



世界を股に夢を追いかけて

～すべては膵島移植実現のために～

医師のキャリアパスを考える医学生の会
第13回勉強会

ベイラー研究所

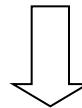
ディレクター 松本慎一

自己紹介

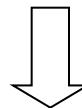
- 1981年 大阪府立生野高等学校卒業
- 1982年 神戸大学医学部入学
- 1988年 神戸大学病院第一外科入局
- 1992年 神戸大学大学院外科学第一入学
二層法膵臓保存の研究
- 1997年 ミネソタ大学外科留学
膵島移植の研究開始
二層法の膵臓移植前の臨床応用
- 1999年 ワシントン大学移植外科（シアトル）
二層法の膵島移植前の臨床応用
米国北西部での膵島移植一例目実施
- 2002年 京都大学臓器移植医療部
日本で初めての同種膵島移植実施 (2004)
世界で初めて生体膵島移植成功 (2005)
- 2006年 藤田保健衛生大学消化器第二外科
- 2007年 ベイラー研究所／ベイラー大学病院
テキサスで膵島移植開始

膵島移植プロジェクト —日本で膵島移植をはじめるために必要なこと—

脳死ドナーの不足

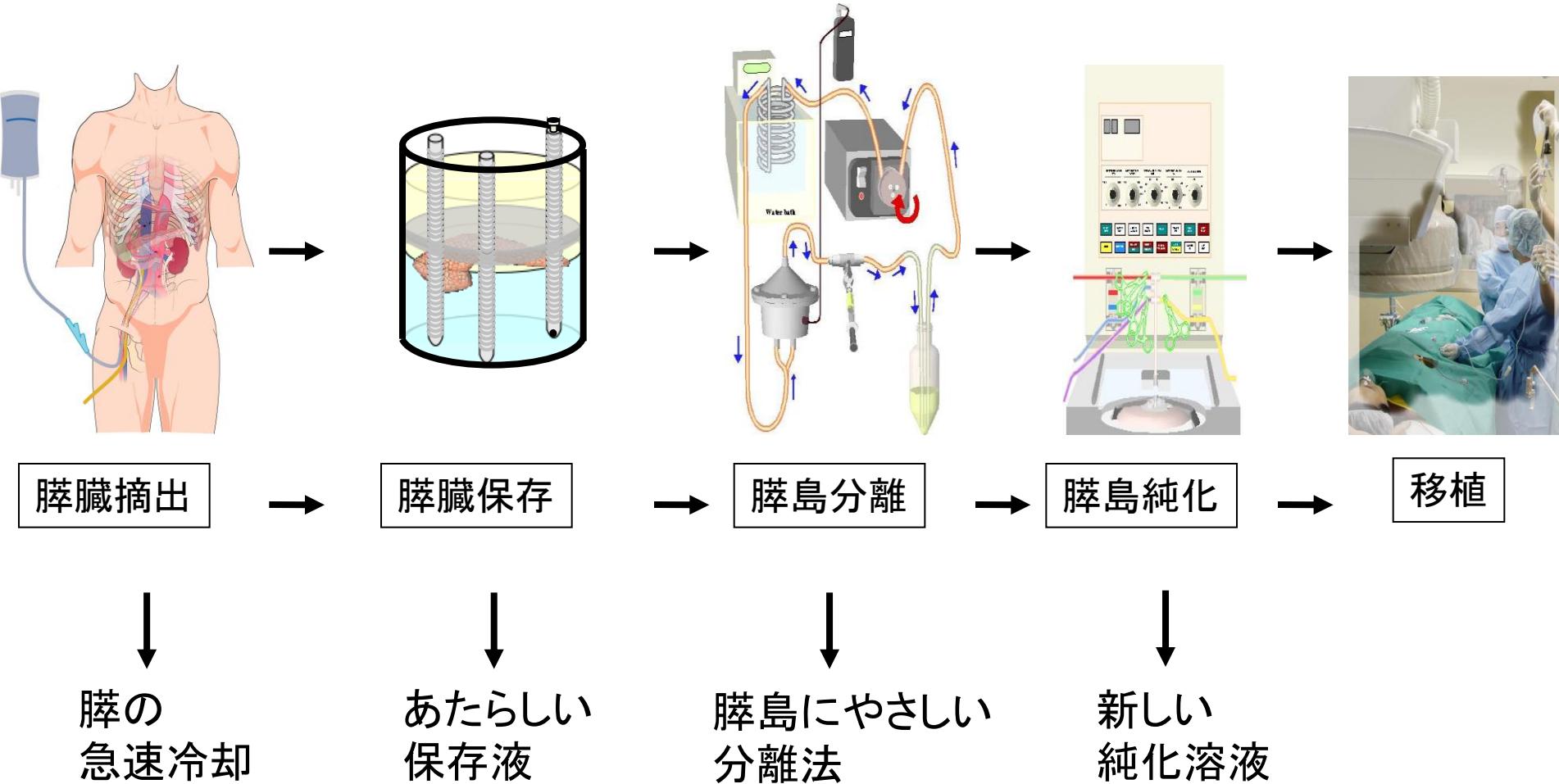


心停止ドナーの利用



膵島分離技術の革新が必要

心停止ドナー膵島移植にむけての技術開発



M-Kyoto Solution (ミラクル-キヨウト溶液)

キヨウトソリューション（大塚製薬工場）

トレハロースを含む保存液。

コラゲナーゼをほとんど阻害しない。

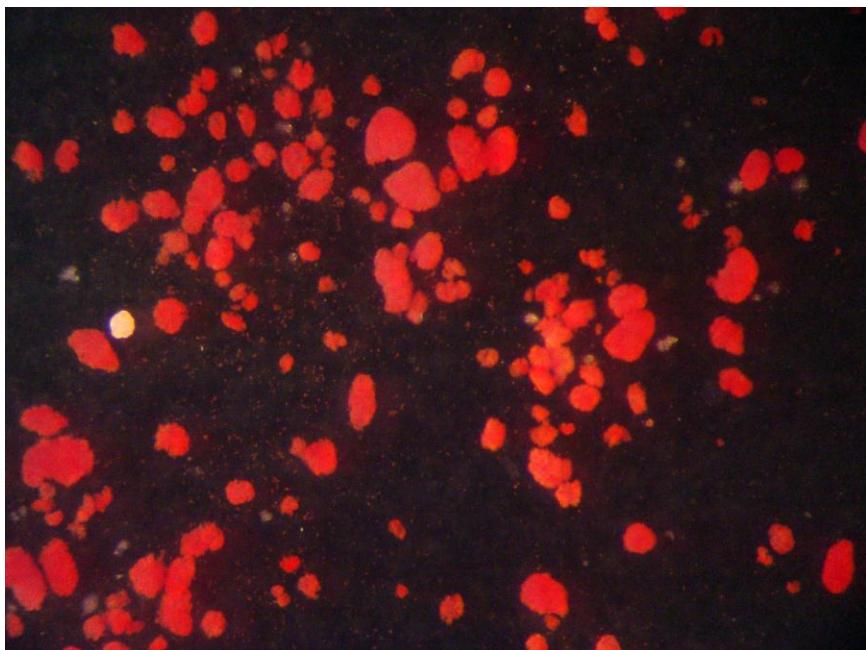
カリウム濃度が低い。

粘度が低い。

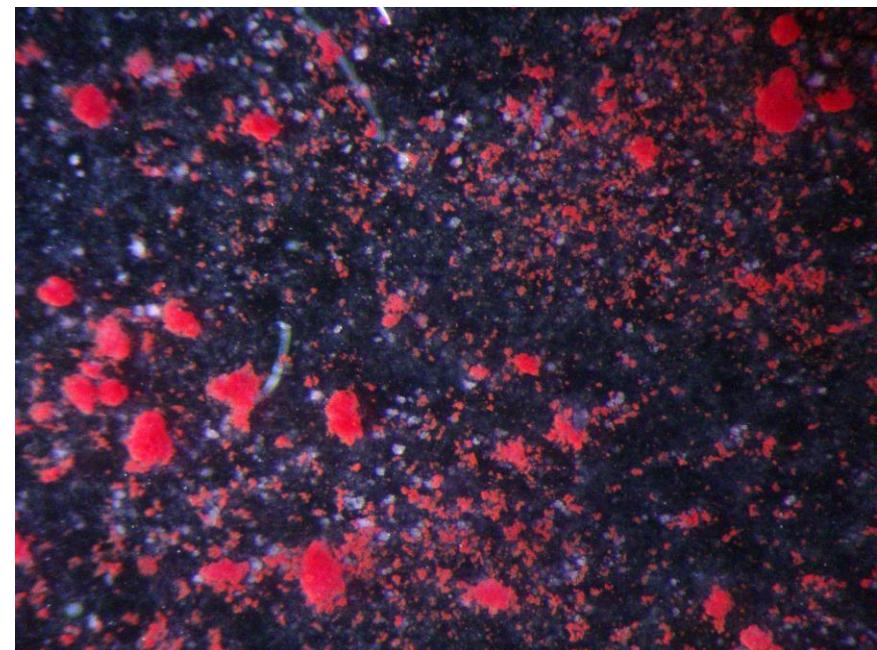
臍島分離に用いるのに最適な溶液。

ミラクリッド[®]: Ulinastatin (持田製薬)
トリプシン阻害薬

純化直後のブタ臍島



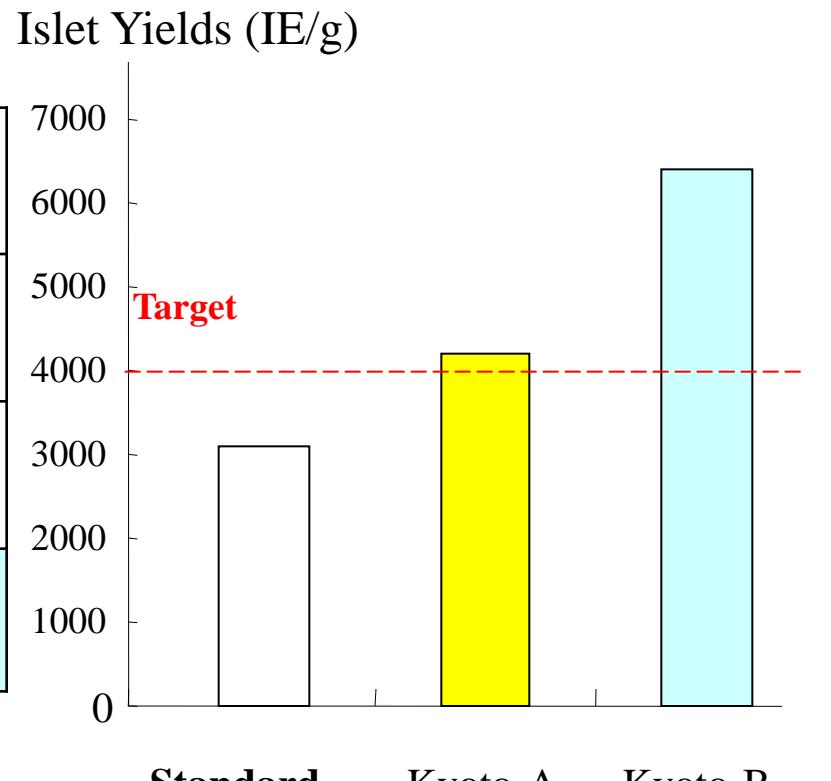
キヨウト溶液



フィコール

膵島分離法改良による膵島収量の増加

	保存	ミラクリップ ド	純化方法
標準	UW	no	フィコール
キヨウトA	キヨウト溶液	Yes	フィコール
キヨウトB	キヨウト溶液	Yes	キヨウト溶液ベー ス



(Matsumoto S et al. Transplantation 2006)

