



50回記念
シンポジウム
抄録

50回記念 シンポジウム 1

50回記念
シンポジウム

特別講演

SY
01

日本の脳死ドナー-膵腎同時移植第1例



筑波大学名誉教授/千葉労災病院名誉院長

深尾 立

略 歴

- 1964年 千葉大学医学部卒業
- 1969年 千葉大学大学院医学研究科外科学第二修了
- 1972年 米国コロラド大学医学センター移植外科
Research and Clinical Fellow
- 1975年 筑波大学臨床医学系外科（消化器）講師
- 1983年 筑波大学臨床医学系外科（消化器）助教授
- 1992年 筑波大学臨床医学系外科（消化器）教授
- 2001年～2005年 日本移植学会理事長
- 2002年 千葉労災病院病院長
- 2007年～2021年 HAB研究機構理事長
- 2008年 筑波大学名誉教授
- 2012年 千葉労災病院名誉院長

ランチョン
セミナー

イブニング
セミナー

レシビエント移植
コーディネーター
教育セミナー

ワークショップ

アワードセッション

一般演題

SY
02

膵移植黎明期におけるnon-heart-beating ドナーからの膵移植の経験



東京女子医科大学名誉教授

寺岡 慧

1984年に筑波大学病院で実施された脳死ドナーからの膵腎同時移植 (SPK) はわが国の臓器移植に大きなインパクトを与えた。我々は膵移植実施に向けての基礎的検討に取りかかり、動物実験を繰り返し、膵の阻血限界、血栓形成機序の検討、次いで摘出・移植術式、免疫抑制法、血栓予防法などのプロトコルを作成した。倫理委員会で臨床膵移植の承認が得られ、その具体的準備を開始した。

1990年にNon-heart-beating donor (NHBD) からのSPKを実施し、透析 (10POD)・インスリン離脱 (15POD) が得られた。その後10例の症例を追加したが、1995年に腎移植普及会が日本腎臓移植ネットワークに改組され、腎の配分ルールが1-keep、1-share (摘出チームが1腎を移植できる) から2-share (2腎ともネットワークで配分する) に変更されたため、事実上SPKの実施が不可能となり、いったんNHBDからのSPKプログラムを中断した。

その後臓器移植法の成立と共に日本臓器移植ネットワークが構築され、法の下での脳死ドナーからの臓器移植が開始された。SPKのための腎の配分ルールの策定の遅れが懸念されたが、これについては腎移植側と膵移植側との協議により、DR抗原が1抗原以上適合する場合は、1腎を一位SPK希望者に配分することで決着がついた。

膵移植はI型糖尿病の根治療法としてほぼ定着したが、今後は症例数の増加に加えてその成績を更に向上させることが大きな課題である。そのためには血栓形成と拒絶反応の克服が重要である。血栓形成については脾静脈内径と血流のミスマッチ、膵浮腫による毛細血管の狭小化と赤血球膜変形能の低下、脾静脈血中のTXB2/PGI2比の上昇、腸骨静脈圧迫症候群とspur formation (May-Thurner syndrome) などへの対策が必要であろう。

略 歴

昭和45年 8月	東京大学医学部医学科卒業
昭和53年 4月	東京女子医科大学第3外科入局
昭和56年 4月	東京女子医科大学第3外科助手
昭和58年 6月	同 講師
平成元年 2月	同 助教授
平成4年 7月	同 教授
平成13年 4月	東京女子医科大学 先端生命医学研究所代用臓器学教授 兼務
平成17年 4月	東京女子医科大学 大学院看護学研究科教授 兼務
平成22年 4月	国際医療福祉大学熱海病院院長・移植外科教授 東京女子医科大学名誉教授
平成24年 4月	国際医療福祉大学小田原保健医療学部長 兼務
平成26年 7月	国際医療福祉大学熱海病院名誉院長
令和元年 3月	国際医療福祉大学退職

SY
03

本邦の膵移植黎明期： 生体膵移植の導入と臨床成績



藤田医科大学医学部移植・再生医学講座

剣持 敬

略 歴

- 1983年 千葉大学医学部卒業，千葉大学第2外科入局
1992年 米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) 留学 (研究員)
1997年 千葉大学大学院 先端応用外科学 講師
2005年 国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター長
2012年 藤田医科大学医学部 臓器移植科 教授
2012年 藤田医科大学病院移植医療支援室 室長 (併任)
2016年 藤田医科大学大学院医学研究科 移植・再生医学 主任教授
2016年 藤田医科大学大学院保健学研究科 移植コーディネーター分野 教授 (兼任)
2018年 藤田医科大学病院 臓器移植センター長 (併任)
併任：京都府立医科大学医学部移植再生外科学 客員教授
東京医科大学八王子医療センター 消化器・移植外科学 客員教授
千葉大学医学部先端応用外科学 非常勤講師

学会活動等

日本膵・膵島移植学会理事長，Asian Pancreas and Islet Transplant Association (APITA) (Vice president)，International Pancreas and Islet Transplant Association (IPITA) (Ex councilor)，日本臨床腎移植学会理事長，日本臓器保存生物医学会理事 (前理事長)，日本移植学会理事，日本組織移植学会理事，日本臓器移植ネットワーク理事，日本移植コーディネーター協会 (JATCO) 役員，膵臓移植実務者委員長等



特別講演
抄録

Curing Diabetes with Islet Cell Transplantation: Transitioning from Allo to Xenotransplantation



Department of Surgery, University of Sydney

Wayne John Hawthorne

Pancreas and Islet cell transplantation are the gold standard to treat type 1 diabetes, but they are plagued by multiple factors including donor or selection, organ procurement and isolation parameters. This study aimed to identify the key contributing factors that affected the outcome of islet preparations in order to proceed to transplantation. Islets were isolated from DBD donor pancreata using collagenase and neutral protease. Donor characteristics, procurement data, isolation yield and outcomes were analysed to determine variables associated with transplantable yields. Data was further divided into Transplanted (Tx) and Non-transplanted (NTx) to identify factors significantly related to successful outcomes. Data collected from Westmead's 320 islet isolations undertaken between July 2000 and December 2022 will be presented. Our focus has been to improve our overall outcomes and minimize our costs. A focus on increased donor BMI/weight and lower CIT have contributed significantly to successful islet isolation outcomes, resulting in significant improvements to transplantable yields of islets for treatment of our patients suffering hypoglycemic unaware Type 1 diabetes. However, to increase transplantation rates, we have been developing the cure to replace or be an additional therapy to allotransplantation. We have developed xenotransplantation to be safely introduced for clinical use. In this lecture I will present the close interaction between the international guiding bodies, the International Xenotransplantation Association (IXA), The Transplantation Society (TTS) and the World Health Organization (WHO) to establish clinical xenotransplantation. Long-term monitoring of xenotransplantation trials and outcomes have been established and a registry established and updated regularly, in line with prior WHO guidance and current IXA recommendations. Continuous updates to world guidelines and regulatory guidance documents are indicated, in line with the ongoing technological advancements and findings from current studies, to ensure the most up-to-date implementation of guidance at the global level. This is clearly crucial, as evident from the outcomes of the Changsha Global Consultation Continued involvement of representatives from all disciplines are essential to discuss progress and innovations in the field, to mirror this progress with respect to regulatory oversight, and foster this at the global level under the umbrella of the three international guiding organizations of the IXA, TTS and WHO. This lecture will provide an update on how these processes have occurred and provide data on ongoing updates for potential clinical trials.

略歴

Positions and Honors.

1998-09 Senior Lecturer/Senior Research Fellow, Dept of Surgery, University of Sydney.

2006- Director of National Pancreas & Islet Transplant Laboratories, Westmead Hospital, Westmead.

2010-17 Associate Professor, Dept of Surgery, University of Sydney at Westmead Hospital.

2017- Professor of Transplantation, Dept of Surgery, University of Sydney.

2019- President Australasian College of Biomedical Scientists.

2020- President International Xenotransplantation Association (IXA) .

Honors

1991 Surgical Research Society Young Investigator of the Year Award.

1995 Centenary Fellowship for Medicine, University of Sydney.

1996 Jansen Cilag International Travel Fellowship, Transplantation Society Australia and New Zealand (TSANZ).

2003 Inaugural Winner of the prestigious “McKenzie Fellowship for Transplantation” from TSANZ.

2007 Key Opinion Leader award. The International Transplant Society (TTS).

2010 Winner XENOME AWARD (European Union), Xenome is an integrated project in the European Sixth Framework Program

presented at the 16th Nantes/Actualités/Transplantation.

2014 Kidney Health Australia - TSANZ National Meeting “Best Research in the Field of Laboratory Research”.

2015 Australia-Harvard Fellowship-Beth Israel Deaconess, Harvard Medical School, Auto Islet Cell Transplant.

2018 Visiting Professor appointment, The Second Hospital of Central South University, Changsha, CHINA.

2018 Kidney Health Australia-TSANZ National Meeting “Best Research in the Field of Clinical Research”


2022 Best Presentation-TSANZ National Meeting “Best Research in the Field of Laboratory Research”

Selected peer-reviewed publications (in chronological order).

List the title and complete reference to all publications during the past three years.

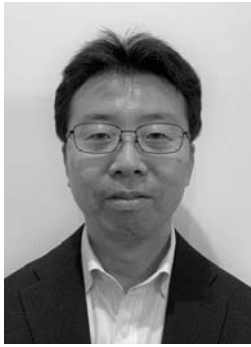
1. Hawthorne W. J., et al. Xenotransplantation of Genetically Modified Neonatal Pig Islets Cures Diabetes in Baboons. 2022, *Front Immunol* 13 : 898948.
2. Hawthorne WJ, Cowan PJ, Buhler L, Wolf E. International standards and guidelines for xenotransplantation. *Nature Biotechnology*, *Nat Biotechnol*, 2021. 39 (12) : p. 1501-1502.
3. Hawthorne, W. J. World first pig-to-human cardiac xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2022. 29(1): e12733.
4. Nottle MB, Hawthorne WJ, Cowan PJ. The birth of Dolly and xenotransplantation 25 years on. *Xenotransplantation*. 2022 Nov 22:e12782. doi : 10.1111/xen.12782.
5. Hawthorne, W.J., A. Thomas, and R.N. Pierson, Ethics and Theoretical Issues in Kidney Xenotransplantation. *Semin Nephrol*, 2022 : p. 151288.
6. Hu M, Hawthorne WJ, Yi S, O’Connell PJ. Cellular Immune Responses in Islet Xenograft Rejection. *Front Immunol*. 2022 Jul 7 ; 13 : 893985. doi : 10. 3389/fimmu. 2022. 893985.
7. Xiaowei Hu, et al. International Human Xenotransplantation Inventory : A 10-year Follow-up. *Transplantation*, 2022 Sep 1 ; 106(9) : 1713-1716. doi : 10.1097/TP. 0000000000004016.
8. Wong, W. K. M., et al., Analysis of Half a Billion Datapoints Across Ten Machine-Learning Algorithms Identifies Key Elements With Insulin Transcription in Human Pancreatic Islet Cells. *Front Endocrinol*, 2022. 13 : p. 853863.
9. Hawthorne WJ, Fuller E, Thomas A, Rao JS, Burlak C. Update on xenotransplantation 2021. *Xenotransplantation*. 2021 Sep ; 28(5) : e12710. doi : 10. 1111/xen. 12710.
10. Khan, T., et al., Protection from the Second Warm Ischemic Injury in Kidney Transplantation Using an Ex Vivo Porcine Model and Thermally Insulating Jackets. *Transplant Proc*, 2021. 53(2) : p. 750-754.
11. Hawthorne, W.J., A. Thomas, and C. Burlak, Xenotransplantation literature update, November/December 2020. *Xenotransplantation*, 2021. 28(2) : p. e12674.
12. Hawthorne, W.J., et al., Successful Islet Outcomes Using Australia-Wide Donors: A National Centre. *Metabolites*, 2021. 11(6).
13. Desai, C.S., et al., Anticoagulation practices in total pancreatectomy with autologous islet cell transplant patients : an international survey of clinical programs. *Transpl Int*, 2021. 34(3) : p. 593-595.
14. Cottle, L., et al., Structural and functional polarisation of human pancreatic beta cells in islets from organ donors with and without type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2021. 64(3) : p. 618-629.

15. Bampton, T.J., et al., Australian experience with total pancreatectomy with islet autotransplantation to treat chronic pancreatitis. ANZ J Surg, 2021.
16. Yau, B., et al., A fluorescent timer reporter enables sorting of insulin secretory granules by age. J Biol Chem, 2020. 295 (27):
17. Webster, A.C., et al., Australia and New Zealand Islet and Pancreas Transplant Registry Annual Report 2019 : Islet Donations, Islet Isolations, and Islet Transplants. Transplant Direct, 2020. 6 (7): p. e565.
18. Hawthorne W.J, C. Burlak, Xenotransplantation literature update. Xenotransplantation, 2020. 27 (1): p. e12582.
19. Shahrestani, S., et al., Culture of Transplant Perfusate Using BACTEC Technology and Antibiotic Prophylaxis Influences Wound Complications Within a Kidney Transplant and SPK Transplant Cohort. Transplant Proc, 2020.
20. Rogers, N.M., Hawthorne,W.J, O'Connell, P.J. Moving Toward Transplant Tolerance : Is Targeting Donor Antigen-presenting Cells the Key? Transplantation, 2020. 104 (4): p. 664-665.
21. Lev, S., et al., Monitoring Glycolysis and Respiration Inflexibility of Cryptococcus neoformans. Pathogens, 2020. 9 (9).
22. Kiss, M., et al., Effectiveness of Helminth Therapy in the Prevention of Allograft Rejection: A Systematic Review of Allogeneic Transplantation. Front Immunol, 2020. 11 : p. 1604.
23. Hu, M., et al., Low-Dose Interleukin-2 Combined With Rapamycin Led to an Expansion of CD4(+) CD25(+) FOXP3(+) Regulatory T Cells and Prolonged Human Islet Allograft Survival in Humanized Mice. Diabetes, 2020. 69 (8) : p. 1735-1748.
24. Hawthorne, W.J., et al., Sir Bob Elliot-"In Memoriam". Xenotransplantation, 2020. 27 (5): p. e12649.
25. Hawthorne, W.J. and P. J. Cowan, Xenotransplantation in Australia: Development of the regulatory process. Xenotransplantation, 2020. 27 (3): p. e12603.
26. Hawthorne, W.J. Partnership of the International Xenotransplantation Association, The Transplantation Society, and World Health Organization in the development of guidance documents and policies for xenotransplantation including the Changsha Communique', Xenotransplantation, 2020 May ; 27 (3): e12604. doi : 10. 1111/xen. 12604.



ランチョンセミナー
抄録

固形臓器移植感染管理のUp To Date ー外科と内科のクロストークー



長崎大学病院感染制御教育センター
長崎大学大学院・熱帯医学・グローバルヘルス研究科

田中健之

固形臓器移植の周術期感染管理の基本は、ワクチンによる Vaccine preventable diseases (VPDs) の予防、予防抗菌薬投与、日和見感染症早期発見先制治療、重症感染症合併への適切な治療選択の4つの要素である。

感染症の治療は抗微生物薬の開発により大きな改善があった歴史があるが、昨今は抗微生物薬の開発は非常に限定的なものに留まり、それと相反するように、薬剤耐性菌の問題が大きな要素を占めるようになった。抗菌薬適正使用支援チーム (AST) の取り組みを評価する「抗菌薬適正使用支援加算」が2018年に新設され、多くの病院で支援チームが発足した。このチームの活動や従来の感染症科により院内感染症コンサルテーションにより薬剤耐性菌の問題をより効率よく取り組むには内科側からのアプローチだけでなく、外科側の理解も必要である。

日本はこれまで様々なVPDs対策で、海外より遅れをとった事例がいくつかある。そこには日本社会全体のワクチン接種へ慎重な考えが非常に強いという背景もある。移植前に接種すべきワクチンも日本移植学会 成人臓器移植予防接種ガイドラインを参考に実践されているが、全国での遵守率はこれまでわかっていない。この遵守状況を共有して、問題点を共有したい。

日本での感染症専門医の数は都合府県での地域差があることが問題となっている。臓器移植という高度医療の過程において感染症医の貢献はほんの一部であるが、その予後に影響する感染症のインパクトは非常に大きい。感染症医が普段、どのように考えて対応をするのか、また、外科の先生方の事をどのように理解しようとしているのか、また、相互の理解にはどのような要素が重要なのか、内科医の立場からの意見をもとに議論の場としたい。

略 歴

2002年	熊本大学医学部卒業、長崎大学医学部付属病院熱研内科研修医
2003年	日赤長崎原爆病院 研修医
2004年	十善会病院 内科（呼吸器科）
2005年	国立病院機構長崎神経医療センター（現：川棚医療センター）呼吸器内科
2006年4月－2011年8月	長崎大学病院熱研内科（熱帯医学研究所臨床感染症学分野）医員
2011年9月－2013年9月	米国コロラド大学/National Jewish Health 呼吸器科・集中治療科 ポスドク研究員
2013年10月－2014年3月	長崎大学病院 感染症内科（熱研内科）助教
2015年4月－2018年3月	長崎大学病院 感染症内科（熱研内科）講師
2018年4月－2020年8月	長崎大学病院 感染制御教育センター 講師
2020年9月－現在	長崎大学病院 感染制御教育センター 病院准教授

＜所属学会および専門医資格等＞

日本感染症学会（感染症専門医・指導医）・評議員
 日本内科学会（内科認定医、総合内科専門医）、日本呼吸器学会（呼吸器専門医・指導医）
 ICD（インフェクション・コントロールドクター）
 日本移植学会、日本エイズ学会、日本環境感染学会、日本化学療法学会、日本結核・非結核性抗酸菌症学会、米国胸部学会（ATS：American Thoracic Society）

＜社会活動＞

- ・日本移植学会感染症対策委員会委員
- ・長崎市感染症診査協議会委員、長崎県新型コロナウイルス感染症調整本部調整員
- ・JICA国際緊急援助隊感染症対策チーム（診療班）作業部会委員
- ・サモア麻しん流行に対するJICA国際緊急援助隊・感染症対策チーム（診療班）派遣（2019年12月）
- ・JICAメキシコ「メキシコ国ユカタン半島にあるユカタン自治大学野口英世博土地域研究所感染症対策能力強化」の運営指導調査団の感染症専門家派遣 2022年9月
- ・JICAパナマ「パナマゴルガス記念研究所へのJICAによる感染症対策能力強化支援「パナマにおけるCOVID-19 他新興感染症に係るサーベイランス及び検査能力向上プロジェクト」の感染症専門家派遣 2022年9月
- ・日本呼吸器学会/集中治療学会/呼吸療法学会 ARDS診療ガイドライン2021改訂版作成SR（システムチェックレビュー）委員会委員

＜専門領域＞

臨床感染症、呼吸器感染症、院内感染制御、感染症コンサルテーション

＜研究テーマ＞

- ・ARDS、敗血症性ショックの血管透過性亢進の制御
- ・HIV感染症における日和見感染症の疫学研究

九州大学病院での膵臓移植について



九州大学大学院臨床・腫瘍外科

岡部 安博

加来啓三、野口浩司、目井孝典、佐藤優、久保進祐、中村雅史

1997年10月「臓器の移植に関する法律」施行後、2000年4月に大阪大学病院にて第1例の膵腎同時移植が行われた。2001年8月には当院最初の脳死下膵腎同時移植が行われた。その際には担当医として摘出手術、移植、術後管理に関わることができた。一方では膵臓移植の待機中に死亡される方もおられた。少しでも早く膵臓移植を受けて頂きたいと生体膵移植、膵腎同時移植も計画し施行した。当院では2件の生体膵腎同時移植、2件の生体膵単独移植を経験している。

