2025年1月30日 厚生科学審議会 再生医療等評価部会
第1回異種移植に関する専門委員会

第1回異種移植に関する専門委員会 令和7年1月30日	資料３－ 4

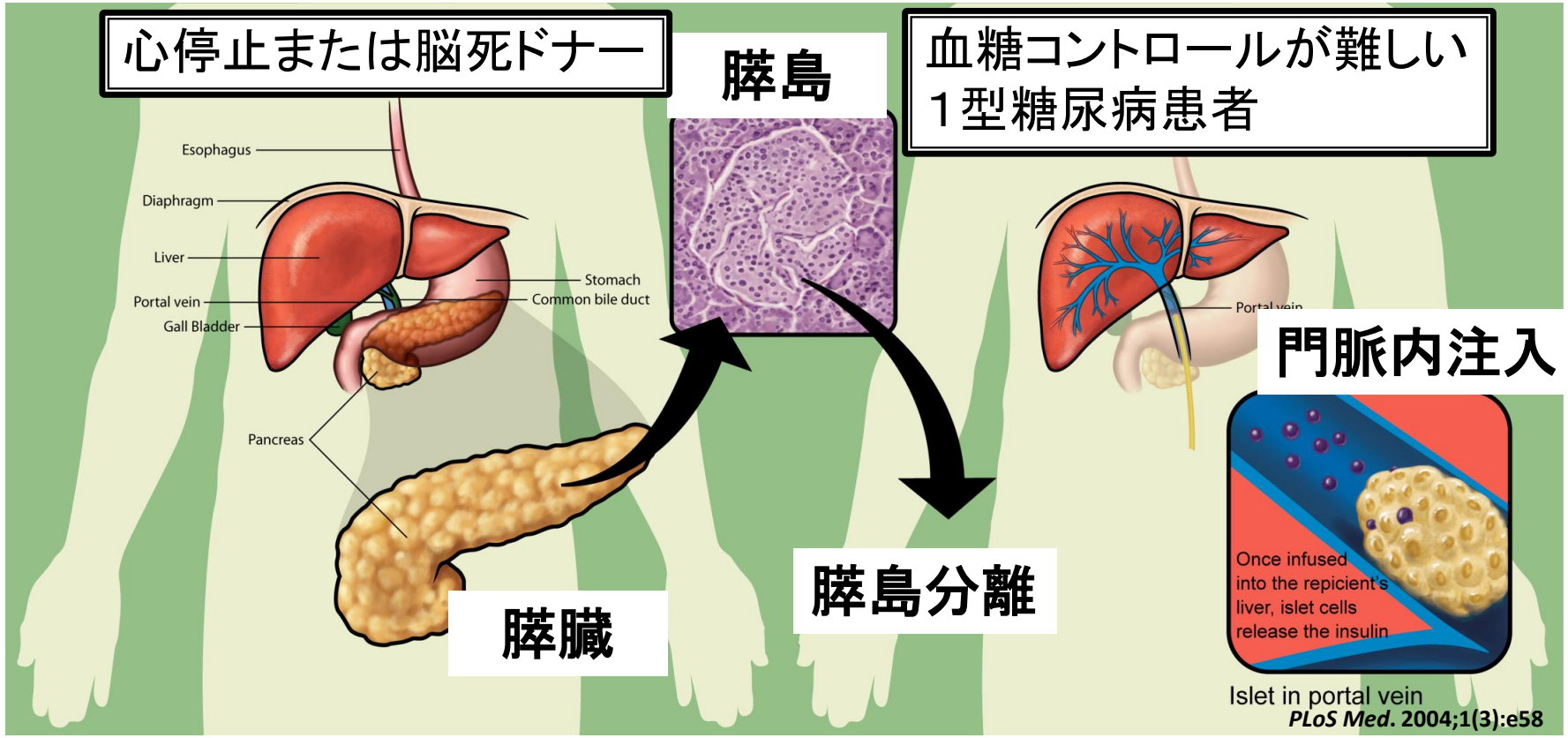
異種膵島移植について

国立国際医療研究センター（NCGM）
病院　膵島移植診療科
膵島移植センター
研究所　膵島移植企業連携プロジェクト

霜田雅之

1型糖尿病に対する同種膵島移植

（第一種再生医療）



➢血糖コントロールが著明に改善し、低血糖が抑制される

日本でも同種膵島移植が2020年度から保険診療となった。

NCGM

ヒトドナーからの同種膵島移植の課題

- ドナーの数にかぎりがあるため、移植を受けられる人数が限られ、条件も厳しい。
- 移植後は拒絶反応を防ぐため免疫抑制剤がずっと必要。

- **特にドナー不足が課題**

Markmann et al. Executive summary of IPITA-TTS Opinion Leaders meeting on the Future of Beta Cell Replacement. *Transplantation 2016*