膵島分離改良で心停止ブタからの移植に十分な膵島が分離できた。

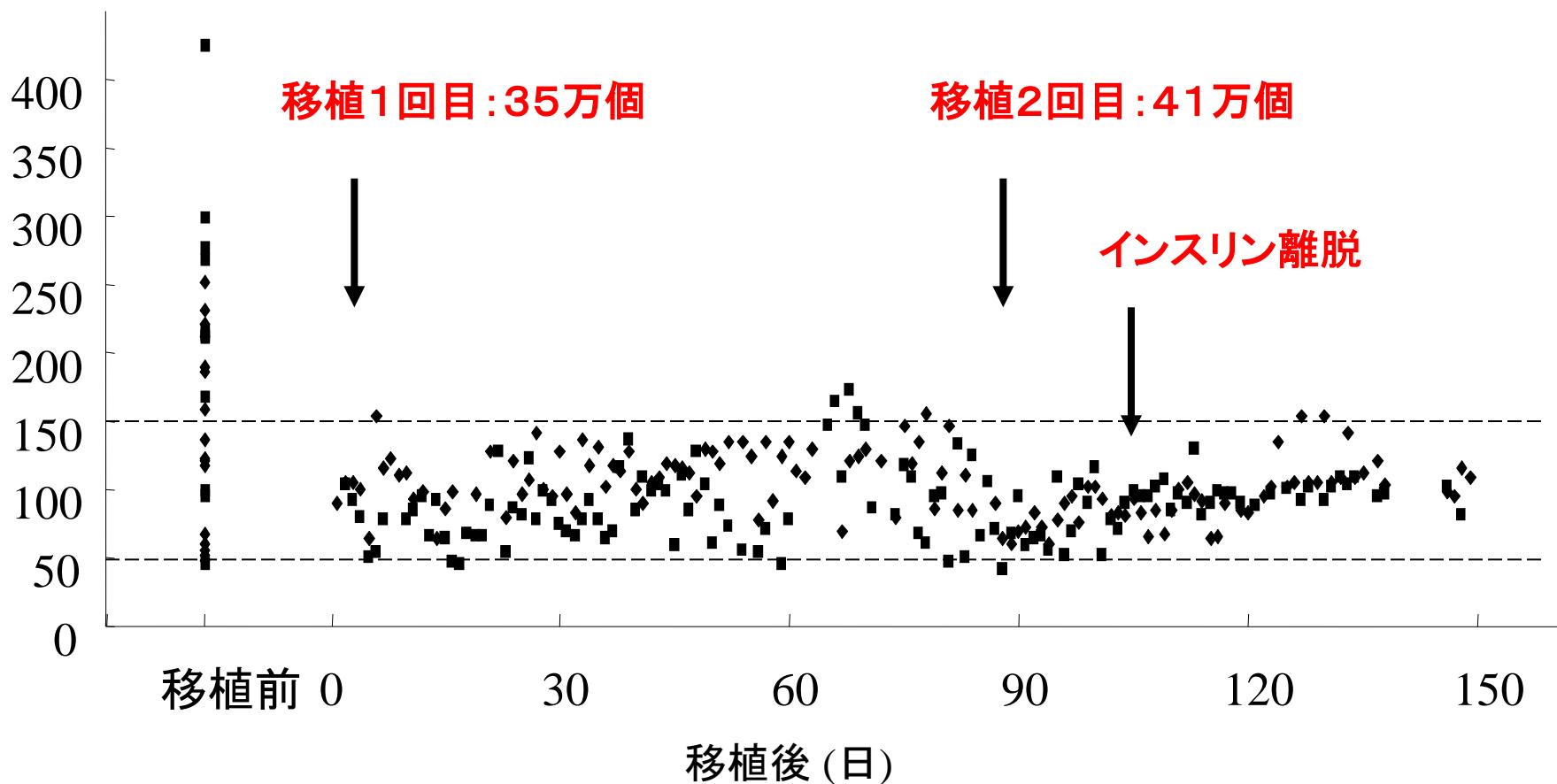
本邦初のヒト臍島移植光景



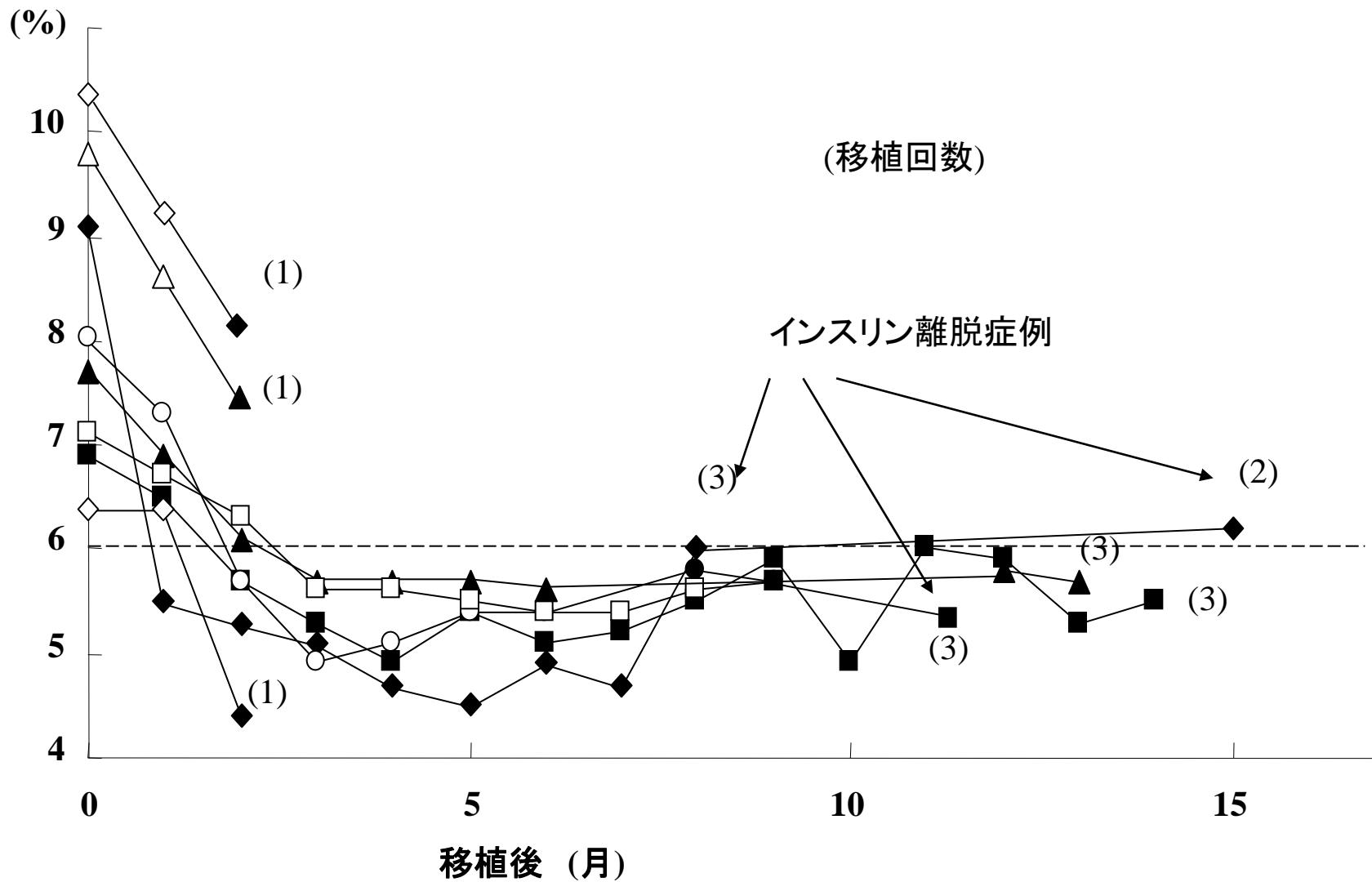
2004年4月京都大学病院

膵島移植前後の血糖値(症例)

血糖値 (mg/dl)



心停止ドナー一臍島移植後のHbA_{1C}



膵島分離の成功率

ミネソタ大学(脳死)
29/114 (成功率: 25%)

Transplantation 2004 Matsumoto I et al

マイアミ大学(脳死)
48/113 (成功率: 43%)

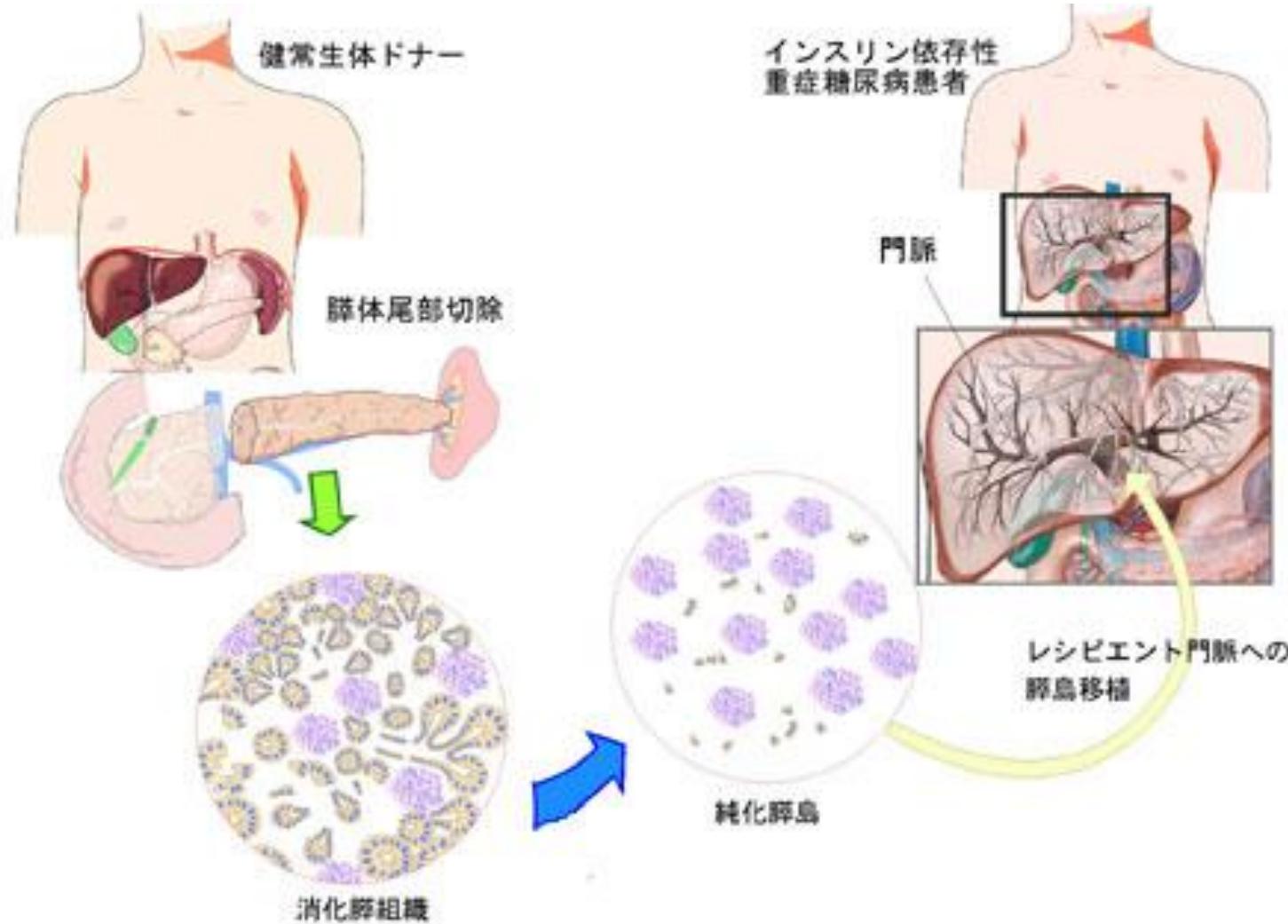
Am J Transplant 2005 Ichii H et al

自験例(心臓死)
18/22 (成功率: 82%)

Kyoto University

世界的に困難であった心臓死ドナー膵島分離が成績良好であった

生体ドナーの膵島移植

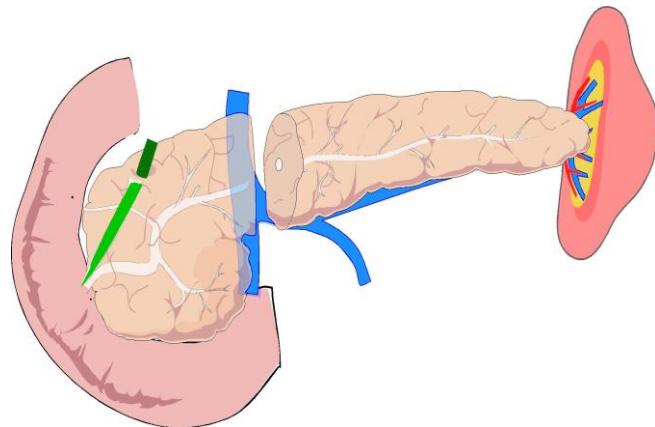


生体膵島移植の課題

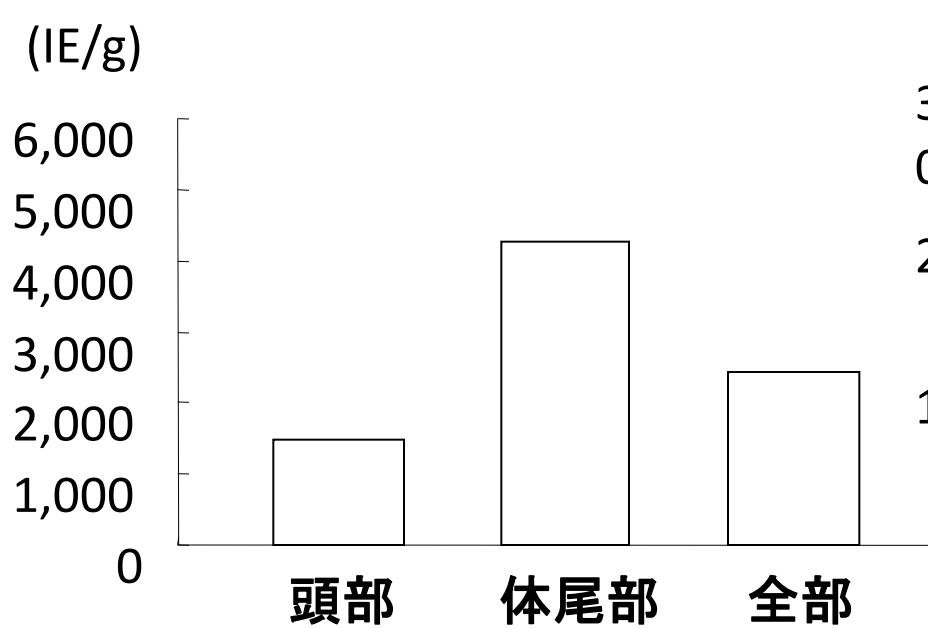
- ・ ドナーの安全性
→ バンクーバーフォーラムで国際基準が確立
(2005年)
- ・ 確実な膵島分離方法の確立
→ 京都法により、確実な膵島分離が可能
- ・ 膵体尾部からの膵島収量の検討