その後、脳死法が改正され、家族の同意によって臓器提供が可能となると脳死下での臓器提供は増加し、脳死下膵腎同時移植も増加していった。現在では脳死下での膵移植の機会がかなり増加したため、2014年を最後に当院では行っておらず、本邦でも近年では生体膵移植は行われていない。

当院では2001年当初から一貫してヘパリンフリーの術後管理を行っており、この10年では血栓症による膵摘出は経験していない。最近では外腸骨動静脈をSwingして外腸骨静脈と門脈吻合を外側にして吻合している。また、当科では移植膵を右後腹膜腔に静置するようにしている。この利点は、移植床作成が腎移植同様に簡単に出来ること、膵臓が腹腔内と隔離されることにより固定されやすくなり、早期の離床がしやすいことが挙げられる。十二指腸、小腸吻合では初期には十二指腸-空腸との端側吻合を行っていたが、最近では十二指腸と回腸との側々吻合を1か所のみで行っている。当科では、術後の大量消化管出血を数件経験しており、Roux-en-Y吻合では吻合箇所が増えること、リークしたときにストーマを上げやすいことなどから吻合部を一か所としている。

術直後の管理は早期血栓の予防と消化管の減圧が重要と考えており、頻回の超音波検査、十分な輸液、早期離床、排便コントロールを行っている。当院では2023年1月末までに88件の膵移植を経験してきた。当院での膵移植の変遷と最新の方針について報告する。

略 歴

＜学歴＞

平成元年（1989） 3月31日 福岡県立修猷館高等学校卒業

平成 8年（1996） 3月27日 九州大学医学部卒業

＜学位＞

令和2年（2020） 4月30日 医学博士（九州大学：乙第2766号）

＜職歴＞

平成 8年（1996） 5月15日 九州大学医学部附属病院 第一外科入局（研修医）

平成 8年（1996） 12月 1日 Pittsburgh大学訪問研究員

平成 9年（1997） 2月 1日 九州大学医学部 第一外科 研修医

平成 9年（1997） 5月15日 聖マリア病院 スーパーローテーション/外科

平成12年（2000） 4月 1日 東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター

平成13年（2001） 4月 1日 九州大学医学部 第一外科 医員

平成15年（2003） 4月 1日 豊見城中央病院 外科

平成17年（2005） 4月 1日 九州厚生年金病院 外科

平成18年（2006） 4月 1日 九州大学病院 第一外科 医員

平成20年（2008） 1月 1日 藤田保健衛生大学病院 肝・脾外科 助教

平成22年（2010） 4月 1日 九州大学病院 臨床・腫瘍外科 特任助教

平成25年（2013） 5月 1日 原三信病院 外科医長

平成27年（2015） 10月 1日 九州大学医学研究院 臨床・腫瘍外科 特任助教

膝・腎移植グループチーフ

平成28年（2016） 4月 1日 九州大学医学研究院 臨床・腫瘍外科 助教

令和 4年（2022） 4月 1日 九州大学医学研究院 臨床・腫瘍外科 講師

現在に至る

＜所属学会＞

日本膝・膝島移植学会 理事

日本臨床腎移植学会 評議員 理事

日本外科学会 外科専門医

日本移植学会 評議員 人材育成委員

日本小児腎不全学会 評議員

腎移植血管外科研究会、日本消化器外科学会、日本肝胆膵外科学会

＜その他＞

2016年 日本移植学会主催 次世代若手リーダーセミナーにて発表

2020年～ 日本移植学会の人材育成委員として活動している。

長崎における膵・膵島移植の歩みと、 特に膵島移植の最近の知見に関して

長崎大学大学院移植・消化器外科学

足立智彦



膵島移植は1型糖尿病に対する根治的移植医療である。2000年のエドモントンプロトコール発表以後、膵臓移植と比べて低侵襲な根治移植医療として、世界的に施行されてきた。当科では先々代の土屋涼一教授（第3回本学会学術集会主宰）の時代より膵島移植施行を模索してきたが、2006年頃より本格的に活動を再開し、アルバータ大学への留学/国内施設見学等を行ってきた。膵臓移植に関しては、2017年に1例目を施行し徐々に症例を積み上げているものの、膵島移植に於いては未だ臨床施行には至っていない。膵島移植は膵臓移植よりも低侵襲医療であり、今後の細胞研究あるいは技術の発展を享受し得る移植医療であることから当科でも積極的に研究を行い、細胞工学を基盤とした細胞シート研究も進展したことから、特に細胞シートを応用した皮下膵島移植の研究を施行してきた。すなわち、マウスでの膵島/間葉系細胞複合シート皮下移植の有用性 (Hirabaru et al. Tissue Eng Part C Methods, 2015)、ヒト線維芽細胞シートとの共培養でのヒト膵島への保護効果 (Matsushima et al. Cell Transplant, 2016)、膵島細胞と線維芽細胞/ BMSC/ ADSCの各々共培養比較においてのADSCの優位性 (Imamura et al. Islets, 2018)、大動物 (ブタ) での膵島/ADSCシート皮下移植での血糖正常化 (Yamashita et al. Regen Ther. 2021) 等を報告してきた。今回のセミナーでは、当科のこれまでの膵・膵島移植への歩みとともに、特に膵島移植における、新たな船出となり得る最新の知見を交え報告する。

略 歴

1993 (平成5)	年3月10日	私立青雲高等学校卒業
1994 (平成6)	年4月1日	長崎大学医学部入学
2000 (平成12)	年3月5日	長崎大学医学部卒業
	5月1日	長崎大学医学部附属病院第2外科 (移植・消化器外科) 入局
2001 (平成13)	年6月1日	長崎市立市民病院 研修医ローテート (麻酔・整形・放射線)
2002 (平成14)	年4月1日	長崎労災病院外科勤務
2003 (平成15)	年4月1日	長崎市立市民病院外科勤務
2004 (平成16)	年4月1日	長崎大学大学院病態解析・制御学講座 移植・消化器外科 入学
2006 (平成18)	年4月1日	長崎大学医学部・歯学部附属病院 医員採用
	6月1日	Canada, Edmonton, Alberta大学 Clinical Islet isolation laboratory留学
	9月1日	Prof ; J.Shapiro, Director; T.kin, 臨床膵島細胞分離に従事
2008 (平成20)	年4月9日	長崎大学医学部附属病院 移植・消化器外科 医員採用継続 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態解析・制御学講座 移植・消化器外科 卒業 (甲第195号)
2009 (平成21)	年10月1日	長崎大学病院 移植・消化器外科 助教
2011 (平成23)	年6月1日	Canada, Edmonton, Alberta大学 Clinical Islet isolation laboratory留学 日本学術振興会：研究者海外派遣基金助成金 (組織的な若手研究者等海外派遣プログラム) に基づく「海外派遣による自立した若手生命医療科学研究者育成支援プロジェクト」にて派遣
		Prof ; J.Shapiro, Director ; T.kin, 臨床膵島細胞分離に従事
2011 (平成23)	年9月1日	長崎大学病院 移植・消化器外科 助教
2015 (平成27)	年4月1日	長崎労災病院 第二外科部長
2016 (平成28)	年4月1日	長崎大学病院 移植・消化器外科 助教
2019 (平成31)	年4月1日	長崎大学大学院 移植・消化器外科 講師

<資格>

Fellow of American College of Surgeons (FACS) 2015年10月4日
 日本外科学会認定医 第19740号 (2004 (平成16) 年12月1日)
 専門医 第1913775号 (2007 (平成19) 年12月1日)
 指導医 第S011014号 (2016 (平成28) 年1月1日)
 日本消化器外科学会専門医 第3004464号 (2009 (平成21) 年1月1日)
 指導医 第5980号 (2013 (平成25) 年6月1日)
 がん治療認定医機構認定医 第09100319号 (2010 (平成22) 年4月1日)
 日本胆道学会認定指導医 第21号 (2011 (平成23) 年5月13日)
 日本膵臓学会認定指導医 (2018 (平成30) 12月1日)
 日本肝臓学会専門医 第6957号 (2015 (平成27) 4月1日)
 日本移植学会認定医 第20120779号 (2012 (平成24) 年8月1日)
 日本組織移植学会認定医 第76号 (2017 (平成29) 年4月1日)

<活動>

日本肝胆膵外科学会評議員 (2010 (平成22) 年5月27日～)
 日本内視鏡外科学会評議員 (2011 (平成23) 年10月1日～)
 日本胆道学会評議員 (2012 (平成24) 年7月1日～)
 九州外科学会評議員 (2015年4月1日～)
 日本膵・膵島移植学会 評議員 (2017年10月1日～)
 日本消化器病学会九州支部例会 評議員 (2020 (令和2) 年4月1日～)



イブニングセミナー 抄録

臓器・細胞移植における制御性T細胞を用いた臨床研究の動向 と本邦における移植後免疫寛容を目指した臨床治験の現状



順天堂大学免疫治療センター

内田浩一郎

膵・膵島移植は、至適ドナーの選択・グラフト採取法や、移植前のプレコンディショニング・免疫療法の開発により、グラフト生着率は向上し、移植患者の長寿が期待できる時代となった。一方、患者は拒絶反応を予防する免疫抑制剤の生涯に渡る内服を要するため、感染症、発癌のみならず、耐糖能異常の発生リスクもまた漸増し、そのグラフト生着や予後に影響を与えている。そのため、免疫抑制剤の最低用量化や完全離脱である免疫寛容状態の誘導は、膵・膵島移植患者の長期予後を改善させる治療法として期待されている。

当研究室では、移植片への選択的な免疫制御機能を持つ誘導誘導型抑制性T細胞（JB-101）を研究開発し、生体肝移植において免疫寛容を誘導する有効性とその安全性について、医師主導治験を実施している。この新規免疫細胞は、FoxP3陽性CD4陽性制御性T細胞と抑制性CD8陽性T細胞を主に構成され、レシピエントのT細胞を原料とし、ドナー抗原とT細胞共刺激阻害剤（CD80抗体、CD86抗体）で培養誘導される。先行研究においては、その単回投与により10年以上の免疫抑制剤離脱に成功するという画期的な有効性をもつものの、本治験の実施と将来の普及に向けた開発課題は多く残っている。また、免疫寛容の誘導が、従来の肝移植と比較し、その長期的な有効性・安全性の持続やQOLを評価することで、医療経済効果をどの程度もたらすかも大切な課題となっている。

本セミナーにおいて、実施中の医師主導治験で得られている新たな知見や開発課題を共有させていただくと共に、膵・膵島移植へと応用されつつある免疫細胞治療についてもレビューさせていただきます。

略 歴

平成16年 順天堂大学医学部 卒業
順天堂医院 初期臨床研修医

平成18年 北海道大学 消化器外科I 入局


平成22年 マイアミ大学ジャクソン記念病院
臨床移植外科フェローシップ

平成24年 旭川医大 消化器外科移植外科

平成26年 順天堂大学アトピー疾患研究センター 助教

令和 3年 順天堂大学 免疫治療センター 副センター長・准教授
移植再生免疫学 准教授

所属学会：日本移植学会（トランスレーショナルリサーチ委員）、
日本肝移植学会、日本外科学会、アメリカ移植外科学会



レシピエント
移植コーディネーター
教育セミナー
抄録

1 型糖尿病Up date ～膵・膵島移植の適応に関する私見も踏まえて～



長崎大学病院 内分泌・代謝内科

堀江一郎


1 型糖尿病では、膵ラ氏島の β 細胞量が20～30%前後まで減少すると、インスリン分泌不全に陥り臨床的な糖尿病発症に至る。1 型糖尿病治療の原則は適切なインスリン補充であるが、様々な状況下で異なるインスリン感受性に加えて、食事や活動量といった日々変化するものに対応して適切なインスリン量を決定することは、カーボカウント法の習得者でもかなり難しい。

しかしながら近年の技術革新によって、持続グルコースモニタリング (CGM) の精度が向上し、簡便に使用可能となったことから 1 型糖尿病治療は飛躍的に進歩した。また、CGMと連動し基礎インスリン注入量を自動調整するクローズドループ機能を備えたインスリンポンプも使用できるようになり、夜間など食事を取らない時間帯の血糖コントロールはほぼ完璧にこなせるようになった。そのほか、従来の超速効型よりもさらに作用発現が早いインスリン製剤の登場や、インスリン非依存的な機序で血糖を安定化させるSGLT2阻害薬の適応拡大、そして低血糖時のグルカゴン点鼻薬の普及なども大いに1型糖尿病治療に貢献している。

一方で、これらの先進機器や薬剤を活用してもなお血糖制御が困難な1 型糖尿病患者は、ある一定数存在する。内因性インスリン分泌が限りなく枯渇し、予測不能の血糖変動が認められる、いわゆるブリットル型と言われるタイプである。 β 細胞が失われると、ラ氏島内の細胞間コミュニケーションネットワークに障害が生じ、隣接する細胞の機能障害を起こす。特に α 細胞機能障害は、低血糖時のグルカゴン分泌不全や食後のグルカゴン奇異性分泌など、血糖不安定性に深く関与していると考えられている。ブリットル糖尿病の多くは、糖尿病腎症や神経障害などの糖尿病合併症が進行した患者であり、血糖管理以外にも多くの問題を抱えていることが多い。膵移植や膵島移植は、このようなブリットル型患者に対して、現状で状況を打開できる唯一の治療法と言える。本セミナーでは、1 型糖尿病治療のUp dateとともに、私が考える膵・膵島移植の適応患者について解説したい。

略 歴

2003年	長崎大学医学部 卒業
2010年	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医療科学専攻 博士課程 修了
2013年	長崎大学病院 内分泌・代謝内科（第一内科）助教
2021年	同 講師



ワークショップ
抄録

WSP1
01

定型化した膵移植手術、管理

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院

平光高久、長谷川雄基、田中慧、余西洋明、西沢慶太郎、二村健太、岡田学、後藤憲彦、一森敏弘、渡井至彦、鳴海俊治

【はじめに】膵移植手術は各施設において年間数例であることが多く、その術式、術後管理を定型化するには十分でない。しかし、当院では、これまでの症例の蓄積からほぼ定型化した手術術式、術後管理を行っている。

【方法】膵移植のbench surgeryでは、cold ischemia time (CIT) を短縮するため、リガシュアを使用している。基本的には胃十二指腸動脈は上腸間膜動脈からの血流が確認できれば再建を行っていない。必要であれば脾動脈、上腸間膜動脈をドナー腸骨動脈によるY graftを行い再建している。が膵移植は、膵腎同時移植 (SPK) であれば基本的には腹部正中切開で腹腔内に移植し、膵移植を先行することによりCIT短縮を行っている。移植膵の門脈を、外腸骨動脈の外側に移動した外腸骨静脈に吻合することにより門脈血栓症予防となる。移植十二指腸は、bench surgeryで移植十二指腸の肛門側を長めに残しておくことにより、移植膵血流再開した後、産生される多量の膵液を長めに残した移植十二指腸内にドレナージすることにより、良好な視野で止血を行えるだけでなく、移植十二指腸を血流良好な部分で切離することができるため、断端からのleakageの予防にもなる。術後管理では、血栓症予防のため術中から5000単位/日程度の少量のヘパリンを使用している。門脈血栓症の評価として、術後2-3日後、造影CTを行い、明らかな門脈血栓がないことをrule outしている。免疫抑制剤は、SPKではバジリキシマブ、PAKではサイモグロブリンを使用し、ステロイド、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルにて管理している。タクロリムスは術後1週間は静注で使用しているが、それ以降は内服としている。タクロリムスはトラフ値で管理しており、8-10ng/mlを維持している。

【結果】33例の膵移植を行い、4例で膵graft loss (death with functioning graft 3例、移植膵周囲炎 1例) を経験している。当院の定型化している膵移植手術、管理について検討する。

WSP1
02

グラフト膵摘出に関する次世代への継承

藤田医科大学 医学部 移植・再生医学講座

伊藤泰平、剣持敬、栗原啓、會田直弘

次世代へ脳死膵腎グラフト摘出手技を継承するため、以下のポイントに留意している。

【3次評価の留意点】造影CTがあると非常に有用であるが、多くの場合、撮像されていない。

以下、超音波によるポイントを記す。

①腫瘍性病変の有無（腎臓も含めて） ②形態学的異常：脂肪化、繊維化、腫大、膵管拡張、左右腎の大きさ ③血管走行（肝動脈の変異はないか？（右、中、左肝動脈をそれぞれ肝内末梢側から追うと分かりやすい。）／左副肝動脈の有無（Spiegel葉とS2境界）／左右腎動静脈に変異はないか？／SMAと腎動静脈根部は近くないか？

【他チームとの摘出前確認事項】1. 下大静脈カテーテルを入れるか（右肺の摘出の有無）？

2. 横隔膜上どの位置で下大静脈を切るか（肝，心）？ 3. 肝摘出後，膵腎en blockか？

4. 肝膵en bloc後，腎採取か？（肝，膵，腎）？ 5. SMA, SMVをどこで切るか（膵，小腸）？

6. GAD, CHA, PVをどこで切るか（肝，膵）

【膵腎摘出手技】膵腎一塊の摘出を基本としている。以下、手順を示す。

①Kocher授動Kocher授動（右腎と膵頭部の切離）、②胃前庭部の切断、③空腸口側の切断、④腸管と腸間膜の切離（小腸から直腸まで）、⑤左右腎の脱転と尿管の確保、⑥膵腎を一塊として椎体より切離、⑦カニューレーション留置レベルでの大動脈、下大静脈の切離

【バックテーブル手技】①大動脈を背側より観音開きに切離し、内腔の確認、②腎動脈とSMAを境界とし、大動脈壁切離、③左腎と膵体尾部の切離、④大動脈前面組織を切離し、膵腎の分離、⑤左右腎の分離

膵腎摘出手技、バックテーブル手技に関しては、ビデオを供覧して解説する。

WSP1
03膵臓移植手術手技と術前術後管理に
おける工夫の変遷と次世代への継承

広島大学 消化器・移植外科

田原裕之、福原宗太郎、別木智昭、荒田了輔、今岡洸輝、箱田啓志、小野紘輔、望月哲矢、Akhmet Seidakhmetov、井出隆太、築山尚史、中野亮介、Doskali Marlen、坂井寛、谷峰直樹、大平真裕、井手健太郎、田中友加、小林剛、大段秀樹

本邦膵臓移植は全国で465例が施行されている（2020年末まで）。自施設では2008年以降、13例を経験しているに過ぎない。肝臓や腎臓移植と比べるとその数は少なく、生体移植もほぼないので摘出術を含めた膵臓移植手術を経験できる人材が限定的である。成績向上を永続的に目指すためには、手術手技や術後管理の次世代への発展と継承が求められる。

【手術手技】当施設では手術手技トレーニングとして、若手医師に腎移植レシピエント手術の執刀機会を一定期間一医師に集中して与えている。血管吻合やBench surgeryなど膵臓移植に必須な要素が定期的に学べ、手術動画を供覧し振り返るよう指導している。脳死提供臓器摘出は若手医師を交替制で帯同させ、次の執刀機会を与えられるよう順次指導している。また膵臓解剖の把握のため消化器外科膵臓手術症例も持ち回りで執刀させている。手術手技の工夫の特徴として、我々は全例門脈延長を行うこと、後腹膜アプローチで腸管吻合はRoux-en Yとしている。また静脈血栓防止のための吻合位置や腸管減圧チューブ留置についても術式の変遷を遂げており、次世代への発展のため症例を経験するたびに工夫を重ねている。

