

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死および心停止ドナーからの膵島移植

2. 研究開発代表者：後藤満一

(公立大学法人福島県立医科大学 医学部臓器再生外科学講座 主任教授)

3. 研究開発の成果

本研究は、脳死または心停止後にドナーから提供された膵臓から分離した膵島をインスリン依存状態糖尿病患者に移植する膵島移植における、新規免疫抑制療法の臨床効果及び安全性の評価が目的である。膵島移植は、提供された膵臓から分離された膵島組織を、点滴の要領で門脈内に輸注する治療で、移植手技に伴う合併症が少ない先進的な低侵襲治療である。膵島移植は治療効果に応じて複数回（3回まで）実施し、初回移植では導入時の免疫抑制に抗胸腺細胞グロブリン（二回目以降はバシリキシマブ）、維持免疫抑制にタクロリムス（またはグラセプター）あるいはネオオラル、およびミコフェノール酸モフェチルを用いる。各回導入時には抗TNF α 抗体も投与する。先進医療Bとしての承認を得た多施設共同第II相試験として計画し実施した。登録期間（移植実施期間）は4年、治療期間は初回膵島移植時から2年3ヶ月間、予定試験期間は計6年3ヶ月間として、平成29年4月末に試験が終了する予定であった。

本臨床試験は当初心停止ドナーのみを対象としており、臓器移植法改正後の心停止ドナーの減少にともなう膵臓提供減少の影響を受け、膵臓提供数が想定したものより少なかった。ドナーソースの拡大を目指し、脳死ドナーから提供された膵臓で膵臓移植に適さない場合には、臓器を膵島移植に用いることを可能とする膵臓提供体制の再整備と臨床試験のプロトコール変更を行った（平成25年3月先進医療会議で承認）。脳死ドナーを含めた膵島移植として臨床試験を実施することにより、平成25年度以降は、分離・移植症例数の増加が得られ、研究期間内に12件の膵臓提供・膵島分離を行い、うち8件で膵島移植の基準を満たし移植が実施できた。しかし、脳死ドナーの多くは臓器移植である膵臓移植に用いられ、さらに心停止ドナーが著減して、結果的に膵島移植の可能性のあるドナー情報が減少している現状を大きく変えることは難しく、当初の予定期間内での臨床試験完遂は困難と判断し、試験期間を2年延長し平成23年2月21日から平成31年5月20日までとすることで試験完遂を目指す方針とした。提供膵の確保の困難性により当初予定より進捗は遅れたものの、臨床試験は重篤な有害事象等なく着実に継続している

この間、膵島移植班事務局（福島県立医科大学）は、膵島移植を実施するための脳死または心停止ドナー情報の受信・レシピエント選択を行った。膵島提供に関係する各機関（日本臓器移植ネットワーク、東西組織移植ネットワーク、日本移植学会、日本組織移植学会、日本膵・膵島移植研究会）との密な連携を図った結果、膵島提供に繋がるドナー情報のほぼ全てが、膵島移植班事務局に提供される体制が構築・維持され、膵島移植の各所への認知、臓器・組織提供体制の円滑化等の成果が得られた。

また、再生医療等安全性確保法の施行に伴い、膵島移植は第1種再生医療等に分類された。これを受けて、特定認定再生医療等委員会及び厚生科学審議会での法に基づく審査を経て、第1種再生医療等としての承認（平成28年1月5日 厚生労働省発医政0105第2号）を受けた。この対応により、透明性および安全性がさらに確保された質の高い試験実施体制となっている。

本研究において膵島移植に対する併用免疫抑制剤の効果と安全性を治験に近いレベルで証明することにより、併用薬剤の効能追加の承認及び膵島移植の保険医療化が図られ、膵 β 細胞不全であるインスリン依存状態糖尿病に対する根治的かつ低侵襲治療法が確立されることが期待される。さらに、膵島移植が再生医療の枠組みで展開されることで、次世代医療として開発されている幹細胞由来細胞あるいは異種細胞等を用いる細胞移植療法の基盤技術としての役割も果たしうると思われる。