ブタ膵島を用いた異種膵島移植

なぜブタか？

- 臓器の大きさ
- 繁殖力（多産）
- 遺伝子改変可能
- 動物愛護の観点
- 家畜としての長い歴史
- 人畜共通感染症の知見
- プリオン病がない
- On demandで大量の膵島を用意できる
- 健康なブタから質の高い膵島
- ヒトに近い膵島機能、血糖値
- ヒトに近いインスリン
  (アミノ酸1個のみの差異
  以前はブタインスリン製剤が存在)
- ヒトの自己免疫感受性が低い可能性
- 遺伝子改変により低抗原性→
  患者の免疫抑制を軽減できる可能性

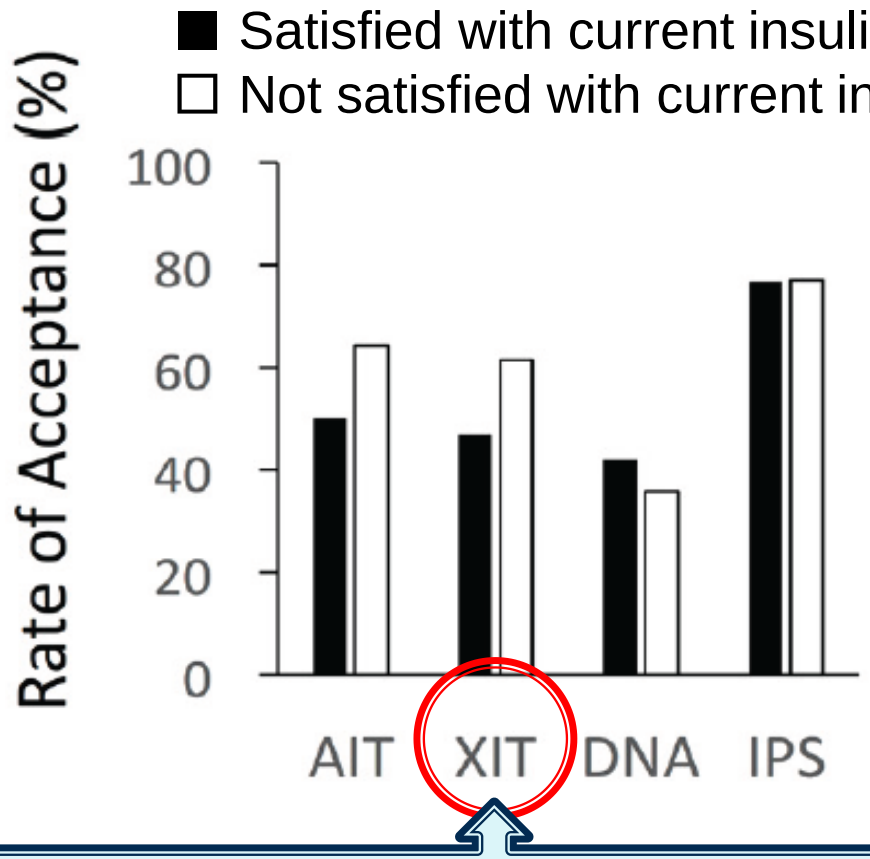
患者はブタ膵島移植を受け入れるか？

Questionnaire Survey of Patients with Type-1 Diabetes Mellitus and their Family Members on the Acceptance of Newly Emerging Therapies