【術前術後管理】術後管理は膵臓移植実施要項内のマニュアルを基に管理を行っている。医師の働き方改革の観点からチーム医療体制を実践しており、誰がいつ診ても同じ診断治療が行えるよう工夫している。腎移植症例で活用している詳細な移植管理マニュアルとクリニカルパスを膵臓移植へ反映するよう目論んでいる。術前管理として待機期間中レシピエント候補の定期的な全身管理チェックと治療介入（心機能、神経障害、網膜症、透析条件変更など）を行い、糖尿病内科専門医との定期ミーティングと専門医ネットワーク活用による最良の1型糖尿病治療を実践し状態安定を図っている。

以上、限られた症例数と新しい医療体制に対応すべく、膵臓移植の次世代への発展と継承に尽力している。

WSP1
04

当院における移植外科医としての 修練体制と次世代への継承

¹長崎大学大学院 移植・消化器外科、²琉球大学大学院 消化器・腫瘍外科

松島肇¹、足立智彦¹、今村一步¹、大野慎一郎²、吉野恭平¹、
丸屋安広¹、原貴信¹、曾山明彦¹、日高匡章¹、江口晋¹

当科は2016年に膵臓移植実施施設の認定をうけた。膵臓移植プログラムを開始するにあたり、外科医の国内外の膵臓移植ハイボリューム施設への留学（海外1名、国内2名）や手術見学、また2017年の当院1例目の膵臓移植実施の際には他施設の経験豊富な移植外科医による手術指導を賜り、以降2022年までに8例の膵腎同時移植を経験した。このように膵臓移植の手術経験はいまだ限られてはいるが、現在では自施設での移植チームで膵臓移植手術や周術期管理を行うことができるようになった。その背景には当科での移植診療体制にある。当科では肝移植、膵臓移植、小腸移植のプログラムを有しているが、移植臓器にかかわらず肝胆膵外科チーム総勢で移植手術、周術期管理にあたっている。当科では1997年から2022年までの間に脳死・生体合わせて341例の肝移植を施行してきた。膵臓移植チームも膵臓移植のみならず肝移植手術やその周術期管理に参加し、中堅、若手外科医が肝移植での手術手技のトレーニング、特に血管吻合やBench surgeryなどを執刀医または第一助手として経験することができる機会が与えられている。また、脳死ドナー手術に関しても膵臓移植チームが膵臓のみならず肝摘出手術にも参加する機会を作ることで、ドナー手術の知識をより深め、幅広い手術手技を習得することができる。このように若手外科医が移植臓器にとらわれず、多くの移植手術、周術期管理に参加することで、経験できる機会が限られている膵臓移植の手術手技の習熟、周術期管理の次世代へと継承と発展を目指している。

WSP1
05

脳死膵臓移植術後腸閉塞の発症頻度と そのリスクファクターの解析

¹大阪大学消化器外科、²大阪がん循環器病予防センター

門威志¹、富丸慶人¹、小林省吾¹、伊藤壽記²、佐々木一樹¹、
岩上佳史¹、山田大作¹、野田剛広¹、高橋秀典¹、土岐祐一郎¹、
江口英利¹

【背景】腸閉塞は腹部手術後の代表的な合併症であり、膵臓移植患者においてもしばしば認められる。膵臓移植患者では背景疾患の1型糖尿病による胃腸障害の影響も相まって、一般的な腹部手術よりもその頻度が高い可能性が示唆されるが、膵臓移植後の腸閉塞の発症率やリスク因子については明らかではない。そこで、今回、膵臓移植後の腸閉塞の発症頻度やリスク因子などの詳細について検討した。

【対象・方法】当院にて2000年4月から2021年10月までの期間に1型糖尿病に対して脳死膵臓移植を施行した56例を対象とした。対象症例における、術後腸閉塞の発症頻度やリスク因子などの詳細を評価した。今回の解析では、入院加療を要したものを腸閉塞と定義した。

【結果】膵臓移植後の腸閉塞は56例中13例（23.2%）に認められた。発症時期は術後 1222 ± 1070 日で、術後腸閉塞を発症した13例のうち、5例（38%）が手術加療を要した。うち1例ではグラフト十二指腸穿孔を併発し、最終的に膵グラフト摘出に至った。術後腸閉塞発症例（13例）と非発症例（43例）の比較では、ドナー因子に有意差を認めなかった。レシピエント因子では腸閉塞発症例において移植時の年齢が有意に若年であった（ 42 ± 5 歳 vs 48 ± 8 歳： $p=0.0048$ ）。糖尿病罹病期間を含め、その他のレシピエント因子に有意差を認めなかった。手術因子に関しても両群間に有意差を認めなかった。Cox比例ハザードモデルによる術後腸閉塞発症に関する単変量解析では、術前および術中因子のうち、術中出血量のみが有意な術後腸閉塞発症に関連する因子であった（ $p=0.0254$ ）。なお、膵臓移植後の膵グラフト生存率は両群間に有意差を認めなかった。

【考察・結語】膵臓移植症例における術後腸閉塞発症率を明らかにした。この腸閉塞発症率は、既報告の他腹部手術よりも高率であった。また、そのリスク因子として術中出血量が同定されたことから、膵臓移植時の術中出血量を減らすことが術後腸閉塞発症抑制に繋がりが得る可能性が示唆された。

WSP2
01

日本臓器移植ネットワークから見た 脳死ドナーからの臍島移植へのあっせん システムにおける現状と課題

公益社団法人 日本臓器移植ネットワーク

清水聡子、大宮かおり、芦刈淳太郎、渡辺勇、竹村裕介、北村聖、
門田守人

2010年8月～2021年3月末までの脳死下臓器提供656例のうち、臍島の提供は376例、臍島の提供に至った事例は16件であった。

日本臓器移植ネットワークの臓器移植コーディネーターは、5類型該当施設に入院するドナーとなりうる患者家族に面談を行う前に、組織提供の対応エリアの確認、施設における組織提供ができる体制の有無、摘出可能な組織の医学的適応について事前確認を行った後、家族に対して組織提供に関する情報提供を行うことの検討を行う。臍島が医学的な理由で移植できない場合には、臍島移植班事務局にコンサルトを行い、臍島ドナーとして医学的適応があると判断された場合には、家族に対して臍島提供についての意向確認や組織コーディネーターとの面談調整を行うなどの一連の対応を行っている。しかし、同プロセスではドナー家族にとって臓器や組織の別々のコーディネーターから説明を聞き、承諾の手続きを二重で行うこととなり、家族を失う悲嘆の中で時間的拘束が長い、手続きが煩雑となるといった心的・身体的負担発生することが課題となっている。一部地域においては、ドナー家族の負担軽減を主目的として臓器移植コーディネーターが家族へ初回面談を行う際に組織移植コーディネーターも帯同し、家族が組織提供の説明を希望した際に、臓器提供の説明に続き、組織提供についての説明を行う場面が増えつつある。

脳死下臍島移植を進めるためには、臓器・組織提供の連携を高め、ドナー家族に与える負担軽減に配慮しながらドナー家族の組織提供に関する意向を汲み取る環境の整備が必須であると考える。今回は、日本臓器移植ネットワークから見た臍島を含む組織移植連携の現状と課題について報告する。

略 歴

2001年 4月 日本臓器移植ネットワーク入職 近畿ブロックセンター配属
2002年 7月 日本移植ネットワーク統廃合により大阪オフィス配属
現在に至る

脳死下臍島移植推進の根拠と方策

¹日本臍・臍島移植学会「臍島移植班」事務局、²藤田医科大学保健衛生学部看護学科、
³藤田医科大学病院移植医療支援室、⁴藤田医科大学医学部移植・再生医学

明石優美^{1,2}、加藤櫻子³、吉川充史³、會田直弘^{1,4}、栗原啓^{1,4}、
伊藤泰平^{1,4}、劍持敬^{1,4}

【背景】臍島移植は1型糖尿病に対するβ細胞補充療法として考案されたが、長く長期成績が不良であった。近年Edmonton protocol、CIT protocolの導入により臨床成績は劇的に向上した。本邦でも、2020年に脳死ドナー、心停止ドナーからの臍島移植が保険収載された。

【方法】「臍島移植班」事務局のデータベースから、2003.9～2022.7に本邦で実施された脳死ドナー、心停止ドナーからの94回の臍島分離、および臍島移植の成績を比較し、脳死下臍島移植の有効性について検討した。

【結果】94回の臍島分離を、心停止ドナーのDCD群 (n=72) と脳死ドナーのDBD群 (n=22) に分け比較検討した。臍島収量は、DCD群で300,677±191,490 IEに比較して、DBD群で410,611±102,860 IEと有意に高かった。臍島純度も、DCD群44.4±18.1%に比較して、DBD群で52.6±18.0%と良好であった。DCD群で移植に至った例は72例中39例で移植率は54.2%であったのに対し、DBD群では22例中19例、86.4%と高率であった。以上の分離成績より、脳死ドナー提供の臍臓からは良好なQualityの臍臓が高収量で分離され、新鮮臍島移植基準を満たし、移植されていることが分かった。また、心停止ドナーを用いた本邦の臨床臍島移植成績 (Edmonton protocol) は、5年臍島生着率は22.2%と低かったが、主として脳死ドナーを用いた成績 (CIT protocol) では3年生着率が80%と著明に改善している。

【考案・結語】脳死ドナー臍からは良好なviabilityを有する臍島分離が可能で、収量も高く、移植率が高いことが明らかとなった。また免疫抑制法は異なるが、主として脳死ドナーを用いたCIT protocolの臨床成績が著明に改善し、脳死下臍島移植の長期成績の改善が示された。脳死ドナー臍は臍臓移植に優先されるが、最近では臍臓移植への使用率は40-50%であり、脳死下臍島移植の機会は増加している。臍臓移植に提供されない脳死ドナー臍をより効率的に臍島移植に用いるためには、臓器Co・臍島移植Coの連携、臍島移植Coや臍臓摘出における互助制度の確立、W承諾の効率的実施などを着実に遂行してゆくことが肝要と考える。

略歴

2003年 臨床検査技師免許取得
2004年 杏林大学医学部付属病院 臓器組織移植センター 組織移植Co
2010年 (一社)日本スキンバンクネットワーク 組織移植Co
2014年 東京大学医学部付属病院 組織バンク部 シニア組織移植Co
2016年 藤田医科大学保健衛生学部 看護学科 講師 藤田医科大学病院 移植医療支援室 院内Co / 認定組織移植Co

【参加学会・役職】

日本臍・臍島移植学会 理事
日本移植学会 代議員
日本組織移植学会 理事・評議員・ガイドライン委員会・認定医委員会等
日本臨床腎移植学会、日本臓器保存生物医学会 所属

WSP2
03

再生医療等安全性確保法の見直しについて

厚生労働省医政局研究開発政策課再生医療等研究推進室

岡本圭祐

平成26年11月に再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成25年法律第85号。以下「再生医療法」という。）及び薬事法等の一部を改正する法律が施行された。再生医療法は、再生医療等の迅速かつ安全な提供や普及の促進を図ることを目的としており、再生医療等（再生医療及び細胞治療）を臨床研究や自由診療として行う場合は、再生医療法の対象となる。同法では細胞培養加工施設の構造設備基準や、細胞を培養加工する上での基準が設けられたが、原則として医療機関内に制限されていた細胞培養加工を外部委託することが可能となった。再生医療法については、令和元年7月から施行後5年を目処とした法の見直しの検討が行われ、令和4年6月に検討のとりまとめを公表した。

同とりまとめの中で、「保険収載された第1種再生医療等技術に関しては、事前に本部会委員と事務局により書類を確認し（※）、指摘事項が修正されたことを確認した後、速やかに本部会長及び部会長代理に報告し短縮通知の発出を行い、直近の部会開催において当該処理をした計画について報告すべきである。（※書類の確認の中で、必要があると判断された場合においては、部会で審議を行うこととする。）」とされた。これに併せ、第78回厚生科学審議会再生医療等評価部会において、「第一種再生医療等提供計画の再生医療等提供基準への適合性確認の流れ」における「特例審査」を新設し、同審査に該当する計画については、事務局及び各委員の確認後、速やかに部会長及び部会長代理に報告し短縮通知の発出を行い、当該処理をした計画については、直近の部会において事務局より当該計画の概要等について報告をするのみとした。

本講演では、再生医療法の見直しに係る検討の状況について、「特例審査」に関する話題を中心に解説する。

略 歴

平成20年	東京医科歯科大学医学部卒業 医師免許所得
同年	横浜市立みなと赤十字病院 初期臨床研修医
平成21年	東京医科歯科大学医学部附属病院 初期臨床研修医
平成22年	東京医科歯科大学医学部小児科 入局、都立墨東病院 小児科
平成23年	総合病院土浦協同病院 小児科、新生児科
平成25年	茨城県立こども病院 小児血液腫瘍科、小児総合診療科
平成26年	横浜市立みなと赤十字病院 小児科
平成28年	東京医科歯科大学医学部小児科 助教
平成29年～令和3年	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科博士課程
令和3年～	現職

ヒト臍島の研究転用の重要性

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院

稲垣暢也

糖尿病研究には臍島を用いた研究が必要であることは論を俟たない。わが国ではこれまでに主にマウスやラットなどのげっ歯類の臍島が主に用いられてきた。しかし、ヒトとげっ歯類の臍島は、構造や遺伝子発現、生理機能、病態生理学的変化などにおいて種差があることが知られており、ヒトにおける糖尿病の病態解明や治療法の開発には、ヒト臍島を用いた糖尿病研究が不可欠である。

欧米では、すでに公的システムによるヒト臍島分配システムが構築されており、ヒト臍島を用いた研究が広く行われている。一方、わが国においては現在、ヒト臍島を用いた研究は欧米から輸入しない限り不可能であり、新鮮な臍島を用いた研究もほぼ不可能となっている。また、日本人の2型糖尿病は、欧米人のそれと比較して、インスリン分泌不全型を特徴としていることから、日本人の糖尿病の病態解明や治療のためには、日本人のヒト臍島を用いた研究が必要である。

このような背景のもと、わが国では、2019年5月に開催された第62回日本糖尿病学会年次学術集会のシンポジウムでこの問題を取り上げたことが契機となり、2020年11月に日本糖尿病学会、日本臍・臍島移植研究会、日本組織移植学会の3学会の委員と外部委員とからなるワーキンググループが立ち上がり、臍島移植目的にドナーから提供されながらも、種々の事情により臍島移植に利用されなかった残余臍島を、全国の研究者へ分配し研究を可能とする体制づくりに関する議論を開始した。そして、2022年1月には、3学会合同による研究用臍島供給事務局会議が設置された。現在、この事務局会議が中心となり、日本組織移植学会の「バンキングされたヒト組織供給のためのガイドライン」に沿って、具体的な臍島の分配システムを確立すべく検討を行っている。

略 歴

1984年 3月 京都大学医学部卒業
 1984年 6月 京都大学医学部附属病院内科 研修医
 1985年 6月 田附興風会 北野病院 研修医
 1986年 6月 同 医員
 1992年 1月 京都大学大学院医学研究科博士課程修了（医学博士）
 1992年 3月 千葉大学医学部附属高次機能制御研究センター 助手
 1995年 6月 同 講師
 1996年 11月 同 助教授
 1997年 9月 秋田大学医学部生理学第一講座 教授
 2005年 4月 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・栄養内科学
 （2013年より糖尿病・内分泌・栄養内科学に改称）教授
 2015年 4月 京都大学医学部附属病院 病院長（併任）（2019年3月まで）
 2021年 4月 京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構（iACT）機構長（併任）
 2022年 10月～ 京都大学名誉教授/京都大学大学院医学研究科 特命教授
 2022年 10月～ 公益財団法人田附興風会 医学研究所北野病院 理事長 現在に至る

専門：内科学、糖尿病学、内分泌・代謝学、病態栄養学

学会および社会活動など：日本内科学会（副理事長）、日本糖尿病学会（常務理事）、日本内分泌学会（理事）、日本病態栄養学会（理事）、日本臍・臍島移植学会（副理事長）、日本糖尿病合併症学会（常務理事）、日本糖尿病・肥満動物学会（常務理事）、日本糖尿病対策推進会議（幹事）、日米医学協力委員会（栄養・代謝部会長）、アジア糖尿病学会（AASD）（Executive board）、日本糖尿病協会（理事）、京都府医師会糖尿病対策推進事業委員会（委員長）、京都府糖尿病協会（会長）など

受賞：日本糖尿病学会リリー賞（1997年）、日本医師会医学研究奨励賞（1997年）、第50回エルウィン・フォン・ベルツ賞1等賞（2013年、共同受賞）、日本病態栄養学会アグライア賞（2014年）、日本糖尿病・肥満動物学会 米田（こめだ）賞（2015年）、日本糖尿病学会 ハーグドーン賞（2019年）、安藤スポーツ・食文化振興財団 安藤百福賞「優秀賞」（2020年）など

WSP2
05

臍島移植の発展に向けた方策： 臍島移植医の視点から

¹京都大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科、²京都大学医学部附属病院糖尿病・内分泌・栄養内科
穴澤貴行¹、藤倉純二²、山根佳¹、江本憲央¹、出羽彩¹、蘇航¹、
井山なおみ¹、松山陽子¹、伊藤孝司¹、秦浩一郎¹、波多野悦朗¹

【緒言】2020年に同種臍島移植術が保険収載されたことにより、インスリン依存糖尿病に対する低侵襲な移植医療が提供出来ることとなった。保険収載により実施件数の増加が期待されたものの、現時点では期待ほどの実施件数増加に至っていない。保険収載後の臨床の実態から、実施における制約や課題を検討し、臍島移植をより進めるための方策を臍島移植医の視点で考察する。

【方法】当院における2012年から2019年までの臍島移植成績をふまえ、保険収載後の臍島移植の実態を検討する。また実施数増加において制約となる項目を整理し、その解決に向けた方策を検討する。

【結果】2012年から2019年までの臍島分離後移植率は86.7% (13/15) で、平均収量が393,235 IEQであった。同期間の臍島移植後2、3、5年グラフト生着率は100%、80%および80%であった。保険収載後に実施した3回の臍島分離は全て移植実施可能で、平均収量は472,866IEQであった。初回移植後16ヶ月生着を維持している。移植実施の制約となった項目として、ドナーからの同意取得の問題と臍島分離用試薬の供給不安定の問題を実際に経験した。また、臍島分離メンバーの確保および負担軽減の問題、移植に至らなかった場合の費用の問題は、症例増加を目指す上で大きなハードルであると思われた。

【展望】臍島分離成績は安定し、臍島移植グラフトの長期生着も望めることから、臍島移植は、低侵襲な移植医療として発展させるべき治療であると考え。一方で、組織移植に対し臓器である臍臓を提供することの提供体制の課題や、臍島分離において人的・コスト的負担が大きいことの問題は解決されておらず、臓器・組織移植のより有機的な連携体制の構築や臍臓提供・臍島分離における負担軽減策の検討が必要であると思われた。

略 歴

2001年3月 福島県立医科大学医学部卒業
2001年4月 福島県立医科大学外科学第一講座入局
2007年7月1日 米国ミネソタ大学外科留学（臍・臍島移植の研究及び臨床）
2009年7月1日 福島県立医科大学臓器再生外科学講座助手
2010年4月 福島県立医科大学臓器再生外科学講座助教
2015年4月 京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科/臓器移植医療部 助教
福島県立医科大学肝胆膵・移植外科 非常勤講師
藤田医科大学臓器移植科 客員講師

専門医・認定医：日本外科学会専門医・指導医、日本消化器外科学会専門医・指導医、
日本肝胆膵外科学会高度技能専門医、日本肝臓学会専門医、
日本移植学会認定医、日本がん治療認定医機構がん治療認定医、
日本再生医療学会再生医療認定医、日本組織移植学会認定医

主な所属学会（役職）：日本移植学会（代議員）
日本臓器保存生物医学会（理事）
日本肝胆膵外科学会（評議員）、日本臍・臍島移植学会（評議員）
日本組織移植学会（評議員 幹事）
近畿外科学会（評議員）
国際臍島移植学会
日本外科学会、日本消化器外科学会、国際移植学会等