Efficacy of Human Islet Isolation From the Tail Section of the Pancreas for the Possibility of Living Donor Islet Transplantation

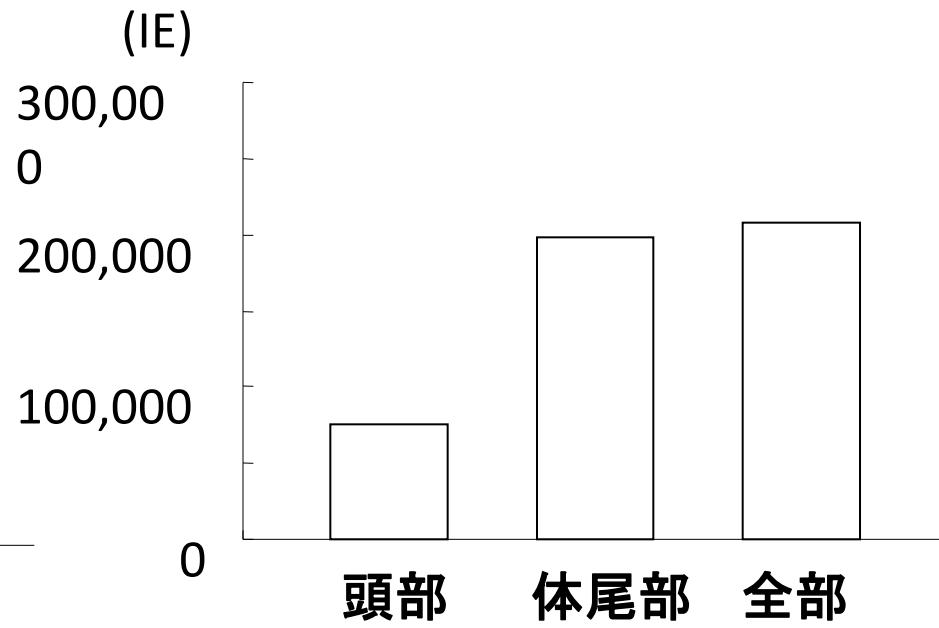
Shinichi Matsumoto,^{1,2,4} Koichi Tanaka,¹ D. Michael Strong,² and Jo Anna Reems^{2,3}



重量あたりの収量



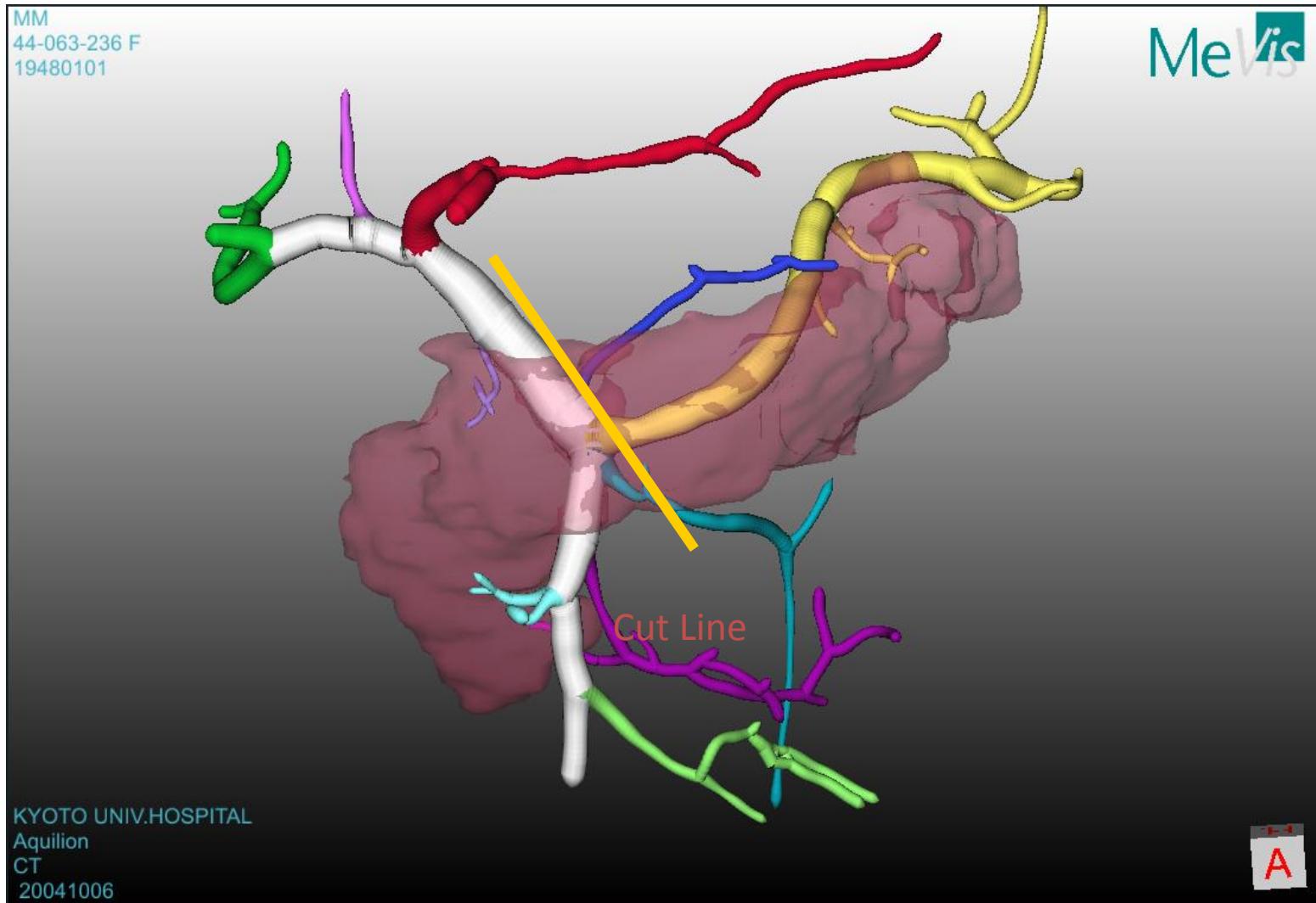
総収量



(Transplantation 2004;78: 839–843)

世界初の生体膵島移植成功例

Donor Pancreas (3D Image)