Masayuki Shimoda* and Shinichi Matsumoto

Islet Cell Transplantation Project, Diabetes Research Center, Research Institute of National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

(J Diabetes Metab 5:442, 2014)



AIT (Allogeneic islet Tx)
XIT (Xenogeneic islet Tx)
DNA (DNA vaccination)
IPS (iPS cell Tx)

ブタ膵島移植を受容する患者および家族の割合

約半数の患者は
異種膵島移植を受容。

ブタ膵島をヒトへ移植する臨床試験は海外ではすでに行われている

1980年代	Shumakovら	ブタ胎児膵島細胞、ウシ胎児膵島細胞
1989年	夏穂生ら	ブタ膵島細胞
1990-92年	Grothら	ブタ胎児膵島細胞
1998年	Zhangら	ブタ新生児膵島細胞
1999年～	王維ら	ブタ新生児膵島細胞
2000-02年	Valdes-Gonzalezら	ブタ新生児膵島細胞+Sertoli細胞+デバイス
1996年～現在	Living Cell Technology社 Diatranz Otsuka社	ブタ新生児膵島細胞+マイクロカプセル ニュージーランドとアルゼンチンなどでの治験で血糖値安定化効果を示した。

- すべて遺伝子改変していない野生型ブタを使用
- ある程度の有効性と安全性が示されている。
- これまで被験者へのブタ由来の病原体感染は報告されていない。

ブタ膵島の拒絶反応抑制法

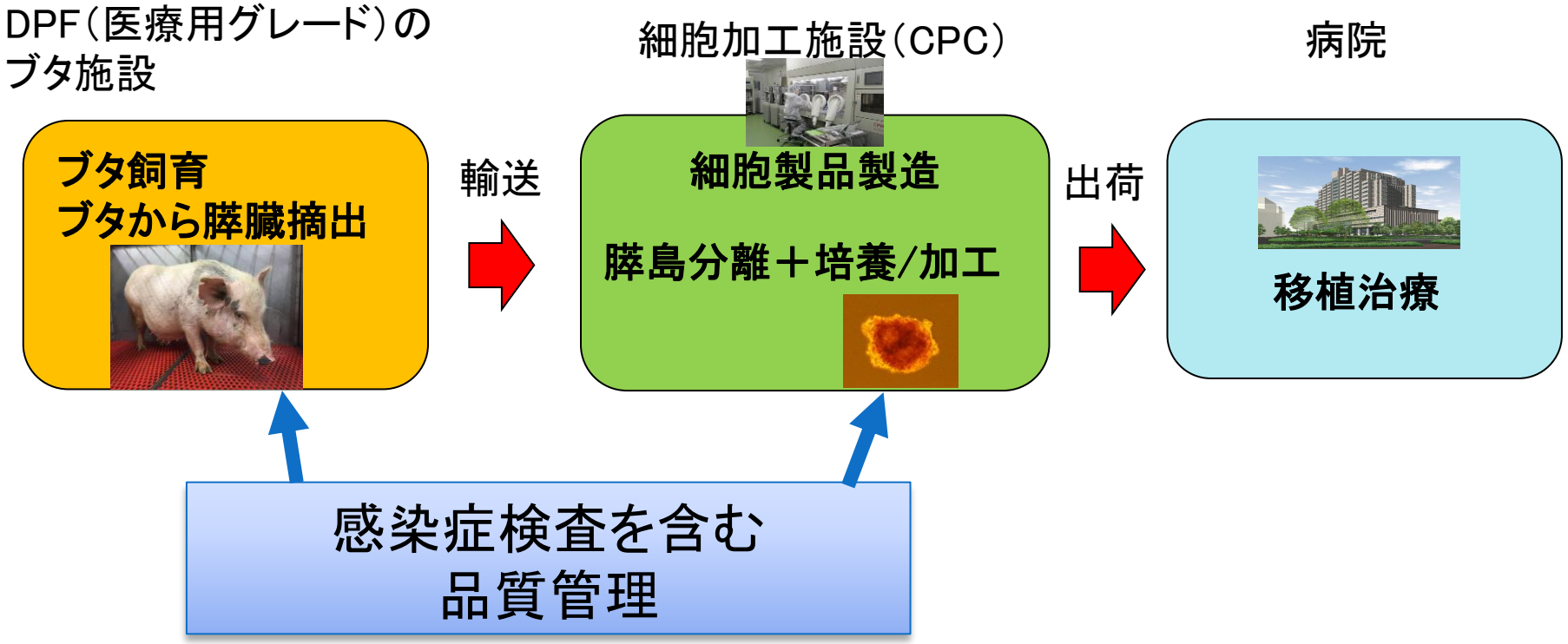
1. 「野生型ブタ膵島」もしくは「抗原性を低下させた遺伝子改変ブタからの膵島」
   ＋
   免疫抑制剤（通常同種移植より強力に抑制必要）