受賞：福島医学会学術奨励賞（2011）
日本臓器保存生物医学会学会賞（2011）
日本臓器保存生物医学会会長賞（2022）

WSP2
06

カナダ・アルバータ大学病院臍島移植 プログラムの変遷・現況に基づいた 臍島移植のさらなる進展へ向けた探索

アルバータ大学病院臍島移植プログラム

金達也、Peter Senior、AM James Shapiro

本発表ではアルバータ大学病院臍島移植プログラムの変遷・現況を紹介することにより、日本の臍島移植の進展に貢献できるかを探索したい。

1999年のEdmonton Protocol発表後、僅か2年で、臍島移植は、厳格な治療によっても血糖コントロールが困難な1型糖尿病患者に対する標準治療として、アルバータ州政府により承認された。アルバータ大学病院の臓器移植の歴史は日本のそれと比べて大差なく1967年に初めて腎移植が施行されている。病院内各臓器別移植部の中でも臍島移植プログラムの歴史は最も浅い。

我々は1999年以降314名の1型糖尿病患者に738回の臍島移植を施行してきた。2019年10月までに臍島移植が施行された255例の移植成績を解析したところ、移植後5年、10年、20年のグラフト生着率は、それぞれ75、58、48%であった（Lancet Diabetes Endocrinol 2022）。プログラムが安定して活動できているのは、ドナー数の増加、州政府からの資金援助があるからに他ならない。

医療従事者に目を向けると、日本とは異なり、ドナー・コーディネーターは全ての臓器・組織移植に包括的に携わっている。臍島移植医・糖尿病内科医が臍島移植のみに専任していないことは日本の状況と同様である。薬剤師、栄養士、社会福祉士、臍臓移植外科医をも交えて毎週会議を開いている。臍島単離部門では技術員7人が常勤し、臨時技術員と共に24時間体制で臍島単離・移植に備えている。

我々は標準治療としての臍島移植と並行して多くの臨床試験を実施してきた。その結果、プログラム自体が発展してきたと言える。現在、5件の臨床試験を継続中で、さらにES細胞由来臍島細胞の経門脈的肝内移植（第1/2相）、CRISPR技術を導入したES細胞由来臍島細胞の皮下移植（第2相）の準備中である。州政府以外からの資金調達を伴う新規治療開発が、標準治療としての臍島移植の認知度の向上ならびに人材育成に寄与し、ひいては臍島移植のさらなる進展につながるものと考えている。



Award Session

抄録

AS
01

膵臓移植前後での神経伝導速度を用いた糖尿病多発神経障害の評価について

¹藤田医科大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科学、²藤田医科大学医学部移植・再生医学

平塚いづみ¹、四馬田恵¹、田中知香¹、會田直弘²、栗原啓²、清野祐介¹、高柳武志¹、伊藤泰平²、剣持敬²、鈴木敦詞¹

【目的】膵臓移植を希望する1型糖尿病患者は罹病期間が長い為、腎症・網膜症のみならず神経障害も進行している事が多く、その重症化は患者のQOLと生命予後に直結する。今回我々は移植前後において神経伝導速度検査（NCS）を用いて糖尿病多発神経障害（DPN）について評価した。

【対象】2013年5月～2020年2月に膵臓移植を施行した1型糖尿病患者37例。移植登録時の平均年齢41.8歳、平均罹病期間25.2年、HbA1c 7.0±1.1%、合併症は腎症4期/5期 5/27例、前増殖性/増殖性網膜症 9/27例。SPK/PAK 33/4例であり、移植待機期間（中央値）は28ヶ月、移植後は全例でインスリンフリーとなった。

【方法】移植前（登録時）と移植1年後にNCSを施行し、DPN重症度分類（馬場分類2013）を用いて病期分類を行い、F波潜時、運動神経/感覚神経伝導速度（MCV/SCV）について検討した。

【結果】病期分類では移植前は0期（なし）2例、1期（軽度）12例、2期（中等度）11例、3期（重度）7例、4期（廃絶）5例であり、移植1年後に8例で病期の改善（1期5例→0期、2期2例→1期、3期1例→2期）を認めた。移植1年後で移植前より脛骨F波潜時は $54.8 \pm 5.8 \rightarrow 52.2 \pm 5.3$ msと有意な短縮を認め、脛骨MCVは $36.3 \pm 4.7 \rightarrow 37.9 \pm 6.7$ m/s、腓腹SCVは $40.8 \pm 4.3 \rightarrow 42.8 \pm 4.4$ m/sと有意な改善を認めた。特に病期分類0-1期においてその傾向が顕著であった。

【結語】膵臓移植はDPN進展を抑制し、軽度の障害であれば改善することが示唆され、移植後長期に渡る良好な耐糖能の維持はDPN改善の観点からも重要と考える。

AS
02

2次移植として実施した 膵臓移植における手術手技の工夫

¹大阪大学消化器外科、²大阪がん循環器病予防センター

富丸慶人¹、小林省吾¹、伊藤壽記²、佐々木一樹¹、岩上佳史¹、
山田大作¹、野田剛広¹、高橋秀典¹、土岐祐一郎¹、江口英利¹

【背景】膵臓移植は、膵臓移植後のグラフト機能廃絶後や腎移植後に実施される場合があり、このような場合、前回のグラフトの機能、配置などに配慮した術式が必要となる。今回、当科で経験した2次移植として実施した膵臓移植の手術手技の工夫について検討したので報告する。

【対象・方法】2000年から2022年8月末までに当院にて実施した脳死膵臓移植症例63例のうち、2次移植として膵臓移植を実施した症例は9例（14.3%）であった。その内訳は、腎移植後に腎機能が廃絶した後の膵腎同時移植（KTx→SPK）3例（A群）、膵腎同時移植後の膵単独の機能廃絶後の膵単独移植（SPK→PTx）2例（B群）、腎移植後の膵単独（KTx→PTx）4例であった（C群）。

【結果】A群では全例において右下腹部に移植されていた腎グラフトは萎縮していた。そのためSPKの際には、腎グラフトを授動するのみで、膵グラフトをほぼ通常通り右下腹部に移植することが可能であった。うち1例では、腎グラフトの授動が困難な場合に大動脈および下大静脈とグラフト血管との吻合が必要になる可能性を考え、下腹部正中切開にて手術開始としていた。B群では2例ともに右下腹部に移植された膵グラフトは摘出された後の状態であり、膵臓移植の際には周囲の癒着剥離を要したが、通常通り膵グラフトを右下腹部に移植した。うち1例では動脈吻合直後に外腸骨動脈に動脈解離を認め、人工血管置換を行った。C群では全例において腎グラフトは左下腹部に移植されており、膵臓移植の際には、通常通り膵グラフトを右下腹部に移植可能であった。なお、A、B群では、前回の移植手術のために、レシピエントの吻合血管を十分な可動性を持って確保できない可能性を考えたが、この点は十分に癒着剥離をすることで対応可能であった。

【結語】2次移植として実施した膵臓移植では、グラフトの状態を含めた前回の移植手術の状況を十分に把握した上で手術に臨む必要があると考えられた。

AS
03

脳死膵腎移植における十二指腸再建方法 および胃十二指腸動脈再建の有無と 十二指腸関連合併症の関係について

東京女子医科大学 消化器・一般外科

平田義弘、加藤孝章、小寺由人、本田五郎

【背景】脳死膵臓移植における合併症の一つとしてグラフト十二指腸関連の合併症がある。生存率には影響しないものの、入院期間が大幅に延長したり、膵液瘻による二次的合併症を繰り返したりするなど患者のQOL低下にもつながる合併症である。今回我々が経験した4例の十二指腸関連合併症の詳細および、この合併症における十二指腸再建方法および胃十二指腸動脈再建の有無との関係について解析した。

【方法】2020年10月から2022年12月までに施行した脳死膵腎同時移植の9例を対象とした。十二指腸関連合併症群4例、無合併症群5例で十二指腸再建方法、胃十二指腸動脈再建について解析した。

症例数が少ないため統計学的解析は施行していない。

【結果】十二指腸再建：6例目まではレシピエント回腸とグラフト十二指腸の側々吻合（Endo GIA 45mm）で再建した。7例目以降の3例ではRoux-en-Y吻合、十二指腸挙上回腸は1～1.5 cmの吻合口を作成し、回腸回腸吻合は端側で、いずれもAlbert-Lembert法にて吻合した。

GDAの再建：バックテーブルにてSMAからのバックフローを肉眼的に確認し、バックフロー良好であれば再建せず、不良であればGDAと総肝動脈を端々吻合した。

合併症群（4例）における十二指腸再建は全て側々吻合、3例（75%）でGDA再建を施行した。非合併症群（5例）における十二指腸再建は3例で側々器械吻合、3例でRoux-en-Y用手吻合で、2例（40%）でGDA再建を施行した。

【結論】GDA再建の有無と十二指腸関連合併症の関係は示唆されなかった。十二指腸回腸吻合に圧がかからない十二指腸再建方法が十二指腸関係合併症の回避に重要と考えられた。

AS
04

膵腎同時移植における サルコペニアの検討

¹藤田医科大学医学部移植・再生医学、²藤田医科大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科学、
³藤田医科大学医学部腎臓内科学

會田直弘¹、伊藤泰平¹、栗原啓¹、平塚いづみ²、四馬田恵²、
鈴木敦詞²、長谷川みどり³、剣持敬¹

【はじめに】サルコペニアは種々の外科疾患における予後不良因子であり、耐糖能への悪影響も懸念されている。糖尿病、慢性腎不全はともにサルコペニアのリスク因子であり、膵腎同時移植レシピエントは高率にサルコペニアであることが推察される。そこで膵腎同時移植とサルコペニアとの関連について検討した。

【対象と方法】対象は2012年9月より2018年末までに当院で膵腎同時移植を施行した46例（男17例、女29例）。移植直前に施行したCTの第3腰椎レベルの腸腰筋面積を身長²で除し筋肉量の基準とし（PMI、cm²/m²）、Kaidoらの報告に基づき男 6.36 cm²/m²、女 3.96 cm²/m²以下をサルコペニアとした。患者背景、周術期因子、グラフト内分泌機能（1か月および1年時のグルカゴン負荷試験のΔCPR）、移植後3年の経過についてサルコペニアの有無による2群比較を行った。

【結果】46例中26例（56.5%）がサルコペニアであった。サルコペニア群は高齢であったが（41.0 [31-61] vs 46.5 [34-65]歳、p=0.002）、性差はなく糖尿病歴、透析歴、待機期間も同等であった。手術時間、出血量に差はなかったが、Clavien-Dindo分類3以上の合併症はサルコペニア群に多かった（サルコペニア群：13/26例 [50%] vs 正常群：6/20例 [30%]）。正常群は全例が2週未満でICUを退室したが、サルコペニア群では6/26例（23.1%）が2週以上の入室を要した（p=0.029）。1年及び3年患者生存率は正常群がいずれも100%であるのに対し、サルコペニア群では84.6%、80.8%と有意に低値であった（p=0.024）。1年、3年Death-censoredグラフト生着率は正常群が95.0%、85.0%であり、サルコペニア群はいずれも84.6%であった（p=0.66）。サルコペニア群の1か月時、1年時のΔCPRは2.20 [0.5-17.15]、3.46 [0.79-11.56] ng/mlであり、正常群の2.66 [0.6-5.68]、3.24 [1.20-6.77] ng/mlと同等であった。

【結語】サルコペニアは膵腎同時移植においても予後不良因子であり、術前からの積極的な介入が望まれる。

AS
05

膵島単離外科医が知るべき 膵臓の発生と解剖

アルバータ大学病院膵島移植プログラム

金達也

膵管へのカニュレーションは膵島単離における必須かつ最重要手技である。手技の熟練も重要だが膵臓の発生/解剖を熟知することがまず基本となる。演者はドナー膵臓および自家膵島移植のための摘出膵臓より約2,000例の膵島単離を施行してきた。その経験から得られた膵臓の発生/解剖に関する知見を共有したい。

(1) Pancreas divisumは最も頻度の高いDuctal anomalyであり、膵島単離外科医なら必ず遭遇すると言ってよい。Dorsal ductとVentral ductの交通がないことをIntraductal distensionの際に証明できれば診断は容易でありMRCPやERCPなどの画像診断より信頼度は高い。Dorsal systemに1本、Ventral systemに1本のカニュレーションが最低限必要になる。

(2) 発生過程でVentral pancreas原基が反時計回りに回転移動してDorsal原基に融合するのではない。十二指腸左側が右側に比して急激に成長する結果、Ventral原基があたかも“回転”すると理解するべきである。

(3) 融合後VentralとDorsal pancreas実質間の境界は肉眼的に認識できない。Pancreas divisumにおいても同様である。発生学的理論に基づいたVentral pancreatectomyやDorsal pancreatectomyの症例報告が散見されるが、これらの手術は本質的に不可能である。

(4) Ventral ductがVater乳頭で開存していない例が稀にある。自験例ではVentralのみ開存46.7%、Dorsalのみ開存3.2%、両方とも開存50.1%であった。

(5) 発生過程で膵体尾部は膵臓の長軸に沿って180度回転する。これには大網の発達が関与している。成体の体尾部腹側表面はDorsal原基の右側表面に由来する。体部中央で実質切開して膵管露出を試みる場合、背側表面を腹側表面と誤認しやすい。

(6) Circumportal pancreasの存在の可能性を意識をして門脈・SMAを剥離摘除すべきである。演者は3例経験した。

(7) 膵内胆管は膵実質を損傷することなく完全摘除できる。Ventral / Dorsal pancreas間の空隙よりアプローチすることで可能となる。

AS
06

不織布構造ゼラチン基材と 脂肪由来幹細胞の併用による 皮下膵島移植成績の検討

¹東北大学医学系研究科消化器外科学、²東北大学医学系研究科移植再生医学、
³東北医科薬科大学医学部病理学、⁴京都大学医生物学研究所生体材料学分野

齊藤竜助¹、稲垣明子²、中村保宏³、猪村武弘²、片野匠²、
鈴木翔輝¹、遠藤有希子¹、三頭啓明¹、金井哲史¹、戸子台和哲¹、
亀井尚¹、海野倫明¹、渡邊君子²、田畑泰彦⁴、後藤昌史²

【背景】皮下膵島移植の実用化には、新生血管床の構築や細胞外マトリックス（ECM）の補填等による移植環境の至適化が必須である。我々は、不織布構造ゼラチン基材（GHNF）の前留置により、皮下膵島移植のグラフト生着が向上する事を報告してきた。今回、更なる成績向上のため、血管新生及び膵島保護作用を有する脂肪由来幹細胞（ADSC）に着目した。

【目的】GHNFへのADSC付加が皮下膵島移植の成績に及ぼす影響を検討した。

【方法】マウスの皮下へGHNFを留置する前日に、GHNF上に 1.0×10^6 個のADSCを付加し培養した。ADSCの有無によりADSC+GHNF群（AG群；n=11）、GHNF単独群（G群；n=15）を設定した。また、対照群としてシリコンスペーサーのみを留置する群（S群；n=10）、門脈移植群（IPO群；n=10）の計4群を設定した。各群における移植前処置の期間を6週とし、移植7日前に糖尿病を誘導後、180 IEQsの同種同系膵島移植を行った。移植後、血糖値測定、糖負荷試験、皮下組織の免疫組織化学染色及び遺伝子発現解析を実施した。さらにADSCの皮下留置後の動向を観察するため、GFPマウスから分離したADSCをGHNFに付加し、前留置後1、2、6週で組織学的に評価した。

【結果】膵島移植後の血糖値推移及び糖負荷試験は、いずれもAG群が他の群に比し有意に良好な結果を示した（ $p < 0.01$ ）。各群の移植後60日における糖尿病治癒率は、それぞれAG群 63.6%、G群40%、S群0%、IPO群40%であった（ $p=0.01$ ）。G群に比し、AG群では血管新生遺伝子の有意な上昇を認めた（ $p < 0.05$ ）。膵島周囲被膜のECM発現率は、群間に差異を認めなかった。また、GFP陽性ADSCは経時的に減少し、留置後6週では殆ど残存しなかった。

【結語】ADSCの付加により、皮下膵島移植におけるGHNF前留置の効果が更に高まる事が判明した。膵島移植時には既にADSCが局所に存在しないことから、その効果は直接的な膵島保護作用ではなく、移植環境の至適化に起因すると考えられた。

AS
07

皮下膵島移植における 制御性T細胞療法の治療効果の検討

¹京都大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科、²浜松ろうさい病院消化器外科、
³島根県立中央病院消化器外科、⁴静岡市立静岡病院消化器外科

出羽彩¹、穴澤貴行¹、蘇航¹、藤本七恵^{1,3}、江本憲央¹、
井ノ口健太²、山根佳³、多田誠一郎⁴、波多野悦朗¹

【目的】 過剰な免疫応答を抑制し、免疫自己寛容・免疫恒常性の維持を可能にする制御性T細胞 (Treg) は、移植医療への応用が期待されている。Tregは、免疫制御の他、組織特異的に組織修復や再生を促進する可能性があることが示唆されている。近年実用化が模索される皮下膵島移植では移植前血管誘導が有効であるが、誘導時に惹起される組織破壊や炎症の膵島グラフトへの悪影響が懸念される。Treg投与が移植前血管誘導法による皮下膵島移植に及ぼす影響につき検討を行った。

【方法】 免疫拒絶の起きない系での検討とし、C57 BL/6Nマウスより分離した膵島細胞500個を、C57/BL6Nマウスの背側皮下に移植するモデルを採用した。STZ誘導糖尿病化マウスをレシピエントとし、移植2週間前に皮下にb-FGF (50 μ g) を担持させたagarose rodsを埋込み血管誘導を行った。C57 BL/6Nマウスの脾臓細胞より分離した内在性Treg (nTreg) 1.0×10^6 個/匹を、移植時に尾静脈より全身投与した。nTreg投与群と非投与群における皮下膵島移植成績の比較ならびに検討を行った。

【結果】 nTreg投与群では、非投与群と比較して良好な血糖正常化率 (80% vs 63.6%) とレシピエント生存率 (100% vs 72.7%) が認められた。移植後血糖正常化までに要する日数の中央値は非投与群より短縮されていた。nTreg投与が及ぼす皮下の移植環境の違いが成績の違いの要因であることが示唆された。

【結論】 移植前血管誘導法による皮下膵島移植において、nTreg投与は移植環境に好影響を及ぼし、良好な膵島生着が得られる可能性が示唆された。皮下膵島移植におけるTregの作用を解析することで、皮下への膵島生着条件の最適化の検討やTreg療法の応用可能性の検討が可能となると思われる。

AS
08

低分子刺激を利用した新規ヒト膵島 オルガノイドの作製と治療技術の開発

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、²アルバータ大学臨床膵島移植プログラム

宮本大輔¹、今村一步¹、金達也²、足立智彦¹、哲翁華子¹、
松島肇¹、日高匡章¹、金高賢悟¹、江口晋¹

【目的】本研究では消化器疾患の一つである1型糖尿病に対するオルガノイド治療法の開発を試みる。1型糖尿病は自己免疫性または特発性にβ細胞が破壊されインスリン分泌能が廃絶する疾患である。根治治療は移植療法のみとされるものの、複数回移植を必要とする膵島移植では安定したドナー確保が困難といった点に課題がある。そこで近年では膵島あるいは膵β細胞を用いて細胞シート移植やスフェロイド移植等が研究されてきた。本研究では低分子化合物刺激を利用した前駆細胞への誘導技術に着目し、ヒト膵β細胞に低分子化合物刺激を与えより高次元化させたヒト膵島様オルガノイド (Human islet like organoid : HIO) を構築し新たな膵島移植技術の開発を行うことを目的とした。