生体ドナーの膵島

Yields

408,114 IE

10,740 IE/g pancreas

8,211 IE/kg recipient

Viability

99 %

Tissue Volume

9.5 ml

Score

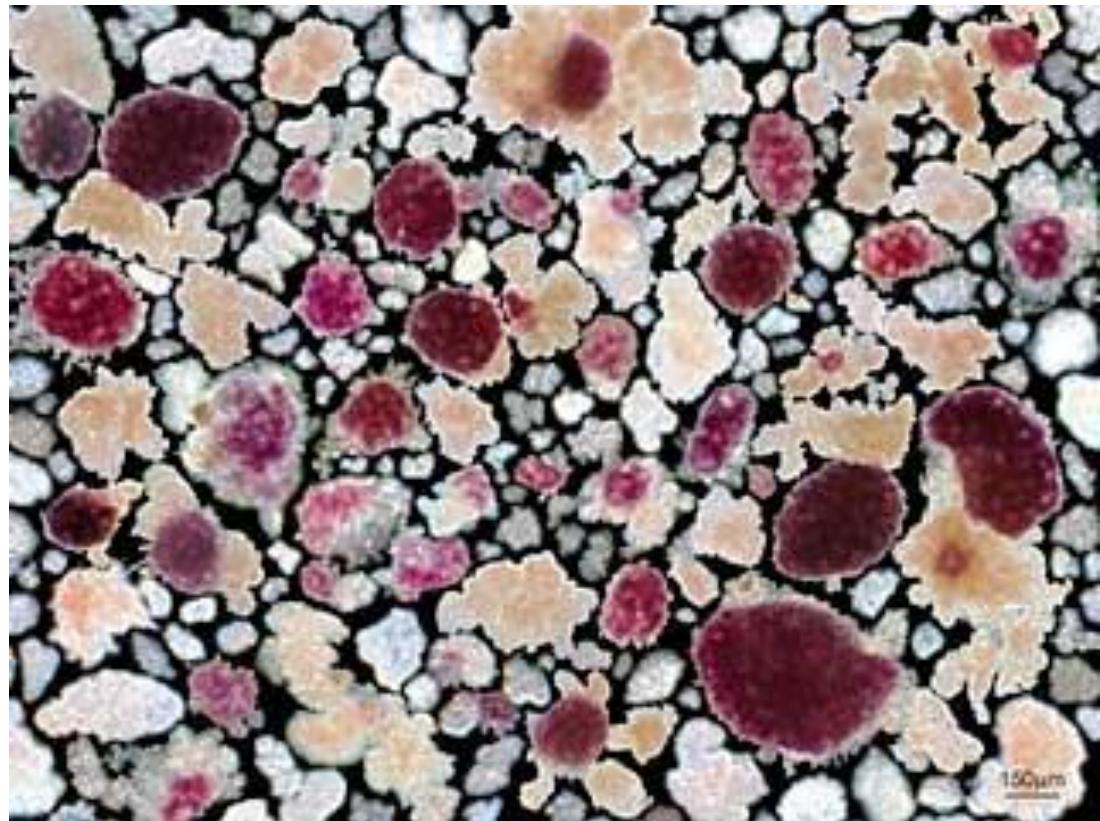
10/10

Static Incubation

40 pg/ml

1260 pg/ml

Stimulation index: 27.4

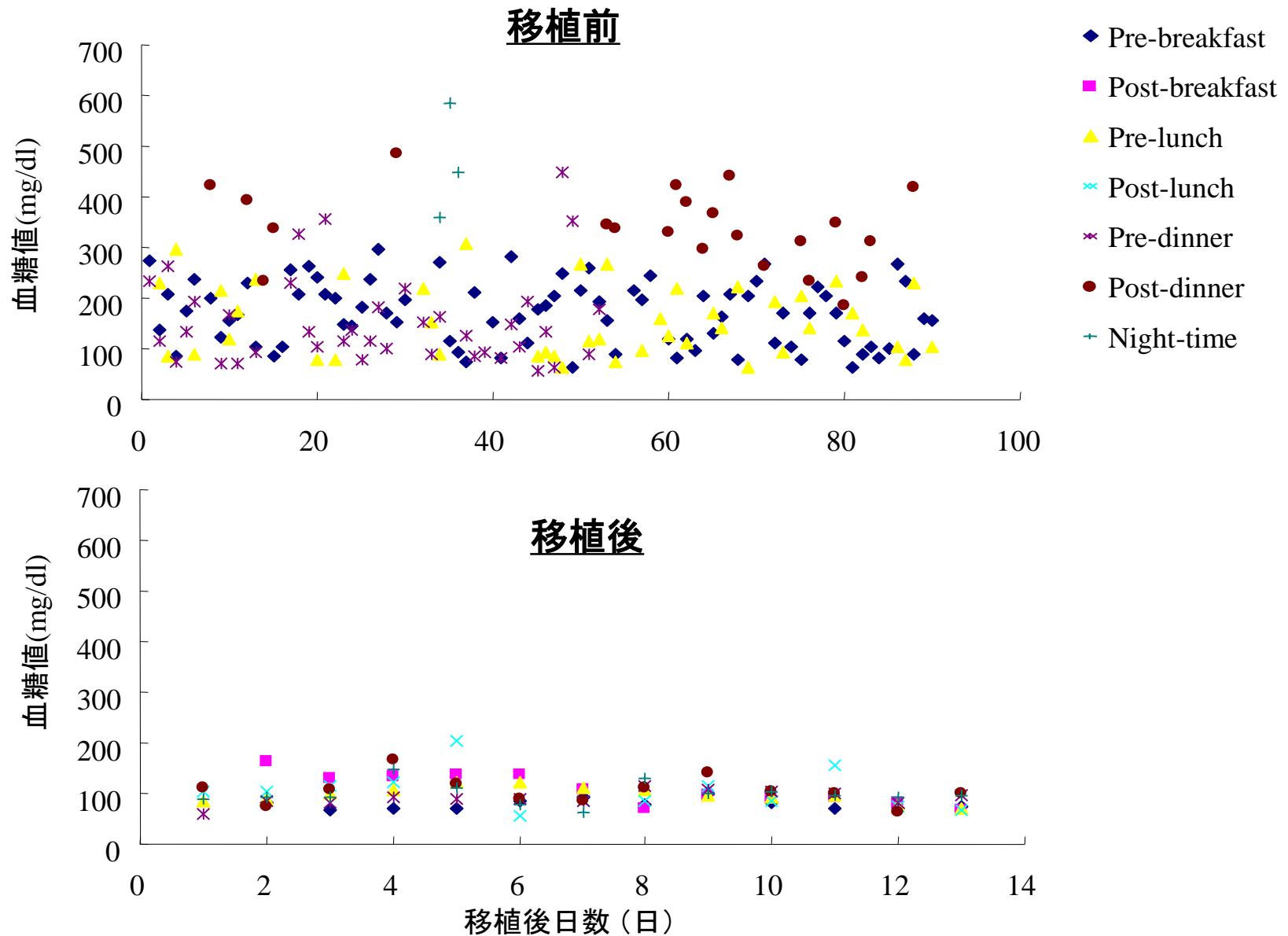


World's First Pancreatic Islet Transplant From Living Donor

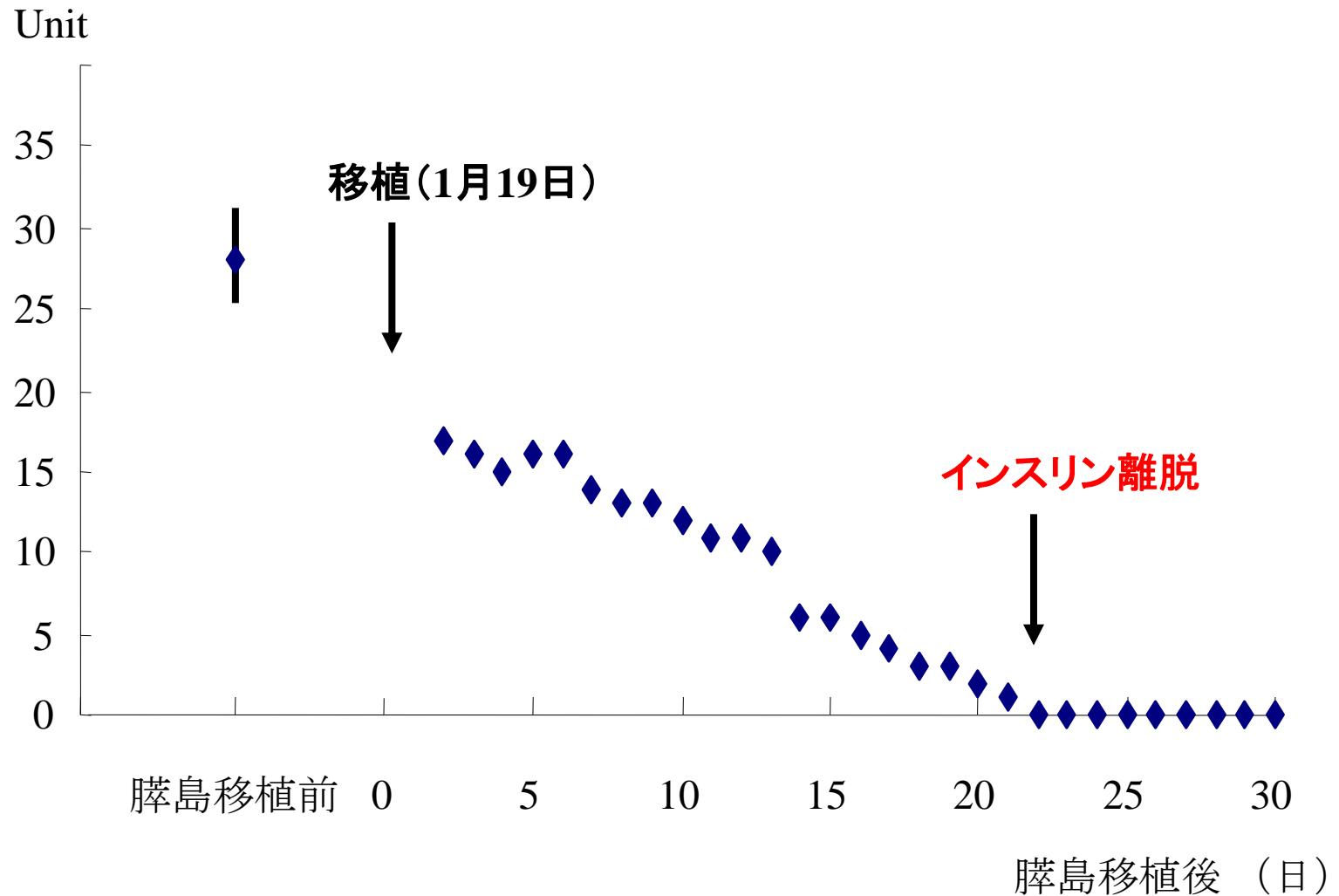


Kyoto University Hospital Jan 19th 2005

一日血糖の変化

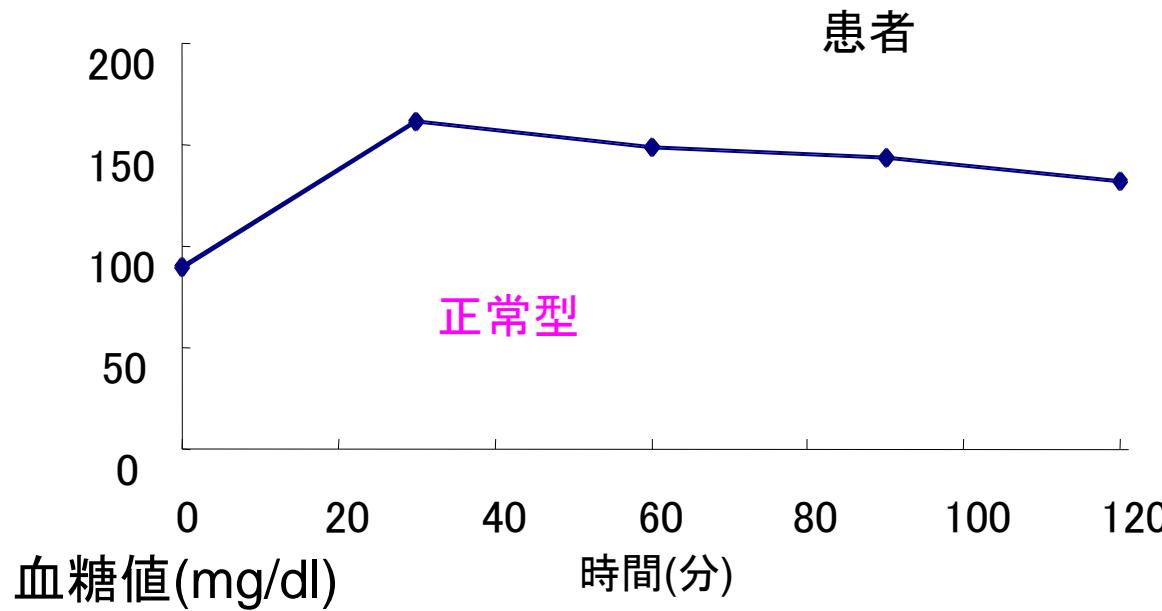


1日の必要インスリン量



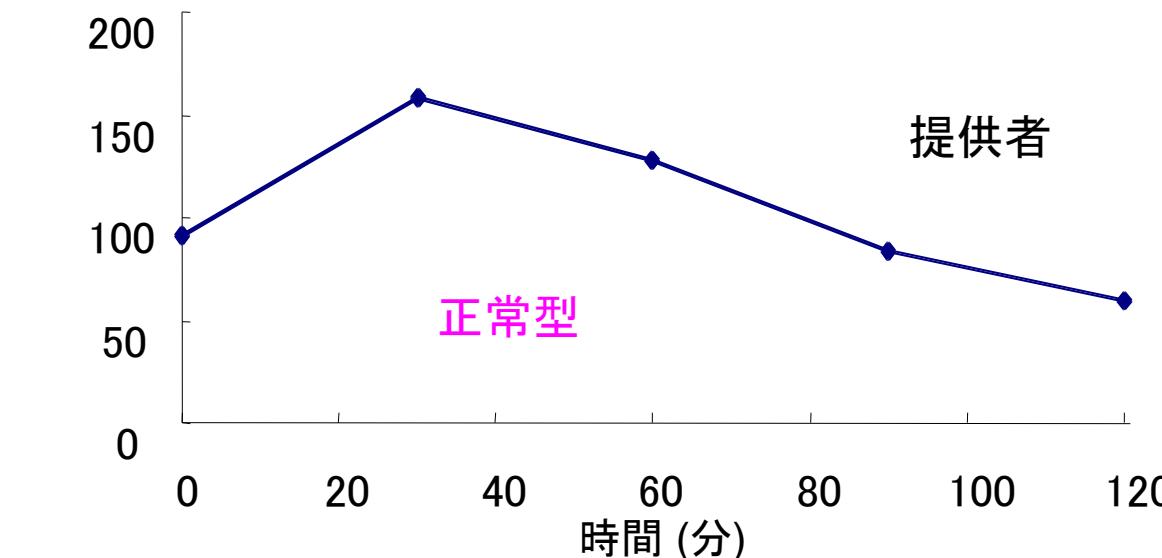
移植後37日目の経口ブドウ糖負荷テスト

血糖値 (mg/dl)



提供者

正常型



"My name. If everything had gone
as I'd hoped, at least little
of those with implants would
have access to treatment pathways
if it is need of replacement ... But
everything that went gone is gone."



Research Letters

Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation

Shinichi Matsumoto, Teru Okitsu, Yasuhiro Iwanaga, Hirofumi Noguchi, Hideo Nagata, Yukihide Yonekawa, Yuichiro Yamada, Kazuhito Fukuda, Katsushi Tsukiyama, Haruhiko Suzuki, Yukiko Kawasaki, Makiko Shimodaira, Keiko Matsuoka, Toshiya Shibata, Yasunari Kasai, Taira Maekawa, A M James Shapiro, Koichi Tanaka

膵島移植の現状

2回の移植後70%の患者さんがインスリン注射から離脱できる
インスリン離脱が維持できるのは2年で50%5年で10%

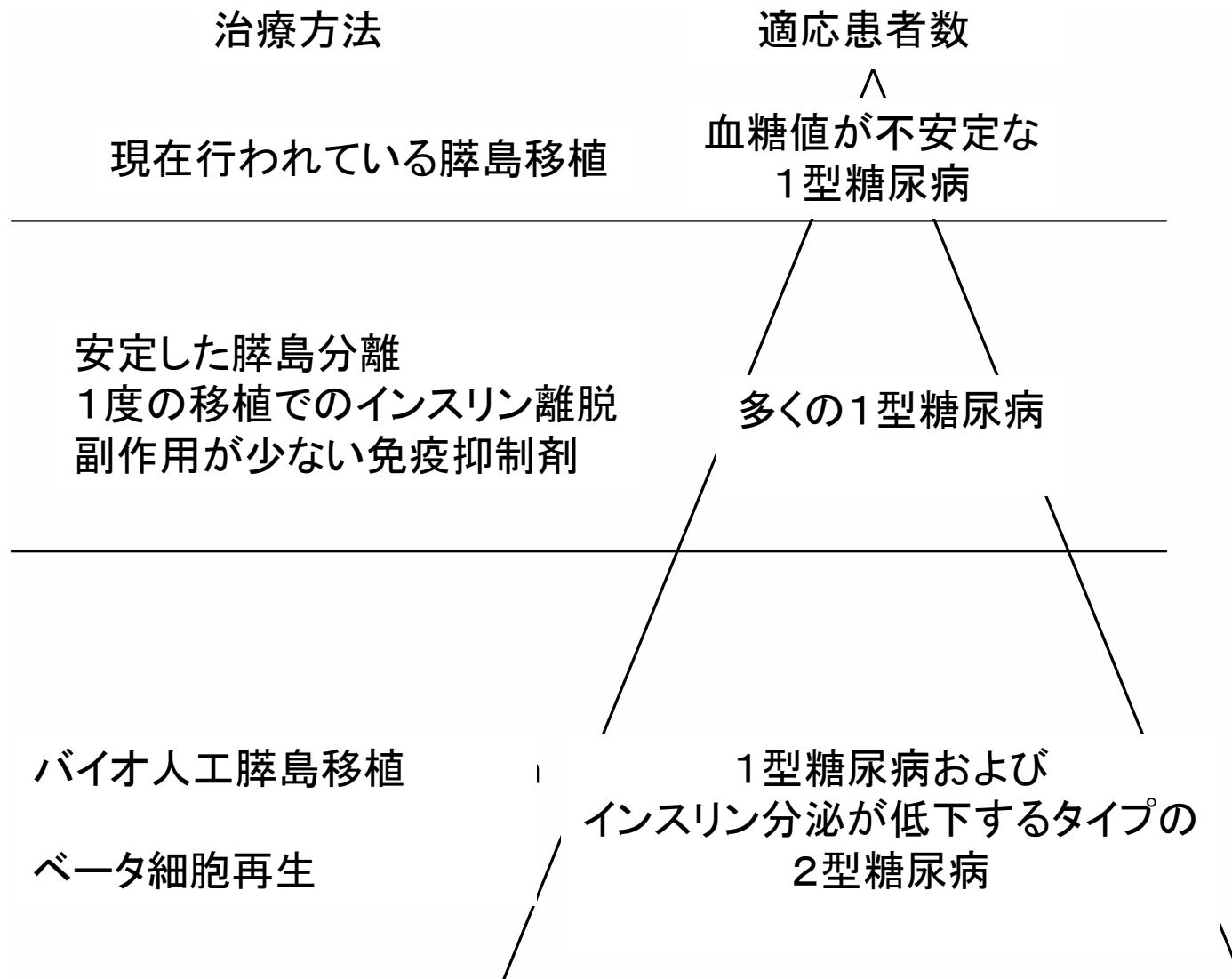
膵島の機能は5年でも80%の患者さんが維持し低血糖発作が予防できる

膵島分離の成功率はおよそ50%(臨床の膵島分離の半数が移植できない)