2. カプセル化ブタ膵島（免疫抑制剤なし～低用量）

日本初の異種膵島移植を目指して

必須の施設

a. DPF（医療用グレード）のブタ供給施設
b. 細胞加工施設(CPC)

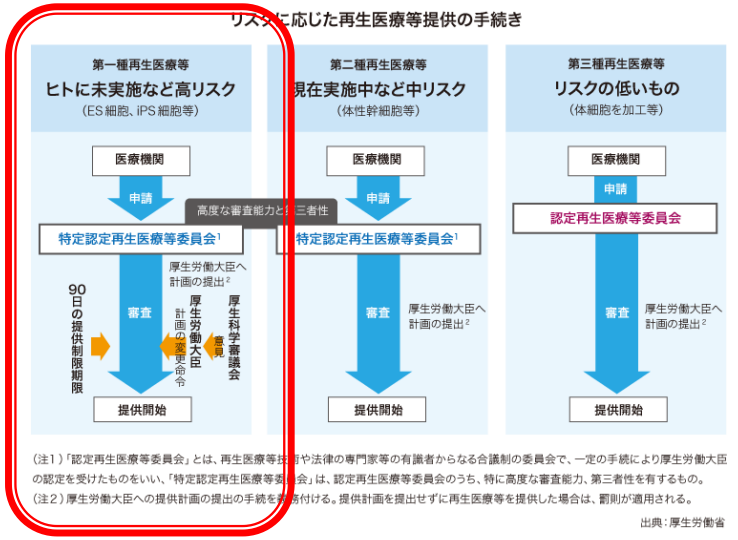


日本における臨床試験実施のために

- 実施施設の審査委員会

（再生医療等の安全性の確保等に関する法律）
「第１種再生医療等技術」

- 特定認定再生医療等委員会
- 異種移植に関する専門委員会
- 厚生科学審議会



（ガイドライン・指針）

- 国際異種移植学会のコンセンサスステートメント（2016年改訂）
- 「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」（ 2016年改訂）

- 「異種移植の実施に伴う異種移植片由来感染症リスク管理に関するガイドライン」
- 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律の下で実施する異種移植を行う場合に実施すべきリスク管理について」