【方法】アルバータ大学より摘出後空輸したヒト膵島 (13例) よりヒト膵β細胞を分離し脂肪組織幹細胞 (ADSC) と混合させ、U底プレートに播種し低分子化合物添加培地にて培養しHIOを作製した。作製したHIOを1型糖尿病モデルマウスの腎被膜下に移植させ血糖値測定によってオルガノイドとしての性能を評価した。

【結果・考察】ヒト膵β細胞単独に形成させた単培養化HIOにおいては低分子化合物刺激を与えることでサイズが増大し、ADSCと共培養させたHIOではさらなる細胞増殖が確認された。また共培養化HIOの遺伝子発現を比較した結果、インスリンならびにグルカゴンの発現は低分子化合物刺激によって上昇した。次にHIOを1型糖尿病モデルマウスの腎被膜下に移植させた結果、低分子化合物刺激を与えたHIO群において血糖値の上昇を抑制した。この現象としては低分子刺激によって膵β細胞が活性化し高い増殖性ならびに機能発現を誘導させたと推測される。このことより共培養ならびに低分子化合物刺激を組み合わせたHIO形成技術は新たな糖尿病治療における有効な技術の一つといえる。

AS
09

ヒト乳歯歯髄幹細胞を用いた 膵島オルガノイドによる 画期的膵島移植プロトコルの開発

¹愛知医科大学外科学講座腎移植外科、²愛知医科大学糖尿病内科

石山宏平¹、加藤誠²、恒川新²、三輪祐子¹、岩崎研太¹、
神谷英紀²、小林孝彰¹

多くの研究者の努力によって、膵島移植は「1型糖尿病に対する次世代医療」として実現可能な治療選択肢となりつつある。しかしながら、絶対的なドナー不足を背景に、膵島分離操作に伴う膵島機能低下、移植後のグラフト血流障害など克服すべき課題が挙げられ、十分な治療成績を得るためには依然として複数回の膵島移植が必要である。我々は、膵島移植後の免疫応答のメカニズム解析と制御法の確立を目指して研究を遂行し、間葉系幹細胞（MSC）が免疫抑制に有効であることを証明してきた。MSCのなかでも、より高い機能特性を有するヒト脱落乳歯歯髄幹細胞（SHED）を用いた膵島移植プロトコルの開発に着手している。

細胞培養環境に左右されやすいMSCと違い、炎症性サイトカイン刺激下においてもSHEDはMHC class2の発現増強などの細胞変化を認めず、安定した細胞集団であることを確認した（n=6）。また、抑制性因子であるPGE2、IDO、TGF- β の産生能をELISAで確認したところ、SHEDにおいて有意な産生増強効果を認めた（n=6）。細胞増殖抑制効果についても、CD3/CD28磁気ビーズ刺激したヒトPBMCの活性化をSHEDが強力に抑制することが確認できた（ $P < 0.01$, n=6）。また、この効果はサイトカイン刺激した活性化SHEDを用いることで増強され、PD1-PDL1経路が部分的に関与していることも確認できた。更に、iPS由来ヒト β 細胞に対する細胞傷害活性も、活性化SHEDの同時培養によって有意に抑制できた（ $P < 0.01$, n=6）。以上より、SHEDの免疫抑制効果とともに液性因子、細胞接触による抑制メカニズムの可能性を確認した。

今回、膵島を消化酵素で単一細胞レベルに分離した後にSHEDと再培養して有効な機能発現を有する膵島オルガノイド作成に成功しており、新しい膵島移植プロトコルについて報告したい。

AS
10

再生医療を用いた β 細胞補填治療法に関する膵島移植とのクロストーク

徳島大学病消化器・移植外科

池本哲也、島田光生、齊藤裕、脇悠平、寺奥大貴、和田佑馬、山田眞一郎、森根裕二

【背景】重症の1型糖尿病に対する膵島移植が抱える重大な問題点の1つとして、本邦における深刻なドナー不足が挙げられる。ただし、本問題点は容易に解決されうるとは言えないため、抜本的な方向転換が必要な状況と考えられる。我々はこの状況に対し、再生医療を用いた新たな細胞移植医療の樹立に向けた研究を継続的に行っており、これまでの成果につき発表する。

【方法】ヒト脂肪由来幹細胞 (adipose derived stem cell: ADSC) を用いて、我々の発案した insulin-producing cell (IPC) の2-step分化誘導法を新規3次元培養法およびxeno-antigen freeの方法へ改変し、in vitro / in vivo function assayを行った。本研究の良好な特性解析の結果を基に、新たな細胞移植戦略を意識した医師主導治験樹立を行うこととした。

【結果】我々は、これまでの基礎的研究結果を基に、「GCTP grade CPCで、局所麻酔下に採取した数gの皮下脂肪よりADSCを分離精製後、IPCに分化誘導し、腹腔鏡下に1型糖尿病患者の腸間膜内へ自家移植する」という一連の戦略を発案した。当戦略は2020年度のAMED 戦略的橋渡し研究 (シーズB) に引きつづき、2022年度のAMED再生医療実用化事業に採択され、また、PMDAとの安全性および品質に関する対面助言を終了し、2021年度末に非臨床PoCを取得したことで、First-in-human試験となる医師主導治験届 (Ph I/IIa) 提出に向け、鋭意準備中である。

【結語】再生医療を用いた本戦略は、更に先端的技術と融合し、新たな β 細胞補充療法として確立される可能性がある。本戦略は膵島移植の経験と知見が大きなバックグラウンドとなっており、そのクロストークによってパラダイムシフトとなり得る。



一般演題
抄録

Alberta Islet Distribution Programがヒト膵島を用いた日本発の基礎研究に果たしてきた役割

¹アルバータ大学病院膵島移植プログラム、²Alberta Islet Distribution Program

金達也^{1,2}、AM James Shapiro¹

アルバータ大学病院膵島移植プログラムは2,400例以上の膵島単離を施行してきた。膵島単離は臨床移植を第一義目的として行われるが、移植基準を満たさず、ドナー・ドナー家族から承諾の得られている場合には膵島は研究転用される。ヒト膵島を用いた基礎研究の重要性は研究者間では広く認識されており、膵島移植の発展に相まって、研究用ヒト膵島提供組織が新設されてきた。その結果、多くの研究者がヒト膵島の提供を受けられるようになった。

我々は2007年にAlberta Islet Distribution Program [AIDP]を設立した。膵島を提供してきた研究者は49(カナダ18, 米国14, 日本8, イスラエル4, シンガポール2, 英国2, ドイツ1)を数える。AIDPは単独組織でありながらも、米国・欧州の多施設共同組織の活動度には劣っていない。AIDPは過去15年間で409例のドナー膵より単離された膵島を研究転用してきた。2020年には17例のドナー膵から単離された膵島が研究転用された結果19の研究者が平均24,171IEQの膵島を平均11.8回受け取っている。他の組織では100IEQあたり12USドル程の研究者負担を強いている一方で、AIDPは膵島を無償で提供していることは特筆すべきである。膵島の有効利用を願う我々の奉仕精神がAIDPの活動を支えている。膵島収量が移植基準量に満たないことが、研究転用になる理由のほぼ100%であり、低品質が理由で転用されることは皆無に近い。北米の施設には通常翌日に到着するが、流通事情のため2日要することが稀にある。そのような場合、ヒト膵島へのアクセス頻度が高い北米の研究者は、膵島を破棄することが珍しくない。AIDPから日本への空輸には2日以上を要するにも拘わらず、日本の研究者は膵島を貴重に扱ってこられ、12編の日本発の研究成果をCell Reportsをはじめとする学術雑誌に発表して頂いた。

AIDPはドナーとドナー家族の願いを叶えるため、公正な研究用膵島の提供を通して今後も医科学の進展に貢献していきたい。

再生医療によって作成されたinsulin producing cell 移植後の自己免疫による影響に関する基礎的検討

徳島大学消化器・移植外科

脇悠平、池本哲也、斎藤裕、寺奥大貴、山田眞一郎、森根裕二、
島田光生

【背景】重症の1型糖尿病に対するパラダイムシフトとして、我々は再生医療を用いた新たな細胞移植医療の樹立に向けた研究を継続的に行ってきたが、再生医療によって作成された新生β細胞を自家移植した際に、自己免疫から攻撃されるか否かは、我々の戦略を医師主導治験として確立するに当たって大きな科学的問いである。

【方法】1型糖尿病モデルマウスであるNODマウスの自然DM発症した個体から脂肪由来幹細胞(adipose derived stem cell: ADSC)を分離し、我々の発案したinsulin-producing cell (IPC)の2-step分化誘導法/新規3次元培養法/xeno-antigen freeでNOD-IPCを作成し、自然発症したNODマウスに移植(syngeneic Tx)を行い、血糖測定および組織学的検討を行った。また、ヒトADSCから、同法でのIPCの分化誘導に沿って経時的にHLA Class I/IIの発現を計測した。

【結果】DM NODマウスへNOD-IPCを移植すると、10日程度で血糖の正常化を認め、30日まで維持された(100%)。その後、75%のレシピエントで60日で血糖値は再上昇した。30日では移植NOD-IPCはインスリン染色強陽性であり、染色強度は60日より高かった(P<0.05)。ICA、ZnT8の発現には差がなかったが、GAD65は染色強度が60日で30日より上昇していた(P<0.05)。浸潤CD4+/CD8+cellの数は、60日で多かった(P<0.05)。非一方、ヒトIPCについては、HLA Class Iは分化に従って徐々に発現低下、Class IIは変化なしという奇異な発現パターンを示した。

【結語】再生医療によって作成された新生β細胞の挙動は未知な側面が大きいものの、長期では自己免疫の攻撃を受ける可能性が示唆された。この知見は医師主導治験を展開するに当たって、今後の方向性を示す科学的結果と言える。

03

ヒト膵島細胞における膵島細胞機能と老化関連遺伝子の発現・関連性についての検討

¹長崎大学大学院移植・消化器外科、²アルバータ大学 膵島移植プログラム今村一步¹、足立智彦¹、金達也²、宮本大輔¹、松島肇¹、哲翁華子¹、吉野恭平¹、丸屋安弘¹、原貴信¹、曾山明彦¹、日高匡章¹、金高賢悟¹、江口晋¹

【背景・目的】一般的に高齢者の膵臓では加齢性変化に伴いインスリン分泌能が低下している。そのため、現状では高齢者ドナーを一要因として、膵・膵島移植が回避される傾向にある。一方、加齢性変化に伴うヒト膵島細胞機能と老化関連遺伝子の発現・関連性についての解析は十分でない。本研究では、様々な年齢のヒト膵島細胞について、患者背景や膵島機能と老化関連遺伝子の発現の関連性の有無を明らかにすることを目的とした。

【方法】2021年7月～2022年8月にアルバータ大学 膵島移植プログラムより空輸にて提供を受けたヒト膵島を用い、RT-PCR法による遺伝子解析を施行。インスリン (INS)、グルカゴン (GCG)、老化関連遺伝子 (GLS1, p16, IL6, IL8) について解析を行い、各遺伝子間の関連性について統計学的検討を施行。

【結果・考察】対象期間における解析対象の膵島ドナーは18名。年齢中央値：47 (20-67) 歳、BMI：30.2 (22.4-36.6) kg/m²、HbA1c：5.6 (5.1-6.2) %、Cold ischemic time：9.2 (2-15.8) 時間。細胞老化との関連が示唆されているGLS1については、年齢との間に統計学的有意差はないが正の相関の傾向を認めた (p=0.06)。他の老化関連遺伝子であるp16, IL6, IL8のそれぞれについては、年齢との間には統計学的有意差なく、相関傾向についても認めなかった (p=0.11, 0.34, 0.22)。一方、GLS1とINS (p=0.34)、GCG (p=0.66) およびp16 (細胞周期を不可逆的に停止させるマスター因子、p=0.22) との間に相関は認めず。炎症系マーカー (IL-6)、酸化ストレスマーカー (IL-8) とINS, GCGにおいても相関は認めず。

【結語】膵島ドナーとして分離された集団においては、年齢と老化細胞の増加に相関関係が見られたが、老化関連遺伝子と膵機能遺伝子との相関は明らかでなかった。暦年齢が必ずしも臓器機能発現と関連していない可能性があり、今後は臓器年齢・生物学的年齢を示す指標を明らかにすべく更なる検討を行う。

04

慢性膵炎モデル膵島分離におけるGrimontia hollisae由来コラゲナーゼの有用性

京都大学 肝胆膵・移植外科

蘇航

【目的】慢性膵炎に対する膵全摘後自家膵島移植の臨床応用が進んでいるが、線維化によりVI型コラーゲン等が豊富となった膵からの膵島分離が困難であることが課題である。近年開発されたGrimontia hollisae由来のリコンビナントコラゲナーゼ (ブライターゼ) は、従来の酵素で消化困難なVI型コラーゲンの消化が可能である。また、コラゲナーゼ結合ドメインを有さず膵島へのコラゲナーゼ残留が少ないことから、移植成績に好影響を与える可能性がある。我々はマウス慢性膵炎モデルを作成し、ブライターゼの膵島分離・移植における有用性を検証した。

【方法】8週齢C57BL/6マウスにセルレインを腹腔内投与して慢性膵炎モデルを作成した。投与後の病理所見を確認し至適誘導期間を決定した。ブレンザイム (B群)・Collagenase P (C群)・Liberase (L群) の3種のコラゲナーゼを用いて慢性膵炎マウスから膵島分離を行い、同種同系STZ誘導糖尿病マウスの腎被膜下に膵島移植を実施した (200IEQ)。

【結果】Masson's trichrome染色等の評価によりセルレイン4週誘導の慢性膵炎マウスが至適な線維化の程度であると判断した。慢性膵炎マウス (各群n=16) の膵島分離結果では、B群・L群はそれぞれC群より膵島収量が有意に良好であった。さらに酵素溶液濃度あたりの膵島収量での比較を加えると、B群はL群より有意に良好であった。膵島移植結果においては、有意な差に至らなかったものの、血糖正常化率および正常化までの期間においてB群が最も良好な傾向を示した。

【結語】Grimontia hollisae由来コラゲナーゼは、線維化膵において良好な膵島分離効率を示し、膵島移植成績においても良好な傾向を示すことから、慢性膵炎に対する膵島分離において有用なコラゲナーゼとして発展する可能性がある。

005

ブタ膵島移植の実現に向けて
—ブタ膵島長期培養の可能性—¹福岡大学再生移植医学講座、²福岡大学病院再生医療センター坂田直昭^{1,2}、川上亮^{1,2}、吉松軍平^{1,2}、小玉正太^{1,2}

ブタ膵島異種移植を実現するためには良質な膵島の安定供給が必須であり、ブタ膵島の長期培養はそれを実現するための意義ある取り組みである。本研究では長期培養に伴うブタ膵島の特性・機能面への影響と長期培養されたブタ膵島が移植に利用できるかを検証する。30kg相当のマクロミニブタからブタ膵島を分離抽出した。Viability、Purityはそれぞれ90%以上、80%以上であった。まず、ブタ膵島を24℃、5%CO₂の環境で14日程度培養して各種機能評価を行った(n=2)。培養膵島の形態およびviabilityは保たれ、glucose-stimulated insulin secretion (GSIS)は培養後でHigh glucoseでのインスリン分泌増強が認められた。培養膵島(2,000IEQs)を糖尿病ヌードマウスに腎被膜下移植したところ、培養1日の膵島移植と同様の血中ブタCペプチドの検出と経時的上昇、graftectomy後の消失が確認された。次に温度環境を24℃もしくは37℃とする28日の長期培養を行なった(n=1)。37℃の培養で免疫関連遺伝子(Ggta1p, Cmah)の減弱、膵臓再生ならびに膵島ホルモン関連遺伝子(Pdx1, Sox9, Neurog3, Ins, Gcg, Sst)の発現増強が認められた。GSISでは培養膵島でインスリン分泌能は減弱したが、24℃培養と比較した場合のその向上が確認された。培養膵島の移植実験では培養1日の膵島移植に比べて血中C-peptideの低値が認められたものの、移植後28日時点で培養ブタ膵島の生着が組織学的に確認された。ブタ膵島に対するRNAシーケンスでは培養後の主要組織適合抗原(SLA)の減弱が確認された。以上より14日程度の培養であればブタ膵島は移植に利用できる可能性があること、28日で長期培養したブタ膵島を移植に利用するためにはさらなる培養環境の検討が必要だが、長期培養をする上で37℃がより適した温度環境であると考えられた。

006

膵臓移植大動物モデル作成に向けての取り組みと課題

筑波大学消化器外科

古屋欽司、高橋一広、久倉勝治、橋本真治、宮崎貴寛、土井愛美、下村治、馬上頌子、大和田洋平、小川光一、大原佑介、明石義正、榎本剛史、小田竜也

肝臓移植や腎移植において、多くの小動物・大動物モデルがあるものの、膵臓移植の大動物モデルは限られている。

当科では、膵臓移植の再開を念頭に置き、①手技の洗練のための大動物でのトレーニング目的として、②手術手技の工夫や臓器保存などの基礎研究のためのツールとして、全身麻酔下の大動物を用いた膵移植モデル確立を目指し、ブタでの移植実験を重ねてきた。今までの試みと、大動物モデル作成における課題について、現状を報告する。

当科では、医学生を対象としたブタでの手術手技演習や、ブタ肝切除による肝再生の基礎研究で行ってきた経緯があり、ブタに対して全身麻酔を行って外科手術を行うことについては、環境は整っていた。しかし、移植に関する大動物での研究は近年は行っていなかった。

そこで、まずは手技のトレーニングとしてのブタ臓器摘出シミュレーションから開始した。2020年から2回、計4頭のブタを用いて、人と同じ手順で大動脈へのカニューレ挿入、クロスクランプ、灌流、腹部臓器摘出を行い、大動物に対する臓器摘出手技を確立した。その後、2021年からは、血管吻合による臓器血流再開までの手技のトレーニングを計2回実施した。また、2022年からは膵グラフトの血管吻合後、灌流状態を評価することも含めた手術演習として2022年より2回の実験を実施した。1回目においては、膵グラフトの血流はやや不良であり、翌日にブタは死亡した。2回目においては、膵グラフトの色調は、再還流直後は良好であったが、徐々に暗赤色となったため、全身麻酔下のままでグラフトを摘出した。血管吻合部を確認すると血栓を認め、これが上腸間膜静脈側へと連続していた。

ブタを用いた膵移植モデルにおいても、ヒトと同様に血流再開後の門脈血栓症が課題になると考えられた。膵移植再開に向けたトレーニングを兼ねつつ、血栓予防につながる臓器保存、再灌流の工夫についての基礎的な検討を行っていきたい。