免疫抑制剤が不可欠で特にラパマイシンには多くの副作用がある

血糖値が不安定なため低血糖発作がおこる患者さんが膵島移植の対象となる

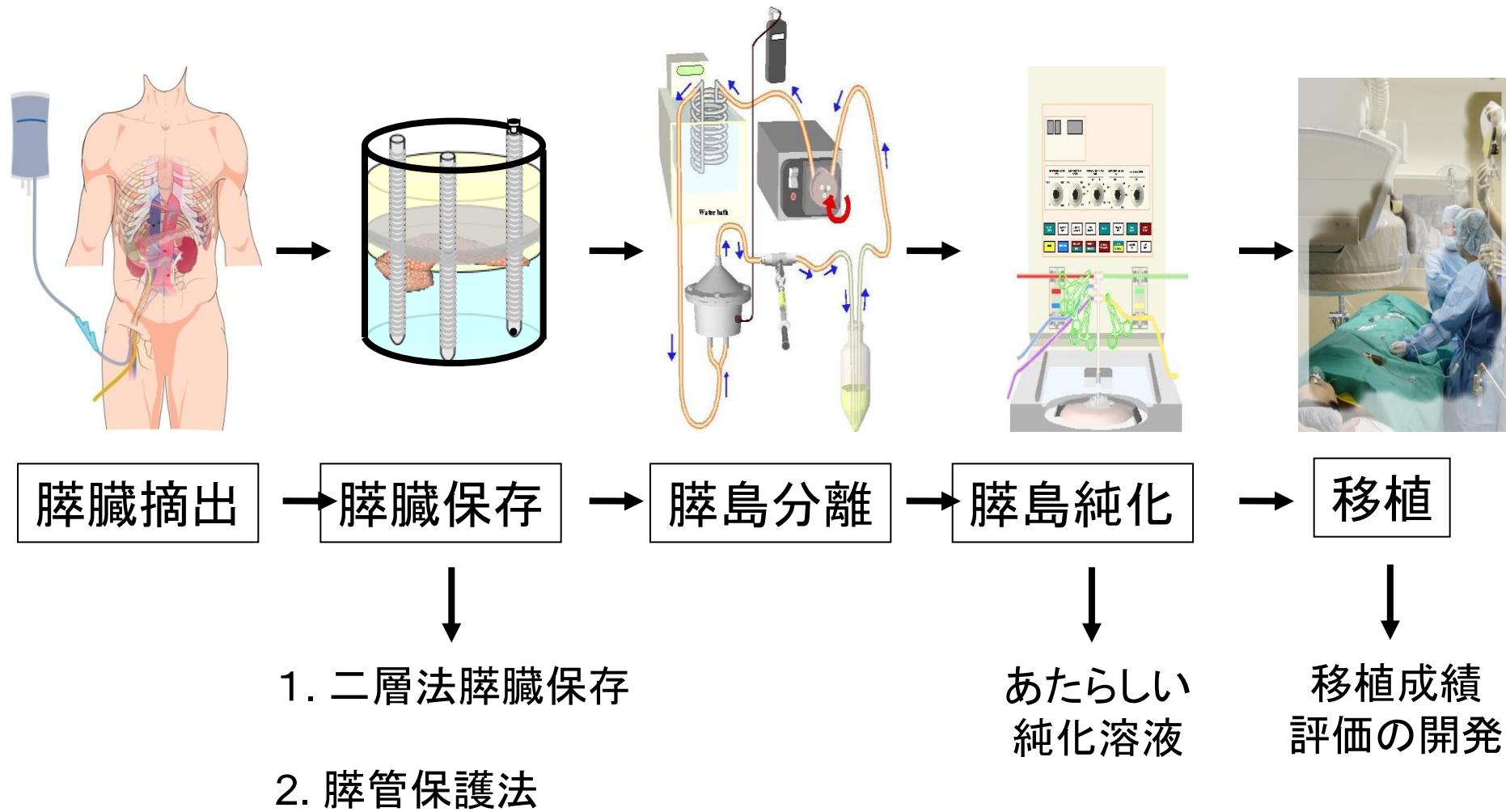
糖尿病治療としての膵島移植の展望



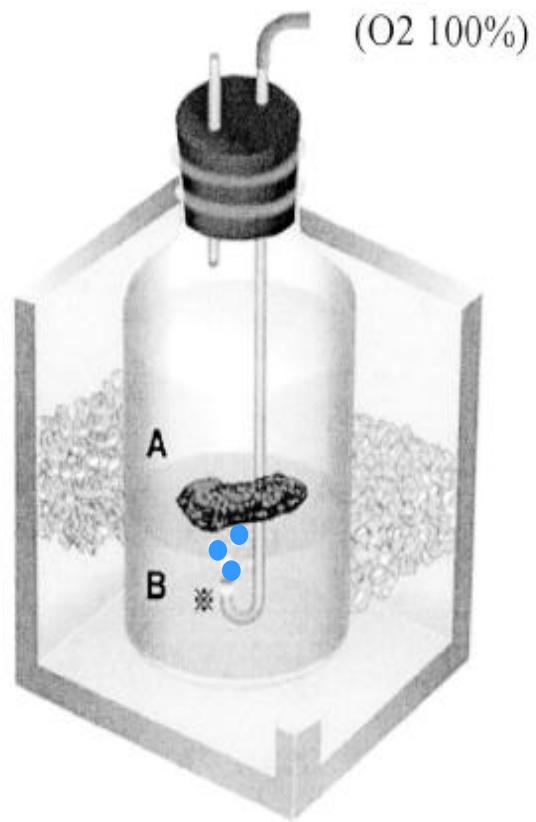
日本の技術をアメリカで磨き、

膵島移植で多くの患者を救いたい

膵島分離法の改良



二層法臍臓保存



A: ウィスコンシン溶液

B: パーフルオロカーボン

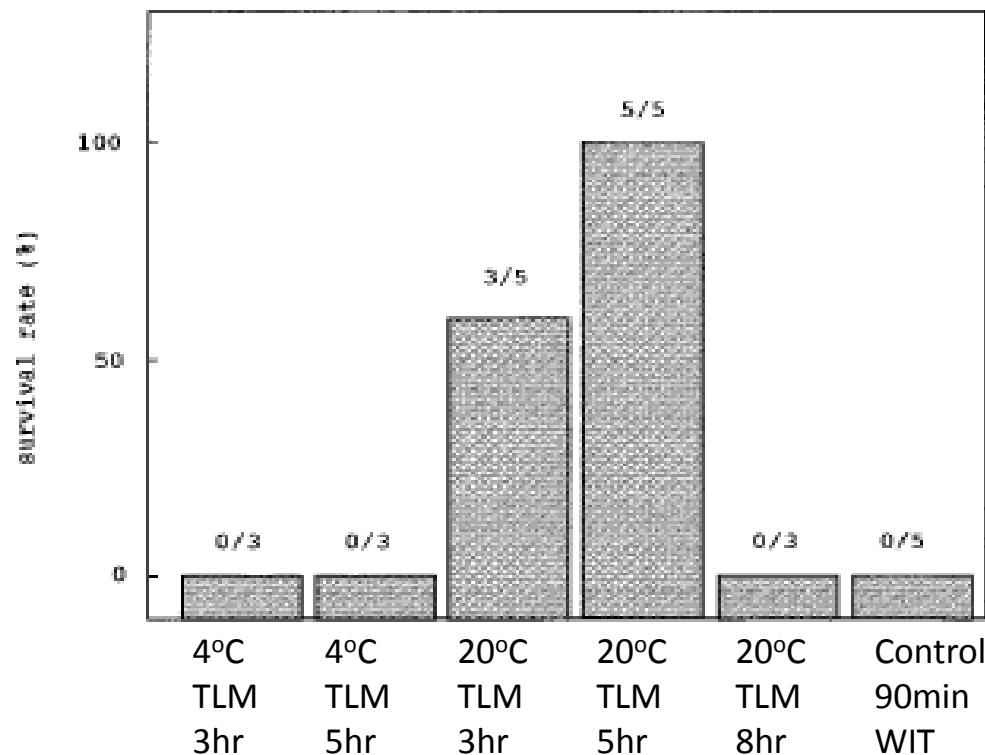
※: 酸素ガス



Resuscitation of Ischemically Damaged Pancreas by the Two-Layer (University of Wisconsin Solution/Perfluorochemical) Mild Hypothermic Storage Method

Shinichi Matsumoto, M.D., Yoshikazu Kuroda, M.D., Ph.D., Hirofumi Fujita, M.D., Yasuki Tanioka, M.D., Ph.D., Yongsik Kim, M.D., Tetsuya Sakai, M.D., Mitsuaki Hamano, M.D., Yasuyuki Suzuki, M.D., Ph.D., Yonson Ku, M.D., Ph.D., Yoichi Saitoh, M.D., Ph.D.

Canine Pancreas Graft Survival after 90 min Warm Ischemia and TLM preservation



**CLINICAL APPLICATION OF THE TWO-LAYER (UNIVERSITY OF
WISCONSIN SOLUTION/PERFLUOROCHEMICAL PLUS O₂)
METHOD OF PANCREAS PRESERVATION BEFORE
TRANSPLANTATION**

SHINICHI MATSUMOTO,¹ RAJA KANDASWAMY,¹ DAVID E. R. SUTHERLAND,^{1,3} ASSAD A. HASSOUN,¹
KUNIHIKO HIRAOKA,¹ JUNICHIRO SAGESHIMA,¹ SATOSHI SHIBATA,¹ YASUKI TANIOKA,² AND
YOSHIKAZU KURODA²

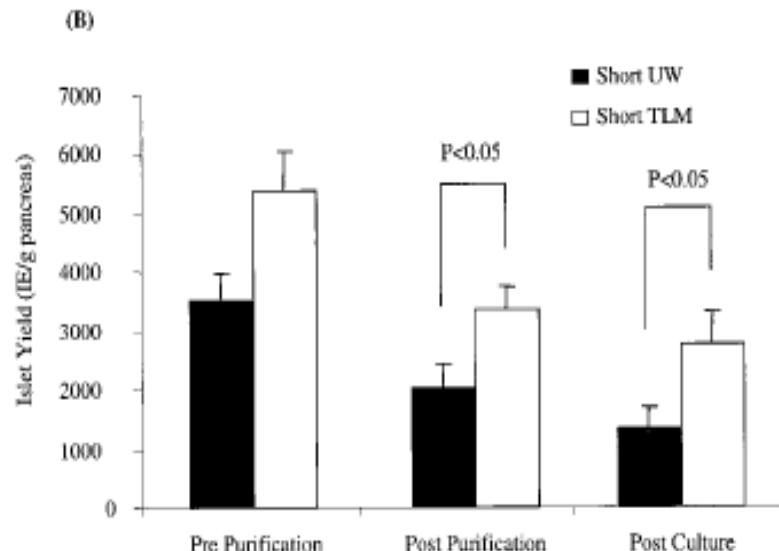
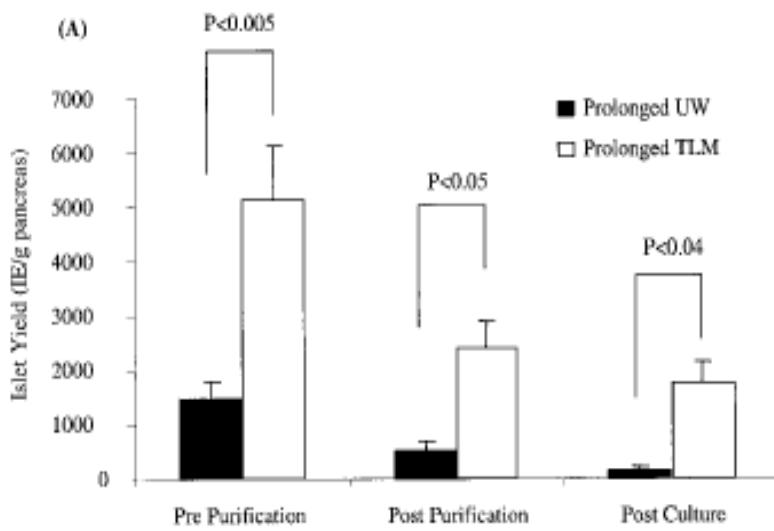
Department of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, MN 55455, and First Department of Surgery,

