行、丸山浩司、上野圭佑、仲村朋香、川邊秋津、黒川敏昭、枝元良広、日野原千速、徳原 真、梶尾裕、植木浩二郎、霜田雅之	第60回日本糖尿病学会年次学術集会	名古屋市	2017年5月
コモンマームセットにおけるチオアセトアミド投与による肝線維症誘導	佐々木絵美、呂軍、霜田雅之、井上貴史、峰重隆幸、柳瀬幹雄、石坂幸人、佐々木えりか	第64回実験動物学会	福島県郡山市	2017年5月
A novel beta cell replacement therapy with human iPS cells.	Masayuki Shimoda, Shigeharu G. Yabe, Koya Shinohara, Wenji Yuan, Satsuki Fukuda, Ami Watanabe, Fumisato Ozawa, Marie Shinohara, Takashi Inoue, Masato Ibuki, Yasuyuki Sakai, Shoji Takeuchi, Tatsuo Michiue, Hitoshi Okochi, Erika Sasaki, Masaru Nakatani and Atsushi Miyajima	Kyoto Diabetes Mini-Symposium	京都市	2017年6月
Generation of the human iPS cells-derived pancreatic beta cells (iPS-beta) by 3D spinner culture	Shigeharu G. Yabe, Satsuki Fukuda, Masayuki Shimoda, Hitoshi Okochi	Kyoto Diabetes Mini-Symposium	京都市	2017年6月
Distinct Phenotypes of GAD65-specific CD4+ T Cells among the Three Subtypes of Type 1 Diabetes in Japan	Chujo D, Kawabe A, Takahashi N, Tsujimoto T, Tsutsumi C, Haseda F, Imagawa A, Hanafusa T, Yagi K, Shimoda M, Ueki K, Kajio H	The 77th American Diabetes Association Scientific Sessions	San Diego, USA	2017年6月
当院で施行した慢性膵炎に対する膵全摘、自家膵島移植	黒川敏昭、霜田雅之、三原史規、川邊秋津、中條大輔、梶尾裕、日野原千速、徳原 真、枝元良広、國土典弘	第53回日本移植学会総会	旭川市	2017年9月

研究発表及び特許取得報告について

慢性膵炎に対する膵全摘+自家膵島移植術の検討	霜田雅之、黒川敏昭、高橋信行、川邊秋津、中條大輔、梶尾裕、忌部航、柳瀬幹雄、日野原千速、徳原真、枝元良広、國土典弘	第53回日本移植学会総会	旭川市	2017年9月
異種膵島移植の最前線	霜田雅之	第5回日本先進医工学ブタ研究会	静岡県三島市	2017年10月
自家膵島移植2例における人工膵臓を用いた膵島注入時の血糖管理	高橋信行、中條大輔、川邊秋津、霜田雅之、高野太輔、深谷隆史、黒川敏昭、枝元良広、植木浩二郎、梶尾裕	第17回日本先進糖尿病治療研究会	新潟市	2017年10月
心停止ドナー膵を用いた同種膵島移植を実施した1型糖尿病の1例	中條大輔、川邊秋津、高橋信行、黒川敏昭、枝元良広、田嶋強、梶尾裕、植木浩二郎、霜田雅之	第15回1型糖尿病研究会	盛岡市	2017年11月
バイオ人工膵島の進歩	霜田雅之	第15回1型糖尿病研究会	盛岡市	2017年11月
膵島移植という治療があります-今とこれから-	霜田雅之	第2回 福井県1型の会 (1型糖尿病療養セミナー)	福井市	2017年11月
膵島移植の現状と未来について ~1型糖尿病と慢性膵炎~	霜田雅之	再生医療講演会2017	東京都	2017年11月
慢性膵炎・膵疾患に対する新しい治療-膵切除+自己膵島細胞移植について-	霜田雅之	子どものすい臓疾患-膵の会-交流会	東京都	2017年12月
コモンマーモセットにおける膵切除・ストレプトゾトシン投与による糖尿病モデル作製と病態評価	佐々木絵美、元文姫、福田沙月、井上貴史、佐々木えりか、霜田雅之	第7回マーモセット研究会	京都市	2018年1月
ブタ膵島を原料とする動物細胞加工製品の開発の現状と展望	霜田雅之	第18回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム	東京都港区	2018年2月
in vivoにおけるVenus発現β細胞の増加の検討	菅原泉、霜田雅之	第17回日本再生医療学会総会	横浜市	2018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
1型糖尿病根治に向けた取り組み	霜田雅之	トラストバンク	Web	2017年6月26日
ブタから人工すい臓細胞 国際医療研究センターなど	霜田雅之	日本経済新聞		2017年8月4日
人工膵臓で糖尿病に勝つ	霜田雅之	日経産業新聞		2018年1月9日
臓器移植用ブタ作製	霜田雅之	読売新聞		2018年3月5日

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。