007

膵臓移植bench surgeryでのエネルギーデバイス使用に関する安全性評価

九州大学大学院 臨床・腫瘍外科

加来啓三、岡部安博、久保進祐、佐藤優、目井孝典、野口浩司、
中村雅史

【目的】膵臓移植において、bench surgeryにおけるcold phaseでの膵グラフト周囲の脈管の正確な同定と処理は容易ではない。結紮に頼るtime-consumingな方法は虚血時間の延長に繋がり、グラフト予後にも影響する。血管の不十分な処理は再灌流後の出血にも繋がる。エネルギーデバイスによる処理が解決の一案であるが、bench surgery特有の冷温、湿潤環境下でのエネルギーデバイス使用の安全性評価はなされていない。【方法】ブタ臓器・組織を用い、bench surgery環境下でのエネルギーデバイス使用の安全性をex vivoで評価した。4°Cに設定したUW液にブタ臓器・組織を浸した状態をbench surgery (BS) 状態とし、Dry状態と比較した。エネルギーデバイスはLigaSure (LS)とHarmonic Shears (HS)を使用した。評価項目は両デバイス使用時の側方熱拡散による温度上昇と経時的変化、発生するサージカルスモーク、血管耐圧能、デバイス作動時間とした。【結果】側方熱拡散ならびにサージカルスモークの評価にはブタ腸間膜を使用した。デバイス1mm距離での側方熱拡散による温度は、LS、HSともにDry状態有意に高かった (P=0.02)。BS状態での側方熱拡散による最高温度はLSによるデバイス1mm距離での始動開始5秒後の60.4°Cであった。BS状態、Dry状態ともにデバイス5mm距離ではLS、HSともに全試技で35°C以下であった。サージカルスモークはLS、HSともにDry状態に比べBS状態でより多く発生した。デバイスのJawの状態で見ると、full biteに比べhalf biteでより多く発生した。ブタ頸動静脈で評価した血管耐圧能は、LS、HS (Advanced hemostasis mode) ともほぼ全試技で動脈とも750mmHg以上の耐圧能を示した。シーリング、切離までのデバイス作動時間はLS、HSともにDry状態に比べBS状態で延長する傾向にあった。【結論】膵臓移植bench surgeryにおいてもエネルギーデバイスは安全に使用可能であるが、生体内とは異なる動作を示す点を理解する必要がある。

008

すい臓移植における遮熱臓器固定器の応用 —ブタモデルでの検討

¹株式会社SCREENホールディングス、²東京慈恵会医科大学 腎臓再生医学講座虎井真司^{1,2}、倉内幹太¹、吉本周平¹、笠松寛央¹、石川潤¹、
大原正行¹、小林英司²

臓器移植において、血管吻合が終了し、血流が再開されるまでの2次温阻血障害は、体内温度の影響を受けやすい移植臓器においてより強く起こる。膵移植は、血流再開後の障害を受けた脆弱な膵組織からの出血による付加的なリスクが高まる。先に我々は、熱力学を応用して独自開発したエラストマー材料にて腎臓用臓器固定器「オーガンポケット」を開発し、この2次温虚血を抑制することを腎移植治療で証明した。本研究は、ブタモデルにて体内での移植操作が多く加わるすい臓移植領域において、オーガンポケットの有用性を検討した。さらに循環停止ドナーによるマージナルドナーすい臓の移植モデルでも検討した。まず、摘出モデルによる評価を行った。膵・十二指腸グラフトを摘出後に臓器保存液にて4°Cに冷保存した。グラフトにオーガンポケットを装着し、腹腔内を想定した37°Cの環境下に30分間静置した。コントロールは、オーガンポケットなしで同様環境下での温度を測定した。コントロールグラフトは、約30分で26.5°Cに達したが、オーガンポケットを装着したすい臓は、30分後も中心温度が平均13.7°C以下に維持できていた。さらに、循環停止したドナーから膵・十二指腸グラフトを採取し、冷保存後にオーガンポケットを装着して、すい臓全摘した他のブタに腹腔内移植を行った。2次温虚血時間は約35分であった。レシピエントは、生存し4日目に犠牲死の上、病理学的に判定した。2次温虚血を防止する臓器固定器オーガンポケットは、マージナルすい臓移植グラフトにも有用であった。

膵移植待機1型糖尿病患者の血糖管理の課題 —特に低血糖対策について—

- ¹日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院糖尿病・内分泌内科、
²日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院病院総合支援部、
³日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院病院移植外科、
⁴日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院病院移植内科

佐藤哲彦^{1,2}、東慶成¹、大曾根親文¹、岡崎美香子¹、佐々木梨絵¹、
湯浅淳¹、平光高久³、岡田学³、長谷川雄基³、田中慧³、
西沢慶太郎⁴、余西洋明⁴、二村健太⁴、後藤憲彦⁴、渡井至彦³、
鳴海俊治³

【目的】1型糖尿病特に膵移植待機患者では、低血糖対策、血糖コントロールに課題を残している。現状では膵移植登録申請後、その待機外来での血糖コントロールの状況や、低血糖の有無及び膵移植登録施設での糖尿病治療介入の余地はまだ十分検討されていない。【方法】2018年1月より2022年11月30日までに当院膵移植待機外来を受診し、2022年11月30日までに当院での膵移植申請希望を確認し得た33名を対象とし、待機外来受診時に把握し得た血糖管理の状況を元に重症な無自覚低血糖の有無及び当科治療介入症例を検討した。【結果】該当期間内に膵移植待機外来に受診した33名のうち、膵移植を施行した患者は17名だった。全ての症例で十分な内因性インスリン分泌能を確認しインスリンを離脱した。このうち、糖尿病治療薬投与は1名1剤のみであり、良好な安定した耐糖能を維持していた。33名のうち他院から当科で治療介入へ移行した症例は4名、そのうち3名は該当期間内に膵移植を実施した。当科で登録前から治療継続していた症例は2名存在した。慢性腎臓病の腎機能低下のため、特に持効型インスリンが血液透析の有無やインスリン代謝の遅延の影響を受け、膵移植待機患者は重篤な低血糖にさらされがちであった。間欠式持続グルコースモニタリング以外にリアルタイムグルコースモニタリングとインスリンポンプを併用している患者が3名存在し、このうち1名は外来診察待合にて低血糖による一過性の意識消失となった。低グルコースアラートのためインスリンポンプ停止が作動中であったにもかかわらず、残存インスリンの影響のため低血糖による意識消失発作のため、介助を必要とした。【考察】特に末期腎不全における1型糖尿病の血糖管理が難しいこと、しかし低血糖を防ぎながら血糖管理をする介入を模索することは、膵移植待機中の1型糖尿病患者にとって移植医療を提供する立場からも、学会啓蒙活動上重要であると考えられる。

脳死下膵腎移植の長期待機患者の登録症例の見直し について

東京女子医大消化器一般外科

加藤孝章、小寺由人、平田義弘、本田五郎、江川裕人

【背景】2020年本邦膵移植症例登録報告によると術後6か月以降の死因として悪性腫瘍、心疾患、脳血管障害が多くを占めている。心血管疾患はI型糖尿病の最たる死因であり、膵移植の長期成績に影響を及ぼす。待機患者の登録の継続可否については判断が困難なことがある。今回、脳死下膵腎移植の長期待機患者の登録の取り消し症例について検討した。【対象】2020年4月時点で登録84例中、取り消しされた17例(20.0%)を対象とし、臨床的背景について検討した。()は中央値記載。【結果】症例の年齢は34~61歳(51歳)、BMIは16.9~30.6(22.2)、糖尿病発症年齢は3~33歳(13歳)、糖尿病罹患歴は20~47年(36年)、透析歴は0~300か月(10年1か月)、登録期間は901~8255日(2619日)、取り消し理由は死亡が2例(心疾患)、コンプライアンス不良が6例、合併症の進行(心血管疾患4例、脳血管疾患2例、腹部大動脈の高度石灰化5例)、手術困難例が1例(2回の生体腎移植後)、その他が1例(肺疾患)(重複あり)であった。【結語】待機期間が長くなるとコンプライアンス低下や疾患に伴う合併症の進行により登録継続が困難になる。

011

脳死・心停止ドナー提供臓の有効活用のための臓臓、 臓臓提供W承諾の有用性

¹藤田医科大学病院移植医療支援室、²藤田医科大学保健衛生学部看護学科、
³藤田医科大学医学部移植・再生医学

加藤櫻子¹、明石優美^{1,2}、吉川充史¹、剣持敬^{1,3}

脳死・心停止ドナーからは臓器としての臓臓提供、組織としての臓臓提供が可能である。糖尿病や耐糖能異常では、ともに適応とならない。しかし肥満 (BMI \geq 25-30)、高齢 (\geq 60-65) などでは、臓臓移植の適応は厳しいが、臓臓移植には提供可能である場合がある。しかし、臓臓提供の斡旋の後、提供が断念された場合、その後の臓臓提供への斡旋は時間的に余裕がなく、ドナー臓が提供されない例が経験された。そこで、日本臓・臓臓移植学会とJOTで協議し、臓臓MCが、臓臓は斡旋するが、諸条件で臓臓提供が難しい場合、ドナーご家族に許可を得て、臓臓提供と臓臓提供を同時に説明し承諾を得る「W承諾」システムを構築した。今回、W承諾により臓臓移植に至った症例を振り返り、その有効性と課題について考察する。

【症例】現在までにW承諾により4例の臓臓移植が実施された。いずれも、下位候補まで臓臓移植に斡旋されたが、ドナー条件で提供が断念された例で、いずれも臓臓収量は良好で臓臓移植に至っている。4症例ともにW承諾でなければ、臓臓提供は難しいタイムスケジュールであった。

【考察】W承諾は、臓臓、臓臓両方の承諾をとることで、ドナーの意思である臓臓の提供を実現するシステムといえる。W承諾により臓臓移植が実施されており、有効なシステムである。しかし、臓臓提供がされた場合、ドナーご家族への臓臓提供の説明と承諾書作成は結果的に負担となるため、臓臓提供が極めて難しいと臓臓MCにより判断される場合のみに行う必要がある。今後、他の組織提供を含んだ、臓器・組織の一括コーディネーションが実現できれば、ご家族への負担軽減は明らかである。W承諾のシステムも一括コーディネーションに組み入れることにより、脳死・心停止ドナー提供臓の有効活用が可能で、ドナーの臓臓の提供意思尊重と臓臓移植実施が可能となる。

012

心停止後臓臓・腎・臓臓移植におけるUncontrolled donation after circulatory deathの解釈

¹アルバータ大学病院臓臓移植プログラム、²琉球大学再生医学講座

金達也¹、野口洋文²

Maastricht分類によるとDonation after circulatory death donor [DCD] はUncontrolled DCD [uDCD] とControlled DCD [cDCD] に大別される。uDCDとcDCDの違いは、心停止が予期できるかどうかで区別され、呼吸器離脱の有無とは関係ない。呼吸器を離脱しても心停止までの時間は誰にもControl (=制御) できないのであり、規定時間内に心停止とならず臓器提供に至らない例は稀ではない。一部の例で呼吸器離脱がされていた日本ではその有無を区別するためControlled/Uncontrolled setting等と表現されてきた経緯がある。現行の典型的心停止後ドナーでは、呼吸器離脱とはしないものの、家族からの承諾、臓器の適正判定、一部の例ではヘパリン投与、バルーンカテーテル挿入等が心停止前から準備され、心停止に向けて管理下におかれている (=Controlされている)。

Web of ScienceとGoogle Scholarを用いて、2022年11月までに日本所属の施設から発表された心停止後臓臓・腎・臓臓移植に関連した論文を検索した。uDCD/cDCDについて言及されている論文は、臓臓移植関連で3本腎移植で15本臓臓移植で2本であった。2本の腎移植論文のみで「uDCDは予期せぬ突然の心停止からのドナー」と解釈されていたが、残りの18本では「日本のDCDは (呼吸器離脱をしないので) uDCD」との解釈がなされていた。Maastricht分類に関しては、IV型とされるドナーを主に構成された論文が最も多かったが、V型とされるドナーのみ、III型とされるドナーのみを扱っている論文もあり、施設間でのMaastricht分類の解釈の違いが浮き彫りになった。

現行の日本の心停止後ドナーは海外で言われるuDCDからは区別されるべきである。uDCDと分類しながらも心停止前からドナー管理が行われている日本の状況は、海外からは不可解にみられている。心停止後臓器提供増加のためECMOの導入を含めた体制強化は喫緊の課題であるが、現状では国際舞台でuDCDについての議論が噛み合わない。

臓器提供施設での3次評価、開腹所見で移植辞退した 膵臓移植4症例の検討

九州大学大学院 臨床・腫瘍外科

加来啓三、岡部安博、久保進祐、佐藤優、目井孝典、野口浩司、
中村雅史

日本臓器移植ネットワークからの情報をもとにドナー、レシピエントともに移植適応ありと判断し臓器提供施設に向かうも、現地で移植辞退した膵臓移植4症例を提示する。

辞退4症例の理由内訳は、ドナー悪性腫瘍1例、3次評価の腹部超音波検査での門脈血栓1例、ドナー開腹所見における膵の著明な萎縮1例、硬化1例である。

1. 50代女性にSPK予定であった。事前に卵巣腫瘍の指摘とCA125 200U/mlと高値の情報あり。術中迅速病理診断で卵巣癌の診断であり移植辞退。全臓器辞退。

2. 30代女性にSPK予定であった。ドナーは50代男性。死因は脳血管障害で、心肺停止時間はなし。BMI 16.5kg/m²。事前に心エコーでIVC内血栓を指摘されていた。3次評価で行った腹部超音波検査で門脈血栓を広範囲に認め、グラフト血栓リスクから移植辞退。肝臓も辞退。

3. 40代女性にSPK予定であった。ドナーは30代男性、死因は頭部外傷。BMI 29.8kg/m²、HbA1c 5.0%、飲酒歴Alc.9% 耐ハイ700ml/日、内服歴なし。膵疾患の既往なし。US, CTでは所見なし。開腹所見で膵の著明な萎縮を認め移植辞退。肝臓も辞退。

4. 50代男性にSPK予定であった。ドナーは40代女性、死因は低酸素脳症。BMI 17.9kg/m²、HbA1c 5.6%、飲酒歴なし、双極性感情障害で内服加療歴あり。膵疾患の既往なし。US, CTでは所見なし。開腹所見で膵表面の凹凸不整、著明な硬化を認め移植辞退。他臓器問題なく膵臓のみ辞退。一部膵グラフト組織の提供許可を得てHE染色プレパラートを作成し、後日当院で病理診断を行ったところ、線維化、炎症細胞浸潤とも認めなかった。

悪性腫瘍例を除き、上記門脈血栓や膵の開腹所見での移植適応判断に関しては、その妥当性を評価する機会がこれまでなかった。今回、症例4において、ドナー膵組織の病理診断を後日実施することで、判断の妥当性評価を行うことができた。現地辞退症例のフィードバックは今後の適応判断の場において有益な情報となりうる。

心停止下ドナーからの臨床膵島移植の再考

福岡大学 再生・移植医学講座

吉松軍平、坂田直昭、小玉正太

臨床膵島移植が保険収載されてから膵島移植実施数は徐々に増加してきている。しかし、複数回移植が前提の膵島移植では、膵臓移植レシピエントの数の2-3倍のドナーを必要とするため、貴重な臓器提供の機会を逃さず膵島分離、移植を行っていくことが重要であり、同時に臓器提供に対する普及活動は継続的に行っていく必要がある。

2020年以降の膵島移植に対するコーディネーションについて、当院ではドナー因子以外で3回の膵臓摘出断念例があった。原因は、CPC内の顕微鏡の修理、コラゲナーゼの納入遅れ、斡旋に関わるシステム上の問題であった。コラゲナーゼについては、供給不安定な理由について検討を行い、今後の対応を計った。臓器提供普及活動は全国的にこれまでも行われており、脳死ドナー数について大きな変化は望みにくい。当科では、先進医療下での臨床研究以降、3例の心停止下臓器提供を経験した。2例は当科で膵島分離を行い、1例は他施設に臓器搬送し膵島分離が行われ、3例全例で移植に至っている。2000年代に行われた膵島移植とは異なり、免疫抑制剤のプロトコール改善や、ECMO/IABP使用など心停止下でも臓器血流を維持できる手法が出現し、ドナー拡大の観点から、再度心停止症例を見直しても良いのではないかと考える。心停止症例であっても速やかに臓器摘出を行うことで、膵島移植につながる可能性がある。移植機会を増やすという点で、心停止症例についても現在行っている臓器提供普及活動を多角的側面から継続的に行い、膵臓摘出、膵島分離を行うことで、複数回移植の期間をより短く完遂することができ移植成績向上につながる可能性があると考えられる。

015

保険診療下の臨床膵島移植実施にむけた当院の取り組み

京都大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科

山根佳、穴澤貴行、多田誠一郎、井ノ口健太、江本憲央、出羽彩、蘇航、長井和之、伊藤孝司、秦浩一郎、波多野悦朗

【緒言】膵島移植が保険適応となり、1型糖尿病に対する一般的な治療選択肢として確立された。今後認知度が向上するに従い、症例数の増加が見込まれる。しかし医療者側、レシピエント側双方に解決すべき課題がある。臨床膵島移植の最新の成績と問題点を提示し、今後の発展に向けた当院の取り組みを紹介する。

【現状と問題点】2012年以降抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンによる導入免疫療法とカルシニューリン阻害薬、核酸代謝阻害薬による維持免疫療法が確立し、当院における5年グラフト生着率は80%と長期生着を示している。MAGE、Clarke score、HYPO scoreとも改善を認め、臨床成績は良好である。また膵島分離は87.5%で移植条件を達成し、良好な移植後成績に寄与していると考えられる。一方、膵島分離工程にかかる負担は以前から大きくは変化しておらず、8-10時間程度を要し実施数の増加には医療者側の負担軽減が必要と思われる。海外で報告されている膵島分離工程の一部自動化や、臓器摘出、膵島分離の互助精度は負担軽減につながる可能性がある。当科では膵島移植に関わるスタッフは他分野の臨床業務にも携わっているが、人員配置や業務内容の見直しを行い負担軽減に努めている。また膵島移植は自立支援医療（更正医療）の対象となっておらず、レシピエントの免疫抑制剤の費用が大きな負担となる。維持免疫療法は長期生着に寄与するため、これらの支援拡大の必要性について検討すべきである。

【結語】臨床膵島移植の現状を鑑みるに、膵島分離工程の効率化、膵島移植に携わる医療者、患者、双方における制度設計が必要不可欠である。これらの課題解決が膵島移植症例数の増加につながると考える。

016

東北大学における膵島移植の保険診療実施体制の構築

¹東北大学病院移植再生医療センター、²東北大学病院臓器移植医療部、³東北大学病院看護部、
⁴東北大学大学院医学系研究科消化器外科学分野、⁵東北大学大学院医学系研究科呼吸器外科学分野、
⁶東北大学大学院医学系研究科移植再生医学分野

沖田ひとみ¹、伊藤貴子¹、佐藤則子^{2,3}、藤尾淳⁴、戸子台和哲^{1,2,4}、
岡田克典^{1,2,5}、海野倫明⁴、亀井尚^{1,4}、後藤昌史^{1,2,4,6}

東北大学病院は、心臓、肺、肝臓、腎臓、膵臓、小腸、角膜といった法令で定められている全ての臓器移植に加え、膵島移植が実施できる全国でも数少ない施設である。これら多くの移植医療を円滑に推進するには院内の様々な部門の協力が不可欠であり、これまで臓器移植に関してはその部門横断的な役割を臓器移植医療部が一手に担ってきた。膵島移植においても、院内の連携構築やレシピエント対応において、臓器移植医療部の協力は必要不可欠である。しかし、膵島移植は組織移植の範疇に属するため、臓器移植とは異なり、ドナーコーディネータや、採取組織の保管、供給を実施するための組織バンクの設置が移植施設に求められる。特に組織バンク設置については、膵島移植の保険診療を実施するための要件として、特掲診療料の施設基準にて日本組織移植学会の認定バンク（カテゴリーⅠ）の取得が必要とされている。この組織移植特有の状況に対応すべく、本学においては2022年4月に東北大学病院移植再生医療センターを設立し、膵島移植のための膵臓提供施設でのコーディネータ業務や採取・保管・供給業務、組織バンクの運営を担うことにより、臓器移植医療部との連携下で膵島移植の保険診療を実施する体制を構築することができた。さらに膵島移植の実運用を行っていく際には、感染症検査や組織適合性検査などのドナースクリーニング検査の一部を移植施設側で実施する必要がある。その中でも移植時のリンパ球クロスマッチ検査は、検査施設が地域でも限られており、これまでは外部機関への委託で対応してきたが、新体制構築により院内での実施が可能となった。今回の発表では、膵島移植を保険診療で実施するための実施施設基準への対応として、院内各部門間で構築した本学の新たな運用体制について報告する。