TABLE 5. Graft function and complications

	Two-layer	UW alone	P
Graft function			
Insulin independence during hospitalization	9/10 (90%)	31/44 (70.5%)	0.26
Time to insulin independence (days±SD)	1.9±2.5	2.7±3.1	0.45
Period of hospitalization (days±SD)	11.4±5.7	13.7±7.7	0.38
Complications at 3 months posttransplant			
Graft loss	1/10 (10%)	4/44 (9.1%)	1.0
Acute rejection	0/10 (0%)	7/44 (15.9%)	0.33
Complications involving grafts	1/10 (10%)	10/44 (22.7%)	0.67

EFFECT OF THE TWO-LAYER (UNIVERSITY OF WISCONSIN SOLUTION-PERFLUOROCHEMICAL PLUS O₂) METHOD OF PANCREAS PRESERVATION ON HUMAN ISLET ISOLATION, AS ASSESSED BY THE EDMONTON ISOLATION PROTOCOL¹

SHINICHI MATSUMOTO,^{1,2,5} SABRINA A. QUALLEY,¹ SHILPA GOEL,¹ DEREK K. HAGMAN,¹ IAN R. SWEET,³ VINCENT POITOUT,⁴ D. MICHAEL STRONG,¹ R. PAUL ROBERTSON,⁴ and JO ANNA REEMS¹



Efficacy of the Oxygen-Charged Static Two-Layer Method for Short-Term Pancreas Preservation and Islet Isolation From Nonhuman Primate and Human Pancreata¹

Shinichi Matsumoto,*† Theodore H. Rigley,‡ Sabrina A. Qualey,* Yoshikazu Kuroda,§
Jo Anna Reems,*¶ and R. Brian Stevens‡

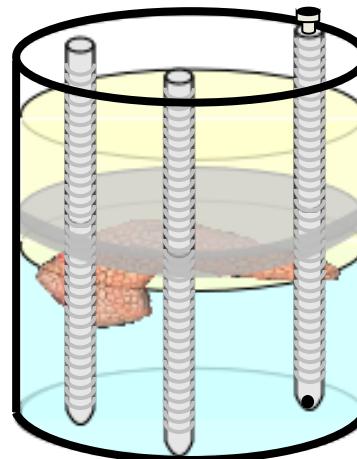
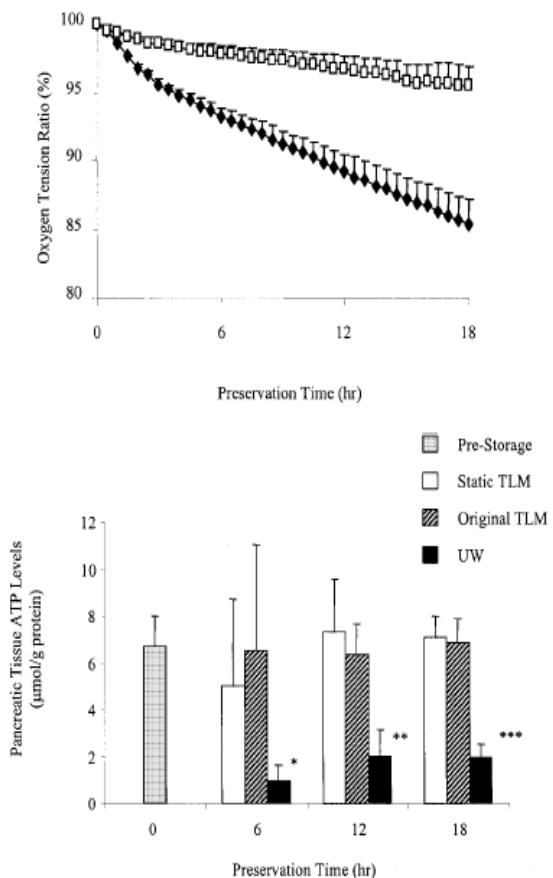


Table 5. Islet Characteristics From Human Pancreata

	Islet Yield (IE/g Pancreas)			Recovery Rate (%)	
	Prepurification	Postpurification	Postculture	Postpurification	Postculture
Static TLM (N = 5)	7578 ± 1379	3659 ± 779*	2659 ± 549†	48.3 ± 7.9	75.8 ± 15.7
Original TLM (N = 5)	5889 ± 928	3192 ± 910	2244 ± 557‡	50.0 ± 7.3	78.5 ± 11.6
UW (N = 8)	4356 ± 858	2187 ± 617	1293 ± 451	66.1 ± 19.8	55.3 ± 13.2
p Value	0.27	0.08	0.002	0.96	0.93



Fifth Annual Report

Pancreas preservation		
UW	382	56.0
Two Layer	215	31.5
UW followed by Two Layer	25	3.7
Neither UW nor Two Layer	60	8.8

Sponsored by:
National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases
National Institutes of Health
Bethesda, MD

No Beneficial Effect of Two-Layer Storage Compared With UW-Storage on Human Islet Isolation and Transplantation

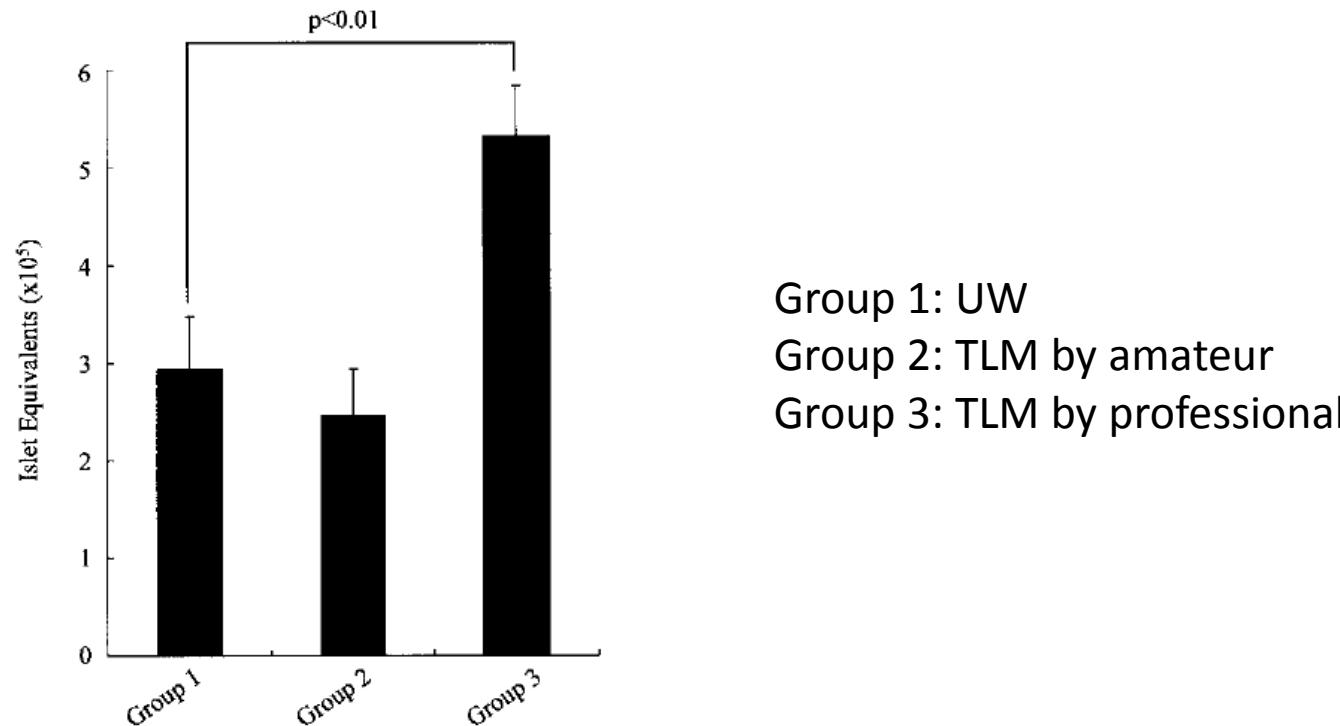
José Caballero-Corbalán,¹ Torsten Eich,¹ Torbjörn Lundgren,² Aksel Foss,³ Marie Felldin,⁴ Ragnar Källen,⁵ Kalja Salmela,⁶ Annika Tibell,² Gunnar Tufveson,⁷ Olle Korsgren,¹ and Daniel Brandhorst^{1,8}

Transplantation 2007

Review

Pancreas Preservation by the Two-Layer Method: Does it Have a Beneficial Effect Compared With Simple Preservation in University of Wisconsin Solution?

Hirofumi Noguchi,* Marlon F. Levy,* Naoya Kobayashi,† and Shinichi Matsumoto*

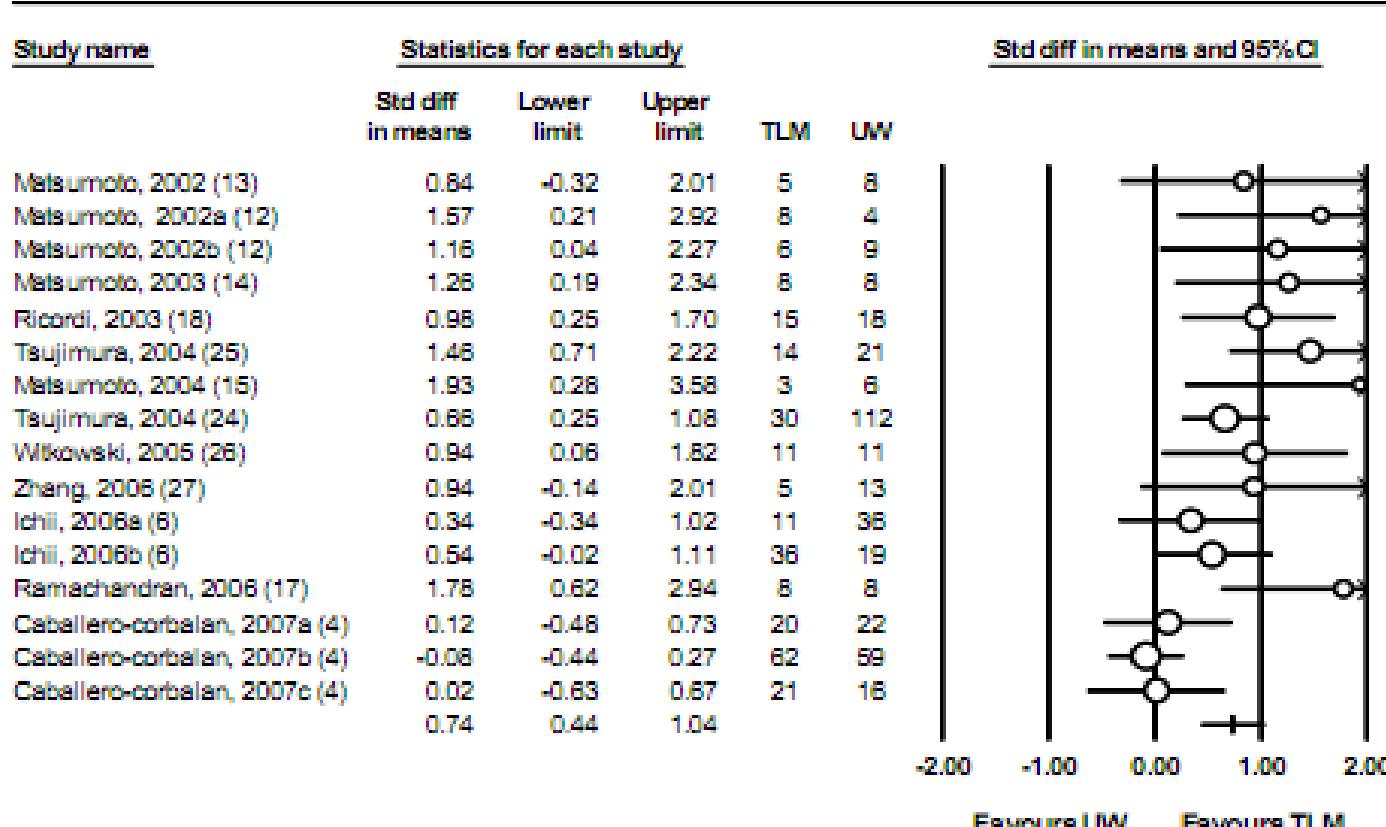


CT-0074 Accepted 11/12/2010 for publication in "*Cell Transplantation*"