017

保険診療下で膵島移植を施行した腎移植後膵島移植患者の一例

¹京都大学医学部附属病院糖尿病・内分泌・栄養内科、²京都大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科、³京都大学医学部附属病院看護部

藤倉純二¹、穴澤貴行²、松山陽子³、井山なおみ³、境内大和¹、
中村聡宏¹、伊藤遼¹、波多野悦郎²、稲垣暢也¹

膵島移植はドナー膵から分離した膵島を糖尿病レシピエントの門脈内へ輸注する低侵襲な組織移植であり、インスリン分泌の枯渇した糖尿病患者において血糖値の安定化や重症低血糖の消失が期待されている。本邦では2012年～2019年にかけて膵島移植の多施設臨床試験（CIT-J003）が先進医療として行われた。「初回移植後1年のHbA1c < 7.4%かつ重症低血糖消失」が、75%の症例で認められたため有効中止となり、2020年には膵島移植の保険収載に至った。当院では、先進医療において5名の1型糖尿病患者へ計12回の膵島移植を施行した。今回、保険診療により3回の膵島移植を施行した症例を経験した。

症例は68歳女性。11歳時に1型糖尿病を発症。30歳時にインスリン頻回注射療法（MDI）から持続皮下インスリン注入療法（CSII）へ変更するも血糖コントロール困難でありMDIへ復帰した。その後末期腎不全に至り65歳時に先行的腎移植を受けた。HbA1c8%前後のコントロールで低血糖が月10回程度生じており、保険適用となった膵島移植を希望し待機していた。

67歳時に初回、その8ヵ月後と10ヵ月後の計3回の膵島移植を受け、移植後14ヵ月が経過している。移植後にSAP（Sensor Augmented Pump）療法も開始しHbA1cは6%弱、TIR（Time in Range）は90%程度を維持し、重症低血糖は生じていない。

コントロール困難な1型糖尿病患者に、保険診療プロトコールによる膵島移植及びSAP療法との併用は有効と考えられたので報告する。

018

筑波大学膵臓移植再開に向けての多診療科協力体制の構築

¹筑波大学消化器外科、²筑波大学糖尿病内科、³筑波大学腎臓内科、⁴筑波大学泌尿器科

高橋一広¹、古屋欽司¹、岩崎仁²、白井丈一³、木村友和⁴、
西山博之⁴、橋本真治¹、下村治¹、宮崎貴寛¹、山縣邦弘³、
島野仁²、小田竜也¹

当科は、60-70年代の黎明期における移植医療を牽引し、国内トップクラスの腎移植数を誇っていた。1984年には当科において、本邦第1例目の膵腎同時移植が行われた。しかしながら、2006年に移植医の異動とともに、生体腎移植プログラムは停止することになり、膵臓移植プログラムも終了することになった。7年の空白を経て、2013年12月に、生体腎臓移植プログラムが再開し、消化器外科、腎臓内科、泌尿器科による3診療科体制で新生「腎移植」医療を展開した。腎移植症例の経験を積み重ね、膵臓移植再開の機運が高まり、2019年11月に「膵臓移植再開検討会」を開催し、膵移植の最新知見について、連携する腎臓内科、内分泌代謝・糖尿病内科、泌尿器科医師とともに理解を深めた。その後も、ブタを使用した膵腎摘出シミュレーションと膵臓移植の手技修練を積み重ね、藤田医科大学臓器移植科での手術と術後管理の視察を行い、再開に向けての準備を進めてきた。そして、2022年5月に膵臓移植施設認定を受けることができた。本発表では、我々がこれまでに行ってきた準備状況と膵臓移植多診療科協力体制について報告する。

019

高度な解剖学的破格を有する脳死ドナーからの膵腎同時移植の1例

藤田医科大学移植・再生医学

栗原啓、伊藤泰平、會田直弘、剣持敬

ドナーは20歳代女性で、死因は脳腫瘍で、脳死下臓器提供が予定された。臓器採取前に実施された造影CTにて以下の解剖学的破格がされた。

- ・大動脈左側に下大静脈（IVC）が走行。
- ・右肝静脈、中肝静脈は横隔膜を超えて右房へ直接流入。
- ・門脈は十二指腸腹側を走行。
- ・動脈系は肝動脈が上腸間膜動脈（SMA）から肝動脈が分岐
- ・グラフト膵は尾部が欠損

以上のように解剖学的破格は高度であったが、心臓、肺、肝臓、腎臓、膵臓が提供されることとなった。

臓器採取に際しては各臓器とも副損傷なく終えることができた。肝動脈は膵上縁、門脈は膵上縁から5mm肝側で切離されたが、門脈は通常より短くなり、ドナーの外腸骨静脈グラフトを用いた延長を必要とした。腎グラフトは、腎静脈は右側が長く、膵腎同時移植予定の患者に右腎を用いた。

レシピエントは40歳代、女性。I型糖尿病、慢性腎不全に対し、膵腎同時移植を行った。膵グラフトはhead down、静脈吻合は外腸骨静脈とグラフト門脈を端側吻合、動脈吻合はCarrel patchと外腸骨動脈を端側吻合、膵液は腸管ドレナージとした。

移植直後よりインスリン離脱、透析離脱し、術後一か月目の検査において、HbA1c4.4%、Cr0.91mg/dlであり、OGTTは正常パターン、グルカゴン負荷試験ではΔCPR4.18と、移植後の膵機能、腎機能は非常に良好であった。

高度な解剖学的破格を有する脳死ドナーからの膵腎同時移植を経験したので報告する。

020

当施設における膵腎同時移植の治療経験

福島県立医科大学医学部肝胆膵・移植外科

見城明、西間木淳、月田茂之、鈴志野聖子、武藤亮、佐藤直哉、小船戸康英、芳賀淳一郎、石亀輝英、岡田良、木村隆、丸橋繁

【はじめに】脳死下膵腎同時移植（SPK）の治療成績は良好で、I型糖尿病に対する根治的な治療法として確立しているが、周術期合併症発生率の低減および晩期合併症の発症予防が課題である。

【対象・方法】当施設で2001年～2021年に膵臓移植を実施したSPK 8症例（観察期間の中央値6.1年）を対象とした。レシピエント・ドナーの背景因子に加え、周術期合併症・晩期合併症について調査し、周術期および晩期合併症の改善に向けた対策を検討することを目的とした。

【結果】レシピエントは、男性6例（75%）、年齢48歳（32-54）、BMI21.4（17.3-27.3）、DM病悩期間23年（19-34）、移植前透析期間5.2年（2.6-15.1）、待機期間3.5年（1.8-7.2）であった（中央値と範囲を記載、以下も同様）。ドナーは、男性4例（50%）で年齢46歳（18-53）、BMI 22.2（17.7-28.4）であり、マージナルドナー6例（75%）であった。膵臓の総阻血時間は644.5分（557-954）、手術時間711分（570-830）、出血量1405g（565-2130）、術後入院期間は63日（30-228）であり、周術期合併症は、CD grade II 6例、IIIb 2例（腹腔内出血1、移植腎摘出1）、IVa 1例（腸管穿孔による腹膜炎）で手術関連死亡は経験していない。移植後晩期合併症は、心血管イベントによる患者死亡1例（移植後7.9年）とkidney graft loss 1例（FSGS、移植後5.3年）で、膵グラフトの1年・3年・5年生着率は100%、10年生着率は67%（death with functioning graft 1例）であった。

【考察】CD grade IIIb・IVaの要因は、腎グラフト生検部位からの後出血、primary non-function graft、開腹手術既往に伴う癒着であり、晩期合併症の要因は、糖尿病罹病期間・移植前透析期間やドナー因子（マージナルドナー）が関連していた。

【結語】膵臓移植の成績は良好であった。さらなる成績向上のためには、周術期合併症に対する適切な対応と、糖尿病罹病期間を意識した移植後長期にわたる心血管イベントに関するスクリーニングが必要である。

021

当院で経験した膵腎同時移植後COVID-19感染の2症例

香川大学消化器外科

大島稔、安藤恭久、須藤広誠、松川浩之、西浦文平、近藤彰宏、
浅野栄介、岸野貴賢、隈元謙介、岡野圭一

COVID-19感染拡大下において移植後患者の生命を守るため、日本移植学会より治療指針が随時提言され、レジストーリーが立ち上げられた。免疫抑制剤内服下での感染は重篤化のリスクが高いとされているが、膵移植後のCOVID-19感染症例は未だ多くはなく（2022年10月現在 登録 3例）、当院での経験を報告する。

【症例1】51歳女性、膵腎同時移植後7年、維持免疫抑制剤はTac（1.4mg）、MMF（1500mg）、PSL（5mg）。発熱、咳嗽を主訴に近医を受診し、COVID-19と診断された。MMFを500mg/dayに減量し、慎重な経過観察を続けた。その後、症状の改善を確認し、発症8日目以降、MMFを徐々に維持量1500mg/dayまで戻した。罹患4か月後現在、うつ病を発症し、精神科受診を継続しているが、移植臓器拒絶やCOVID-19再感染は認めていない。【症例2】52歳女性、膵腎同時移植後6年、維持免疫抑制剤はTac（5mg）、MMF（500mg）、EVL（3.5mg）、PSL（5mg）。同居人の感染確認後、発熱と咳嗽が出現し近医を受診し、COVID-19と診断された。移植後であることを伝え、モルヌピラビルが処方された。以前よりCMV感染既往のためMMFを減量しEVLを併用していたため、免疫抑制剤の変更は不要と判断し、罹患4日目には解熱を確認した。移植後患者のCOVID-19感染に対してはより慎重な対応が必要であり、免疫抑制剤の減量やCOVID-19に対する経口治療薬投与を検討する必要がある。一方、膵移植レシピエントは県外患者も多く、通常のCOVID-19感染者以上に対応に苦慮するため、自宅近い医療機関との連携が重要と考えられる。

022

膵腎移植9年後にグラフト十二指腸壊死を来したが、
グラフト膵頭十二指腸切除を施行し内分泌機能を温
存しえた症例

埼玉医科大学総合医療センター肝胆膵外科

駒込昌彦、牧章、長田梨比人、別宮好文

【症例】42歳女性。1型糖尿病、慢性腎不全に対して9年前に他院で脳死ドナー（DQミスマッチ、抗体検査陰性）による膵腎同時移植がおこなわれている。免疫抑制はBasiliximab, Tac, MMF, steroidの4剤。14ヶ月後に膵拒絶（AMY・LIP上昇）に対してステロイドパルスがおこなわれた。37ヶ月後に挙児希望のためMMFからAZAに変更。術後25ヶ月と63ヶ月のDSAはclass I, IIともに陰性。68ヶ月後に転居により当院紹介。服薬コンプライアンスは良好。【経過】73ヶ月後に右下腹部痛で受診。腹膜刺激症状と炎症反応上昇を認め、CTでは右腸骨部のグラフト十二指腸の拡張と壁の浮腫を認めた。保存的に治療を開始したが翌日も症状改善なく、再度施行したCTでグラフト十二指腸の壊死・穿孔と判断し緊急開腹とした。【手術】グラフト周囲に混濁した腹水を認め、グラフト十二指腸は緊満し変色、壊死状態であった。膵に関しては癒着が高度で全容は確認できないが、エコーにて膵体尾部の血流は保たれていた。十二指腸は膵頭を温存してY脚を含めて切除したが、膵頭部も血流を認めず壊死していると判断した。膵頭部を追加切除していき血流がみられる部位まで切除した。断面に出現したGDAには血栓を認めた。2mmの主膵管を確認し残存Y脚へblumgart変法で吻合、膵管は外瘻とした。【病理】十二指腸は壊死、出血、膿瘍形成を認めた。膵は線維化、小葉の萎縮、腺房細胞障害や動脈内膜への好中球浸潤がみられ、慢性拒絶としてはmoderate graft sclerosis, stage IIに該当した。【術後経過】免疫抑制は3剤（Tac, AZA, steroid）で変更はおこなわず経過をみたが拒絶を疑う所見はなく、C-peptideは基準値以上で推移し、合併症なくインスリンフリーで12PODに退院した。術後5ヶ月経過、耐糖能、腎機能ともに問題はみられていない。【結語】膵移植後の晩期腸管合併症に対して、グラフト膵頭十二指腸切除によりグラフトロスを回避できた。

023

膵腎同時移植後の副甲状腺機能亢進症

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院

岡田学、鳴海俊治、佐藤哲彦、後藤憲彦、平光高久、東慶成、
二村健太、長谷川雄基、渡井至彦

目的

慢性腎臓病に由来する副甲状腺機能亢進症（HPT）は、腎移植後もしばしば遷延し腎移植患者の予後と関連することが知られている。一方で、膵腎同時移植（SPK）患者においてもHPTが問題になることを経験する。本報告の目的はSPK後のHPTの頻度、リスクおよび臨床意義を明らかにすることである。

方法

2010年以降に当院にて施行されたSPK症例を対象とした。移植1年後の血清副甲状腺ホルモン（PTH）値が基準値を超える症例をHPTと定義し、HPT群とHPT-free群の2群に分けた。患者背景を2群間で比較し、治療介入を要した症例について治療方法と経過について調査した。

結果

移植後1年以上経過する膵腎移植症例27例のうち、17例においてPTHが基準値より高値であった。2群間で腎機能に差を認めなかったものの、透析歴はHPT群においてHPT-free群よりも長い傾向があった（平均99vs.56ヶ月、 $P=0.057$ ）。高カルシウム血症を呈した6例に対しては副甲状腺摘出術もしくはカルシミメティクスにて治療介入された。

結論

SPK症例においてもHPTは比較的高頻度であった。HPTのSPK症例における予後への影響は明らかではないが、高カルシウム血症や著明な骨量減少を呈する症例が存在するため、必要に応じて治療介入を検討すべきである。

024

脳死膵単独移植後1年11ヶ月で再発した1型糖尿病の一例

¹埼玉医科大学総合医療センター 肝胆膵外科・小児外科、²埼玉医科大学総合医療センター 臓器移植医療センター長田梨比人¹、牧章^{1,2}、駒込昌彦^{1,2}、布川靖啓¹、山田永徳¹、
丸田祥平¹、小暮亮太¹、森一洋¹、二宮理貴¹、木村暁史¹、
市川将平¹、新村晶子²、櫻井悦夫²、別宮好文^{1,2}

膵移植後の1型糖尿病再発は6-8%にみられるとされ、頻度は高くないが膵グラフトロスの原因として重要であり、常に鑑別する必要がある。今回我々は術後1年11ヶ月で1型糖尿病再発によりグラフト機能不全に陥った症例を経験した。

症例は24歳男性。1歳時より1型糖尿病に罹患し、また慢性甲状腺炎を合併していた。16歳時に膵移植登録を行った。22歳時に登録後待機期間5年8ヶ月で、16歳男性脳死ドナーよりグラフト提供を受けた。（冷阻血時間 731分、温阻血時間48分、手術時間262分 出血量200g）移植2日後に脾静脈血栓に対する再手術を要したが、インスリン離脱を達成し、術後28日で退院した。

外来定期フォローで経過良好であったが、全身倦怠感と600mg/dl以上の著しい高血糖を呈したことから緊急入院となった。C-peptideは0.08ng/mlと著明に低下、この時点で抗GAD抗体は308.3U/mlで陽性、抗IA-2抗体は0.6U/ml未満で陰性であった。グラフトに対して経皮的針生検を施行した。ランゲルハンス島周囲に炎症細胞浸潤をみとめたが、膵実質の線維化はみられなかった。EVG染色およびCD34に対する免疫組織化学染色では、血管壁の構造異常や血栓は認められず、またC4dは陰性であった。インスリンに対する免疫組織化学染色ではランゲルハンス島のインスリン陽性細胞は著減していた。以上の所見から、急性および慢性拒絶反応は否定的であり、膵移植後の1型糖尿病再燃と診断した。3ヶ月後には抗IA-2抗体も3.3U/mlと陽性化した。

Mixed Meal Tolerance Test（MMTT）の結果、グルカゴンの上昇は確認されたが、C-peptideはすべて感度以下であり、グラフトのインスリン分泌能は廃絶したと判断した。再発から4ヶ月が経過し、定時インスリン投与を再開、持続血糖測定システムを導入した。免疫抑制剤は継続して経過観察中である。本症例に対して文献的考察を交えて報告する。

025

当院の膵腎同時移植1型糖尿病患者の血糖指標およびインスリン分泌能の経年変化

¹神戸大学医学部附属病院 糖尿病内分泌内科²神戸大学大学院医学研究科 内科学講座糖尿病・内分泌・総合内科学分野 糖尿病・内分泌内科学部門³神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター⁴神戸大学大学院医学研究科外科学講座 肝胆膵外科分野芳野啓¹、廣田勇士²、山本あかね²、上田真莉子¹、坂東弘教³、
山本雅昭²、福岡秀規¹、外山博近⁴、福本巧⁴、小川渉²

【背景】膵腎同時移植により、HbA1cや空腹時血糖値、ブドウ糖負荷後2時間血糖値は正常化し、腎臓単独移植と比較して生命予後改善も示されている。膵腎同時移植後の血糖変動およびインスリン分泌能について中長期的に評価した報告は少ない。【目的】膵腎同時移植後患者の中長期的な血糖変動およびインスリン分泌能の変化について検討した。【方法】当院での膵腎同時移植後の1型糖尿病患者における移植1年以内から移植後10年目までの期間の75gブドウ糖負荷試験(75gOGTT)およびグルカゴン負荷試験を実施、血糖およびインスリン・Cペプチドを測定した。【結果】移植手術は11名、1名は再移植ありで手術件数は12件であった。グラフト摘出、グラフト機能不全、死亡、転居等は除外し対象は5名となった。平均年齢51.4±6.4歳、男女1:4であった。75gOGTTは移植1年以内から最大9年目まで実施したがいずれの症例も負荷前血糖126mg/dl未満および2時間血糖値200mg/dl未満であり、糖尿病の診断基準は満たさない耐糖能を示した。グルカゴン負荷試験では症例毎にΔCPR増減は異なっていたが、いずれもインスリン分泌が保たれていると判断される1ng/dl以上で経過した。【考察】膵腎同時移植後患者において、75gOGTTおよびグルカゴン負荷試験の結果より血糖の増悪およびインスリン自己分泌の明らかな低下は認められなかった。移植後患者を個々に観察すると、75gOGTTの血糖変動に差異が認められた。現在の膵腎同時移植は移植膵を骨盤内におき、移植膵灌流血は門脈ではなく大循環に流入させており、従来のインスリン分泌能と比較することは難しい。症例毎に75gOGTTおよびグルカゴン負荷試験を経年で観察し評価する必要があると考えられる。【結語】当院における膵腎同時移植症例5例において、最大移植後9年目まで、75gOGTTでの耐糖能はNGTのレベルを維持していた。

026

低酸素環境改善を目的とした新規組織内酸素濃度測定法の開発と皮下膵島移植への応用

¹東北大学大学院医学系研究科消化器外科学分野、²東北大学大学院医学系研究科移植再生医学分野三頭啓明¹、猪村武弘²、稲垣明子²、鈴木翔輝¹、遠藤有希子¹、
片野匠²、齋藤竜助¹、戸子台和哲¹、渡邊君子²、亀井尚¹、
海野倫明¹、後藤昌史^{1,2}