**A Meta-analysis for Comparison of the Two-Layer and University of Wisconsin
Pancreata Preservation Methods in Islet Transplantation:**

Huanying Qin, MS¹; Shinichi Matsumoto, MD, PhD²; Goran B. Klintmalm, MD, PhD,
FACS³; Edward B. De Vol, PhD¹

2A: Islet yield - all studies



Seven Consecutive Successful Clinical Islet Isolations With Pancreatic Ductal Injection

Shinichi Matsumoto,*† Hirofumi Noguchi,*† Masayuki Shimoda,† Tetsuya Ikemoto,*
Bashoo Naziruddin,† Andrew Jackson,†‡ Yoshiko Tamura,† Greg Olson,† Yasutaka Fujita,*
Daisuke Chujo,§ Morihito Takita,* Naoya Kobayashi,¶ Nicholas Onaca,† and Marlon Levy*†

Group	分離成功	移植
新しい膵臓摘出法	7/7 (100%)	6/7 (86 %)
標準法	3/8 (37.5%)	2/8 (25 %)
P value	<0.03	<0.05

P value was calculated using Fisher's exact test

安定した膵島分離方法の開発

膵管保護溶液の改良の研究 (NIHグラント)



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Services
National Institutes of Health

National Institute of Diabetes and
Digestive and Kidney Diseases
Bethesda, Maryland 20892

December 14, 2010

Our Reference: 1R21DK090513-01

Shinichi Matsumoto, MD
Baylor Research Institute
Department of Immunology
3310 Live Oak Street
Dallas, TX 75204

Dear Dr. Matsumoto:

I am pleased to inform you that the National Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Advisory Council has concurred with the recommendation of the Scientific Review Group and we plan to fund your application.

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

Improving Efficacy of Clinical Islet Transplantation with Iodixanol Based Islet Purification, Thymoglobulin Induction and Blockage of IL-1-beta and TNF-alpha.

Matsumoto S et al. Cell Transplant in press

膵島純化にイオディキサノールを用い、新しい免疫抑制剤のプロトコールで臨床膵島移植成績が改善

3名の1型糖尿病患者が1度の膵島移植でインスリン離脱
免疫抑制剤からラパマイシンを除いたため、有為に有害事象が減少

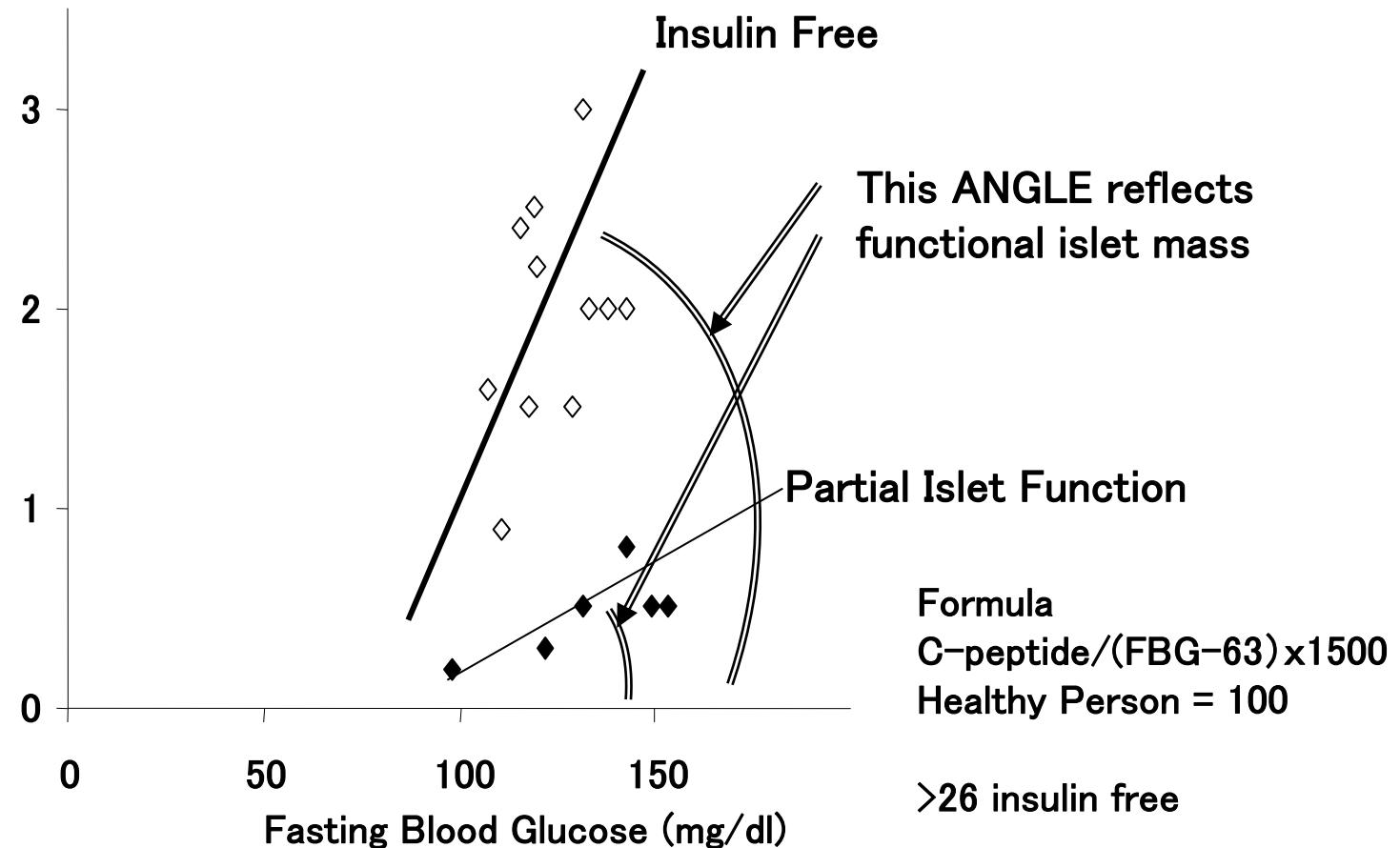
効果が膵臓移植に近い膵島移植のプロトコールが提示でき
目的のひとつであった膵島移植の標準治療への道ができた。

長期インスリン離脱を目指して

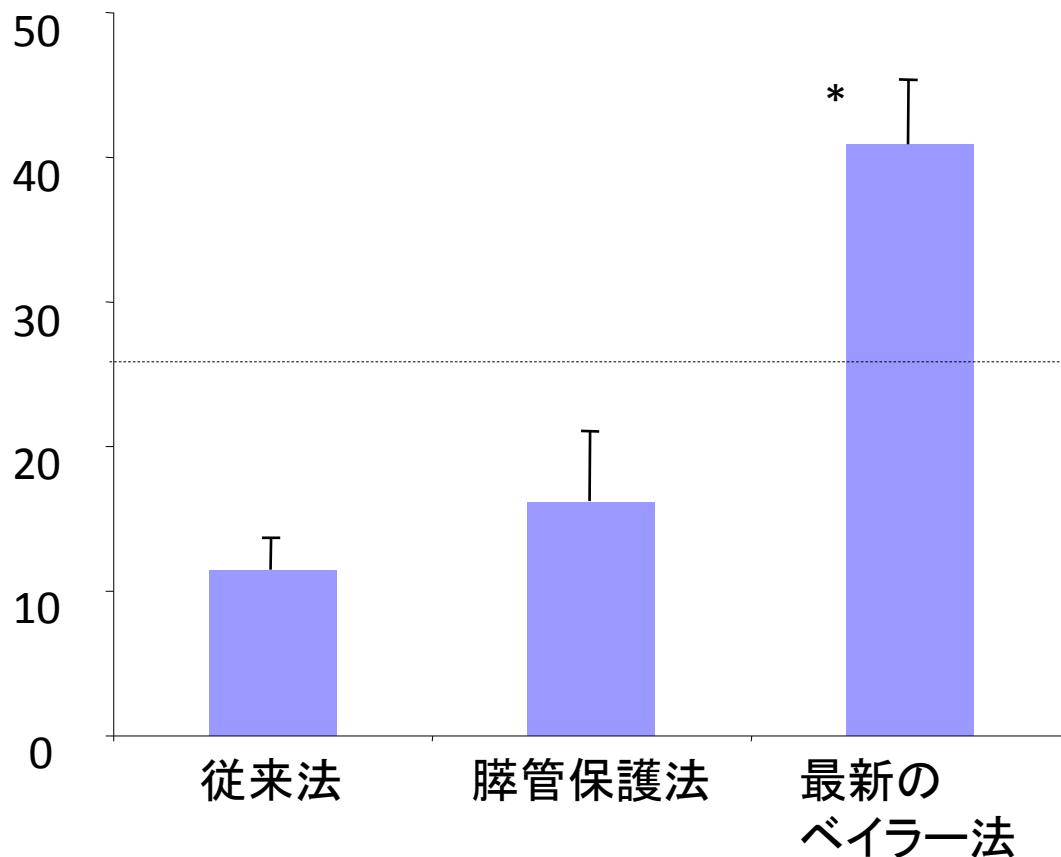
SUITO index

(Secretory Unit of Islet Transplant Objects)

C-peptide (ng/dl)



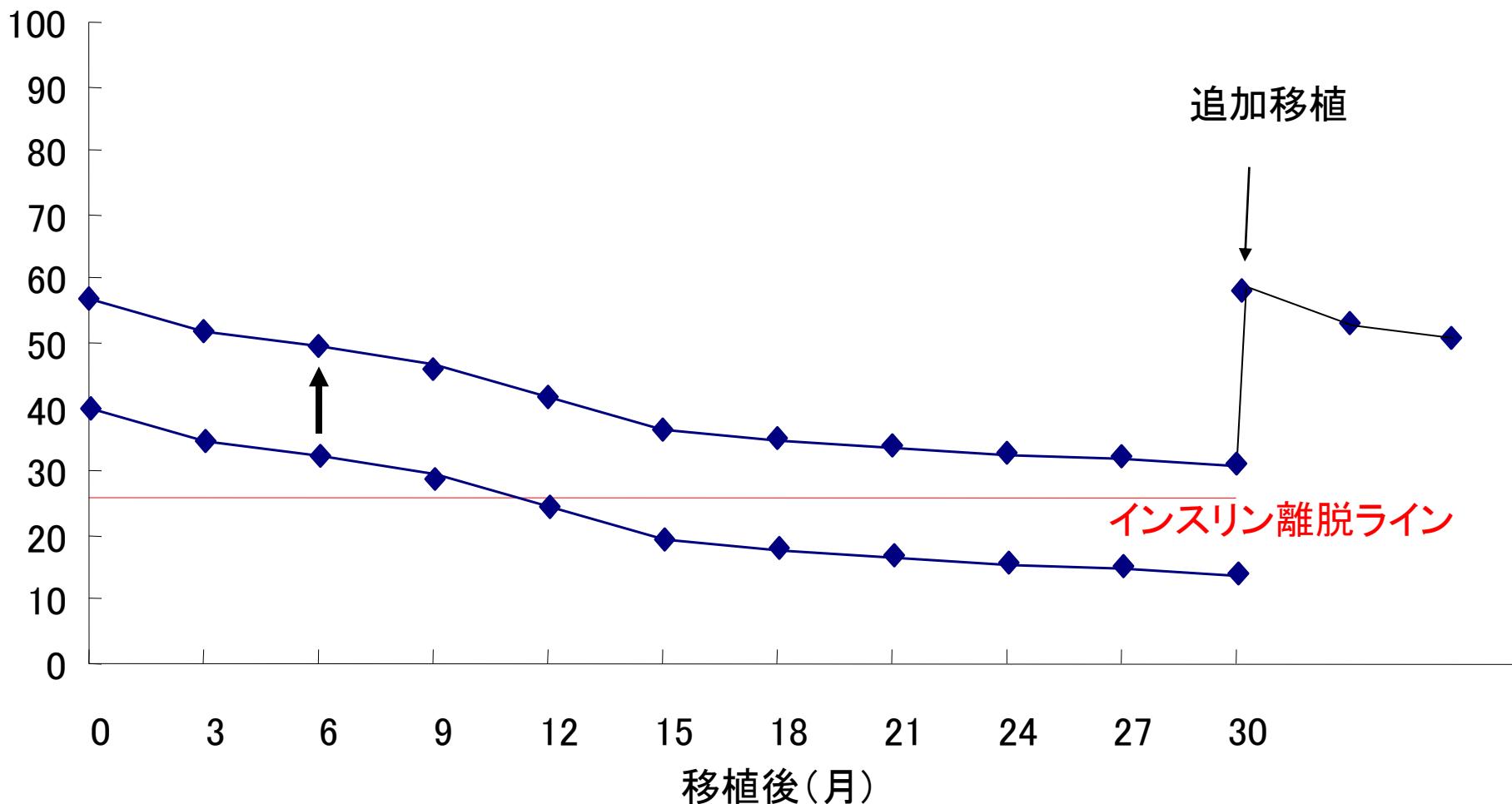
SUITOインデックスによる膵島移植プロトコールの比較



*P<0.01 vs. 1st, P<0.05 vs. 2nd generation

長期成績維持の戦略

SUITO INDEX



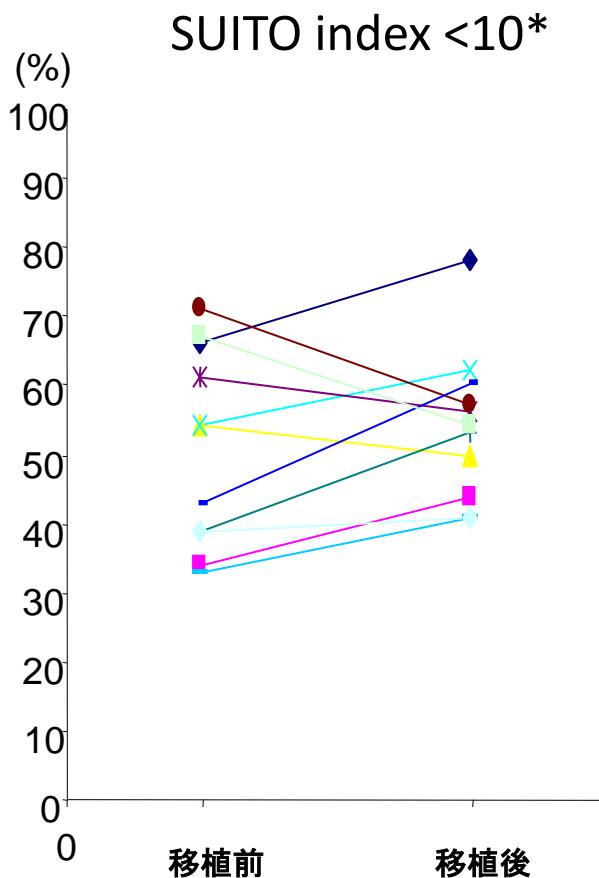
QOLの判断

QOLの改善は患者自身が実感するものであり、医療者が押し測るものではない。

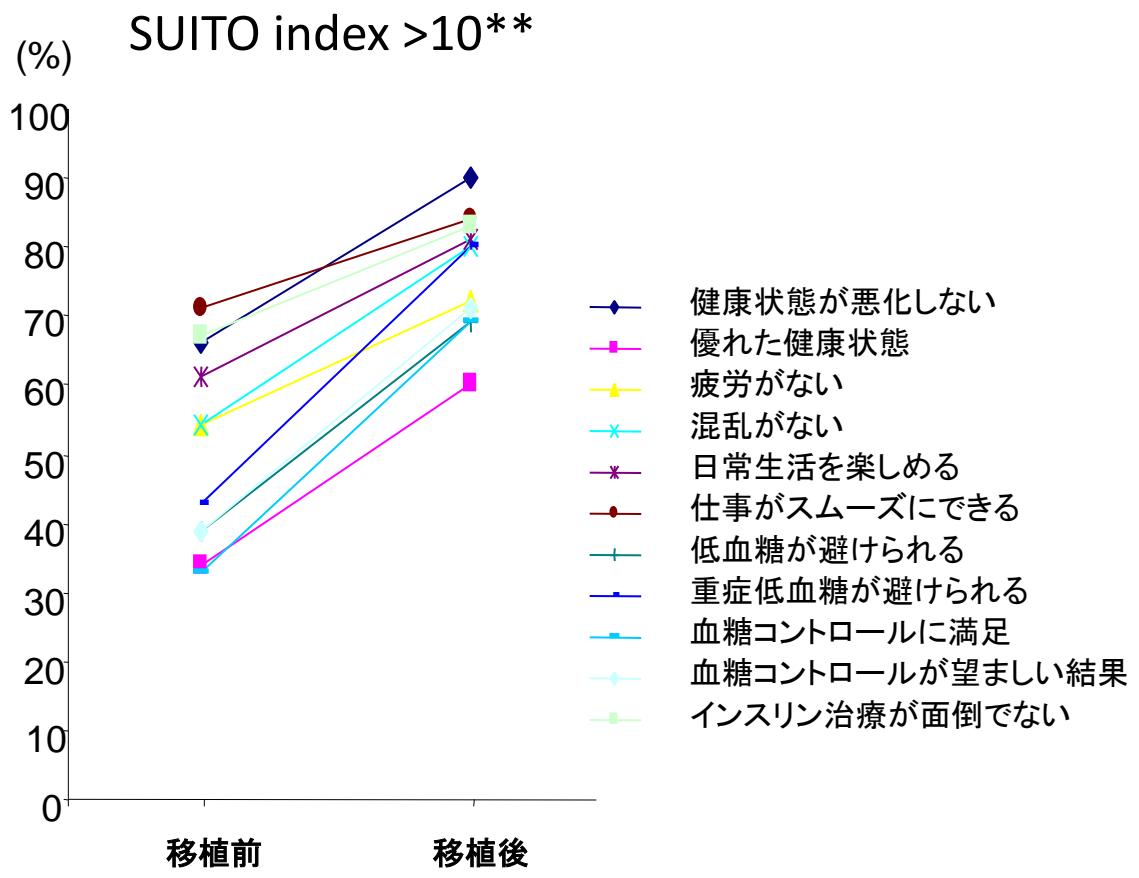
オートノミーの大切さ

患者が、自分の現状を受け止め、治療を選択し、その結果にどれくらい満足できる状態にあるかを、患者が自己にて決断する必要がある。

SUITOインデックス別QOL指標の変化

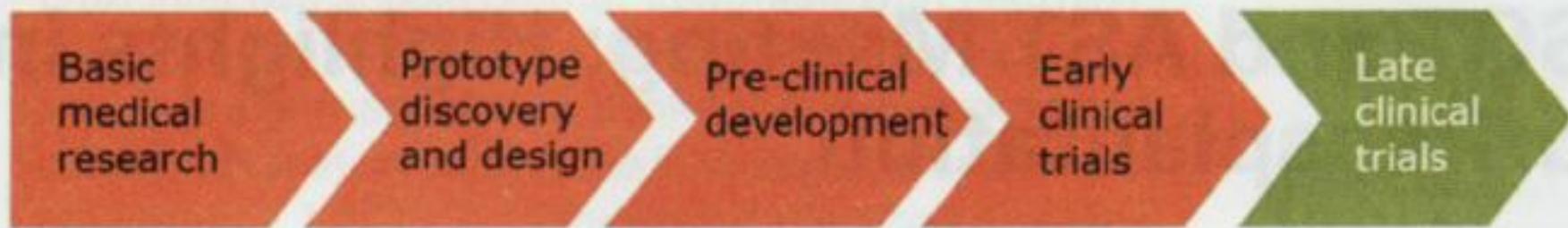


*全て有意差なし



**全て有意差あり

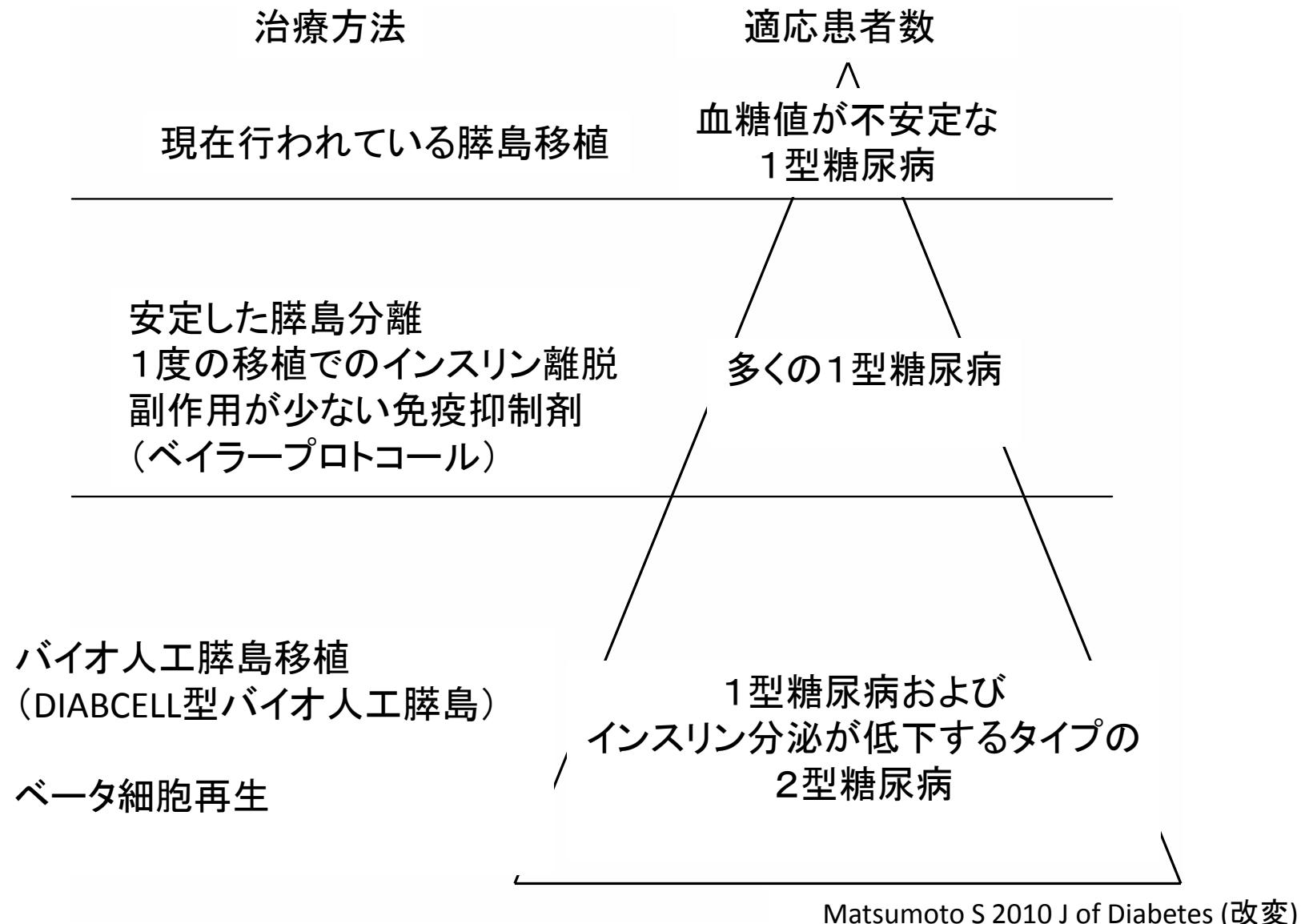
探索医療 (Translational Research)



Traditional translational research continuum



糖尿病治療としての膵島移植の展望



ブタ臍島を用いた バイオ人工臍島移植

ブタ臍島を用いたバイオ人工臍島移植

Living Cell Technology社 (DIABECELL)



Emeritus Professor Robert Elliott Chairman and Medical Director

Professor Elliott trained as a Paediatrician at Adelaide University. He moved to New Zealand in 1970 to become the Foundation Professor, Director of Paediatrics at the University of Auckland. Professor Elliott co-founded LCT.



DIABECELL is a porcine, insulin-producing cell product for the treatment of Type 1 diabetes. These islet cells are self-regulating and efficiently secrete insulin in the patient's body.

2010 IDF Presentation

- ☆ 腹腔内にカプセル化臍島を免疫抑制剤なしで移植。
- ☆ インスリン離脱の達成は難しいものの低血糖発作予防効果がある。



NEWS RELEASE

株式会社大塚製薬工場

大塚ホールディングス株式会社

2011年4月12日

報道関係各位

**大塚製薬工場、糖尿病治療用バイオ人工膵島の開発会社
LIVING CELL TECHNOLOGIES LIMITED に出資**

株式会社大塚製薬工場(本社:徳島県鳴門市、代表取締役社長:大塚一郎、以下「大塚製薬工場」)は、Living Cell Technologies Limited(本社:ニュージーランド・オークランド、Managing Director & CEO: Ross Macdonald、以下「LCT 社」)と、LCT 社の増資新株式の引受に関する新株引受契約を4月12日に締結しました。

まとめ

膵島移植は糖尿病の根本的な治療となりうる。

バイオ人工膵島移植が切り札となる。

最終的な目標は患者の満足である。

1903

21世紀 細胞移植始まる



If you can imagine it, you can achieve it.

If you can dream it, you can become it.

FIN