【目的】皮下膵島移植は様々な利点を有するが移植効率が極めて低く、その要因として皮下の低酸素環境が挙げられる。しかし既報では皮下酸素濃度は他の移植部位と同等と報告されており、酸素濃度の観点から皮下での膵島生着不良を説明できず、これまで皮下酸素濃度が正確に測定されていなかった可能性が懸念される。そこで低侵襲かつ正確に生体内酸素濃度を測定可能な光学式酸素センサーを用いた新規測定法を考案し、その有用性を検証した。【方法】ラットの皮下及び腎被膜下に光学式センサーを埋め込み、従来とは異なり組織を穿刺せずに酸素濃度を測定した(新規法)。対照群として同じ測定原理の針型センサーを設置した(従来法)。新規法の妥当性を確認するため、酸素供給デバイスをラットの皮下に留置し、デバイスの酸素化条件を変化させて皮下酸素濃度測定を行った。次にデバイスを糖尿病ラットの皮下に留置して皮下膵島移植を行い、経静脈的糖負荷試験により皮下酸素濃度とグラフトの関連性を検証した。最後にデバイスを用いて既報における皮下酸素濃度をラット皮下に再現した上で皮下膵島移植を行い、酸素濃度の差異がグラフトのviabilityに与える影響を検証した。【結果】新規法では皮下酸素濃度は腎被膜下よりも有意に低値を示した(p<0.01)。従来法では両部位の測定値は同等であった。酸素供給デバイスの酸素化条件に応じて、ラットの皮下酸素濃度は有意な変化を示した(p<0.05)。皮下酸素濃度が高く保たれることで有意な耐糖能の改善が示され(p<0.01)、新規測定法の妥当性が確認された。皮下酸素濃度の上昇によりグラフトのATP/DNA比が上昇する傾向が認められた(p=0.07)。【結論】新規測定法により、ラットの皮下酸素濃度は腎被膜下よりも極めて低値である事が判明した。また本研究により、皮下低酸素環境を僅かに改善するだけでも、グラフト生着率が向上する可能性が示唆された。

027

不織布構造ゼラチン基材の前留置期間が皮下膵島移植のグラフト生着へ及ぼす影響に関する検討

¹東北大学医学系研究科消化器外科学、²東北大学医学系研究科移植再生医学、
³東北医科薬科大学医学部病理学、⁴京都大学医生物学研究所生体材料学分野

齊藤竜助¹、稲垣明子²、中村保宏³、猪村武弘²、片野匠²、
鈴木翔輝¹、遠藤有希子¹、三頭啓明¹、金井哲史¹、戸子台和哲¹、
亀井尚¹、海野倫明¹、渡邊君子²、田畑泰彦⁴、後藤昌史²

【背景】皮下膵島移植は低侵襲であり種々の利点を備えているが、実用化には新生血管床の構築や細胞外マトリックス(ECM)の補填等による移植環境の至適化が必須である。我々はこれまでに、不織布構造ゼラチン基材(GHNF)の前留置により、皮下膵島移植の成績が著しく向上する事を報告してきた。

【目的】GHNFの前留置期間が皮下膵島移植の成績へ及ぼす影響を検討した。また、その機序の解析を通し、皮下膵島移植の成功要因の同定を試みた。

【方法】マウスの皮下にGHNFを前留置する期間により、2週間(2W群; n=11)、4週間(4W群; n=16)、6週間(6W群; n=15)、8週間(8W群; n=13)の4群を設定した。各群において移植7日前に糖尿病を誘導後、270IEQsの同種同系膵島移植を行った。移植後、血糖値及び糖負荷試験によりグラフト機能を評価し、皮下組織の免疫組織化学染色、炎症性メディエーター及び膵島保護因子のタンパク・遺伝子発現解析により機序を検討した。

【結果】膵島移植後の血糖値、治癒率及び糖負荷試験は、いずれも6W群が他の群に比し有意に良好な結果を示した(p<0.01)。皮下組織における新生血管数は、膵島移植の前後いずれの時期においても6W群が他群よりも有意に高値を示し(p<0.01)、また膵島周囲被膜のECM発現率は経時的に増加、皮下のGHNF残存量は経時的に減少する傾向が見受けられた。炎症性サイトカインに関してはGHNF留置期間に応じて減少したが、8W群で再上昇する傾向が確認された。さらに遺伝子解析により、6W群においては血管新生や膵島保護に関連する21因子の発現が有意に上昇する事が判明した。

【結論】GHNFの前留置期間が皮下膵島移植の成績に影響を及ぼす事が明らかとなった。皮下移植部位における新生血管構築、ECM補填、GHNF残存量、炎症惹起レベル、膵島保護因子の放出量が皮下膵島移植成功の鍵であり、これらの複合的バランスによりGHNFの至適留置期間が決定され、6週間が最適と考えられた。

028

新規皮下膵島移植法—生体吸収性デバイスによる血管床誘導の有用性

¹京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植外科、²浜松ろうさい病院、
³島根県立中央病院、⁴静岡市立静岡病院

江本憲央¹、穴澤貴行¹、出羽彩¹、蘇航¹、藤本七恵¹、
井ノ口健太^{1,2}、山根佳^{1,3}、多田誠一郎^{1,4}、波多野悦朗¹

【目的】近年ドナー不足の解消の切り札として、ES/iPS細胞由来の膵島類似細胞が注目されているが、従来の経門脈移植法への適応は難しく、皮下膵島移植法の開発が進められている。皮下は血流と細胞接着の足場が欠如しており、移植細胞の生着率や機能が制限されることが、皮下移植法の欠点とされている。生体吸収性デバイスとbFGFを用いた、移植膵島に血流と足場を提供する皮下膵島移植法が、これらの欠点克服に寄与するか否かについて検討した。

【方法】C57BL/6マウスを用いたsyngeneic transplantationの実験系を用いた。薬剤誘導糖尿病マウスの皮下にbFGF16 μ g/cm²を担持させたコラーゲンとゼラチンを主成分とした生体吸収性デバイスを14日間留置し、膵島を200個移植し成績を検討した。比較対象として、移植部位非形成マウスを用いた皮下移植、経門脈移植、非吸収性デバイスとしてアガロースを用いた皮下移植を施行した。

【結果】生体吸収性デバイスを用いた移植法は、非吸収性デバイスと比較して、デバイス除去が不要であり、より簡便な手技で移植可能であった。移植部位非形成皮下移植では血糖低下は認めなかった。移植部位形成群(n=16)では移植後30日での血糖正常化率50%、100日目では94%であり、血糖正常化までの平均値は33日(15-73日)であった。生着群でグラフト除去を行うと血糖値再上昇を認め、組織標本にて膵島生着を確認できた。血糖正常化率は経門脈移植群、非吸収性デバイス群と比較して遜色なかった。

【結語】皮下膵島移植において、吸収性デバイスが有用である可能性が示唆された。

Micropyramid-patterned, oxygen-permeable bottomed dish for high density culture of pancreatic islets

¹シティーオブホープ、²University of California Irvine、³California Institute of Technology、⁴Tokai Hit

Myrick Ryan², Shang Kuang-Ming³, Betts Jonathan², Gonzalez Nelson¹, Rawson Jeffrey¹, Izumi Kenji⁴, Koba Naoya⁴, Tsuchiya Takanori⁴, Kato Hiroyuki¹, Omori Keiko¹, Kandeel Fouad¹, Mullen Yoko¹, Tai Yu-Chong¹, Botvinick Elliot³, Komatsu Hirotake¹

The need for maintaining cell-spheroid viability and function within high-density cultures is unmet for various clinical and experimental applications, including cell therapies. One immediate application is for transplantation of pancreatic islets, a clinically recognized treatment option to cure type 1 diabetes; islets are isolated from a donor for subsequent culture prior to transplantation. However, high seeding conditions cause unsolicited fusion of multiple spheroids, thereby limiting oxygen diffusion to induce hypoxic cell death. Here we introduce a culture dish incorporating a Micropyramid-patterned surface to prevent the unsolicited fusion and oxygen-permeable bottom for optimal oxygen environment. A 400 μ m-thick, oxygen-permeable polydimethylsiloxane sheet topped with Micropyramid pattern of 400 μ m-base and 200 μ m-height was fabricated to apply to the 24-well plate format. The Micropyramid pattern separated the individual pancreatic islets to prevent the fusion of multiple islets. This platform supported the high oxygen demand of islets at high seeding density at 260 islet equivalents/cm², a 2-3-fold higher seeding density compared to the conventional islet culture used in a preparation for the clinical islet transplantations, demonstrating improved islet morphology, metabolism and function in a 4 day-culture. Transplantation of these islets into immunodeficient diabetic mice exhibited significantly improved engraftment to achieve euglycemia compared to islets cultured in the conventional culture wells. Collectively, this simple design modification allows for high-density cultures of three-dimensional cell spheroids to improve the viability and function for an array of investigational and clinical replacement tissues.

Dynamic culture on the microwell-patterned collagen scaffold supports the quality of isolated human islets

¹シティーオブホープ、²National Institute for Materials Science、³Tokai Hit

Kato Hiroyuki¹, Chen Huajian², Izumi Kenji³, Koba Naoya³, Tsuchiya Takanori³, Kawazoe Naoki², Kandeel Fouad¹, Mullen Yoko¹, Chen Guoping², Komatsu Hirotake¹

Difficulty in maintaining isolated human islets prior to transplantation limits the clinical expansion of islet transplantations. In this study, we introduce a high seeding density culture platform for human islets by mimicking the physiological microenvironment including tissue fluidics and extracellular matrix support.

We cultured 3 human islet batches isolated from deceased donors for 2 week-culture using a dynamic culture system fabricated in a 35 mm-dish platforms. Within each dish, four 12 mm-diameter-cell culture inserts with porous polycarbonate membranes were embedded with silicone. The micropump-driven media circulation system (flow rate at 20 μ L/min and 40 μ L/min), including the 75mL of media reservoir (replaced weekly), was integrated for the vertical media flow from the bottom to the top of the cell culture insert. Human islets (500IEQ) were sandwiched between two layers of 200 μ m-microwell-patterned microporous collagen scaffolds 12mm in diameter and placed onto the cell culture insert. Static culture with 4 cell inserts using 75mL of media in a 150-mm dish was prepared for controls. The entire setup was placed in a 5% CO₂ incubator at 27C.

Dynamic cultures demonstrated significantly higher glutamine consumption when compared to the static controls. We observed a similar trend in glucose consumption but with no statistical significance. Islet viability was significantly higher in dynamic culture conditions compared to the controls. Islet morphology was well-maintained histologically in the dynamic culture conditions, whereas islets deteriorated in controls. No significant differences were seen between the two dynamic culture conditions. In summary, the physiological microenvironment-mimetic culture platform supported the quality of isolated human islets.

031

移植後膵島生着促進における羊膜由来幹細胞の効果について

¹東北大学大学院医学系研究科消化器外科分野、²東北大学大学院医学系研究科産婦人科、
³東北大学病院周産期母子医療センター、⁴日本大学医学部生体機能医学系生理学分野、
⁵東北大学大学院医学系研究科移植再生医学分野

岡田薫¹、戸子台和哲¹、星合哲郎²、齋藤昌利³、海野倫明¹、
三木敏生⁴、亀井尚¹、後藤昌史⁵

【背景】膵島移植は1型糖尿病に対する低侵襲かつ有効性の高い治療法として普及が期待されているが、膵島量や移植後早期膵島障害といった問題から、インスリン離脱には複数回の移植を要する症例も多く、膵島生着率の向上が喫緊の課題と言える。我々はヒト羊膜由来幹細胞の1つであるヒト羊膜上皮細胞 (hAEC) と膵島との共移植を通して膵島生着率の向上を目指し研究を進めており、これまでに得られた結果を報告する。【方法】Lewisラットへ移植7-8日前にStreptozotocinを経静脈的に投与し、糖尿病を誘導した。移植前日にWister-STラットより分離した4,000 IEQsの同種異系膵島を単独 (単独群: n=11)、あるいはhAECs 1×10^6 個と混和し (共移植群: n=11)、経門脈的に移植を行った。移植後、随時血糖および体重の推移を28日間評価した。【結果】共移植群においては、移植後の血糖正常化期間が単独群と比較して有意に延長した ($p=0.015$)。また、移植後1週間の血糖値も有意に低いことが示された ($p=0.045$)。しかし、共移植群においても血糖値は徐々に再上昇し、長期にわたる膵島生着糖尿病治療は確認できなかった。【考察】ラット膵島とhAECを共移植する同種異系膵島移植モデルにおいて、糖尿病の治療を得ることはできなかった。これはhAECとの共移植のみでは同種免疫拒絶反応の完全な制御が困難であることを示す結果であると考えられる。この移植モデルでは自然免疫反応の制御効果を評価することは困難であるため、今後は短期生着が向上した機序の解明とともに、同種同系共移植モデルにおけるhAECの有効性に関する評価も実施予定である。

【結語】hAECと膵島の共移植は、早期膵島障害制御に一定の効果を有することが示唆された。今後、同種同系共移植モデルとの対比を通して、hAECが自然免疫および獲得免疫に与える影響を詳細に検証していく。

032

脂肪由来幹細胞と膵島細胞の複合細胞シートにおける細胞間微細構造の観察

福島県立医科大学

佐藤直哉、鈴志野聖子、芳賀淳一郎、石亀輝英、小船戸康英、
武藤亮、月田茂之、西間木淳、木村隆、見城明、丸橋繁

【目的】これまでに温度応答性培養皿を用いた膵島細胞シートを作成し、糖尿病Scidマウスの皮下移植モデルにおいて、その有効性を示した。さらに、膵島細胞に脂肪由来間葉系幹細胞 (ADSC: Adipose-derived Mesencymal Stem Cells) を付加することで、糖尿病マウスの血糖正常化に必要な膵島細胞数を劇的に減少 (およそ5分の1) させることを報告した。その機序として、ADSCから分泌される液性因子が膵島細胞の活性維持に有効であるが、組織として再生されるADSC-膵島細胞シートでは細胞間相互ネットワークが再構築され、相互の細胞活性維持に関与していると予想される。本研究では、電子顕微鏡を用いて再生複合シートにおける細胞間接着複合体を含む微細構造を観察し、細胞間相互作用ネットワーク構築について評価した。【方法】再生細胞シートの作製には温度応答性培養皿を使用した。ラットより分離した膵島細胞とマウス皮下脂肪より分離したADSCを用いて膵島細胞単独シートおよびADSC-膵島細胞複合シートを作成した。電子顕微鏡を用いてADSC-膵島細胞複合シートにおける微細構造について観察し、膵島細胞シートと比較した。【結果】膵島細胞単独シートと比較して、ADSC-膵島細胞の複合細胞シートでは細胞接着複合体であるtight junctionおよびgap junctionが多く観察された。さらに、ADSC表面からは多くの微絨毛が確認され、膵島細胞と架橋する像が観察された。また複合細胞シートでは、膵島細胞同士の細胞間接着複合体も多く観察され、密な細胞間ネットワークが再構築されていることが確認された。【結語】ADSC-膵島細胞の複合細胞シートでは、ADSCにより細胞間接着が促進されることで細胞間相互ネットワークが構築されると考えられる。細胞シート工学を用いた膵島細胞シートの再生においてADSC付加の利点は、ADSCより分泌される液性因子 (パラクライン) の作用のみならず細胞接着促進効果もあると考えられる。

Immunomodulatory Cell Induction for Tolerance after Pancreatic Islet Transplantation

¹北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室 I、²北海道大学移植外科、
³北海道大学病院臓器移植医療部

Forgioni Agustina¹、渡辺正明²、後藤了一¹、原田拓弥¹、
太田拓児¹、嶋村剛³、武富紹信¹

Background : Pancreatic islet transplantation (PITx) is a promising treatment option for patients with type 1 diabetes mellitus. We have previously induced tolerance after liver transplantation by adoptive transfer of donor-antigen specific immunomodulatory cells (IMCs), where 70% of patients were successfully weaned off immunosuppressants. We hypothesize that the same beneficial effects could be applied to PITx. **Methods :** IMCs were induced by co-culturing C57BL/6 (H-2^b) mouse splenocytes with irradiated BALB/c (H-2^d) splenocytes in the presence of anti-CD80/86 monoclonal antibodies (mAbs, 10 μ g/mL). The changing of phenotypes during the 7-day culture was assessed by FACS analysis, and the immunosuppressive effects were evaluated by MLR. **Results :** After a 7-day co-culturing, the cell number decreased from 80×10^6 to $8.3 \pm 3.9 \times 10^6$ (mAbs group) and to $6.5 \pm 3.7 \times 10^6$ cells (w/o mAbs group) (mean \pm SD, n=4). The CD3⁺T cells decreased from $25.4 \pm 21.2\%$ to $6.9 \pm 2.8\%$ (mAbs group), and to $7.4 \pm 3.4\%$ (w/o mAbs group), respectively. The CD4⁺ and CD8⁺ T cells increased in both groups: CD4⁺ T cells: $6.2 \pm 4.3\%$ to $60 \pm 11.5\%$ in the mAbs group and to $66.7 \pm 10\%$ in the w/o mAbs group; CD8⁺ T cells: $20.1 \pm 3.7\%$ to $33.9 \pm 16.7\%$ in the mAbs group and to $34.7 \pm 21.5\%$ in the w/o mAbs group. Regulatory T cells (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺) were significantly reduced in the mAbs group ($2.7 \pm 1\%$ to $1.1 \pm 0.9\%$, p=0.019). However, IMCs suppressed the proliferation of C57BL/6 responder cells cultured with BALB/c stimulator cells in MLR. IMCs were also successfully injected into the liver together with islets in a mouse allogeneic PITx setting. **Conclusion :** IMCs showed immunosuppressive effects in vitro and could be safely injected in mouse PITx model. Further studies are required to thoroughly assess their anti-inflammatory and immunosuppressive effects and the beneficial effects in PITx.

膵臓移植患者における循環血中遊離DNAを用いた膵 β 細胞傷害評価の試み

¹徳島大学病院小児科、²大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学、
³大阪大学大学院医学系研究科消化器外科、⁴徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター

岡田朝美¹、宮下和幸²、江口英利³、山田美鈴⁴、森博康⁴、
松久宗英⁴、黒田暁生⁴

【背景】我々は循環血中遊離DNAから膵 β 細胞インスリン遺伝子(INS)の特異的なCpG非メチル化をPCRで測定し、streptozotocin投与マウス及び1型糖尿病患者において膵 β 細胞傷害の定量評価を可能とした (Okada A et al. J Diabetes Investig. 2022; 13: 1140-1148.)。 **【目的】**膵移植患者において、同様の方法で移植膵グラフトの膵 β 細胞傷害を定量評価する。 **【方法】**大阪大学医学部附属病院で膵移植を受けた1型糖尿病症例を対象に、移植前、移植直後、移植後24時間、7日目、30日目に血清検体を採取した。血清より遊離DNAを単離し、bisulfite処理を行い、INSを非特異的に増幅するnested PCRを行った後に、PCR産物に含まれるそれぞれ2か所のCpG配列を特異的に増幅するAmplification Refractory Mutant System (ARMS) プライマーを用いたPCRを2種類連続して行い、ターゲットとする4か所のCpG配列が非メチル化状態である膵 β 細胞由来INSのみを増幅した。得られたCq値より、膵 β 細胞由来INSコピー数を算出した。

【結果】膵腎同時移植患者8例において、全例でインスリン離脱が達成され、明らかな膵グラフトの急性障害は認めなかった。2例において移植直後及び移植翌日に一過性の膵 β 細胞由来INSを検出した。そのコピー数は、2~3コピー/mLであった。膵 β 細胞由来INS陽性例において、陰性例と比較してドナーやレシピエントに関連する背景因子および膵グラフト機能に差はなかった。

【結語】経過良好な膵移植症例8例中2例に、移植後早期に一過性の膵 β 細胞由来INSを検出でき、移植膵グラフト傷害の新しい評価法になり得ることが示唆された。