日本でも異種膵島移植が（厳しい基準を満たせば）可能か

国立国際医療研究センター（NCGM）

- H26年3月に日本膵臓島移植研究会（現学会）より膵島分離・移植施設に認定されている。

- 「1型糖尿病に対する脳死/心停止ドナーからの同種膵島移植」
  第一種再生医療として実施中
- 「慢性膵炎に対する膵全摘術＋自家膵島移植」

令和7年4月1日以降は国立健康危機管理研究機構として、既知ならびに未知の感染症・感染性病原体に対応する組織となる。

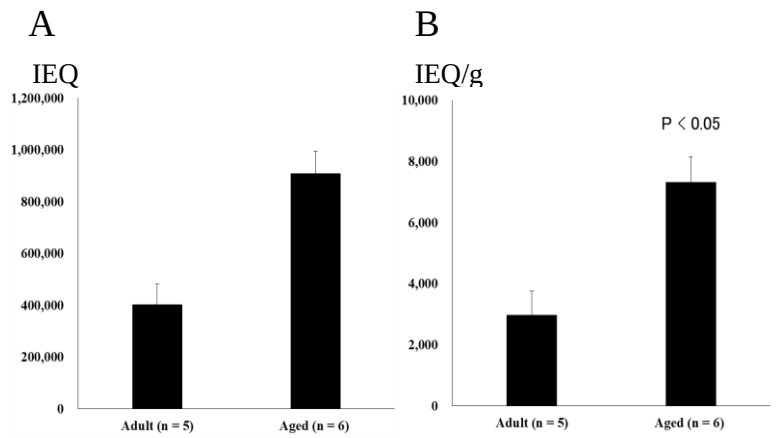
NCGMにおけるブタ膵島分離実施数

（2024年12月現在）

- 成熟ブタ： 84頭
- 新生児ブタ： 152頭

（ブタ膵島分離データ）

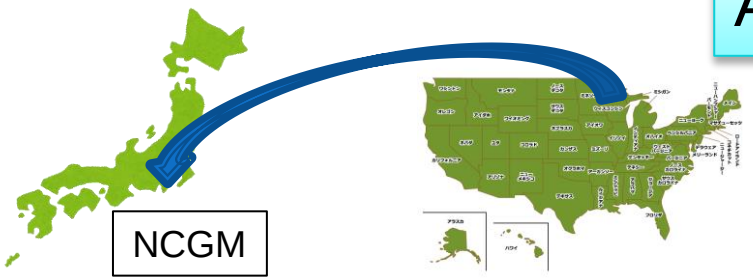
Variables	Adult (n=5)	Aged (n=6)	p value
Age (Month)	36.8±5.2	70.2±3.5	0.0004
Pig Gender	5 / 0	5 / 1	N/A
Pig Weight (kg)	59.4±6.5	61.2±4.2	0.8140
Warm Ischemic Time (min)	0.6±0.2	0.7±0.2	0.8402
Cold Ischemic Time (min)	223.8±11.5	225.8±5.6	0.8698
Phase I Time (min)	6.8±0.7	5.7±0.8	0.3331
Phase II Time (min)	18.4±1.6	19.0±1.1	0.7548
Pancreas Weight (g)	145.2±9.9	129.9±16.5	0.4699
Undigested Tissue Weight (g)	16.8±5.5	14.3±2.7	0.6761



(Shinohara K, et al. High-quality porcine islets isolated from aged miniature pigs. Xenotransplantation. 2021 Feb 5: e12675.)

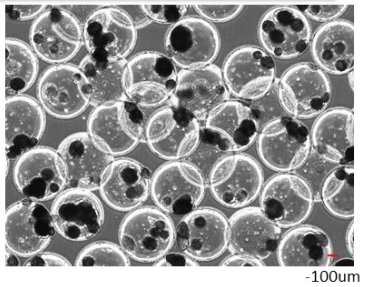
高度なブタ膵島分離技術を保有。

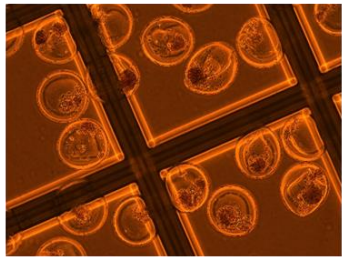
AMED ACT-MS研究成果



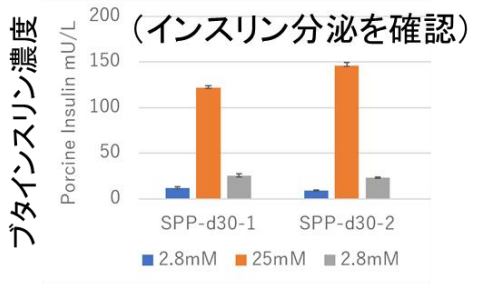
海外より輸送した幼若ブタ膵島の評価

到着後カプセル化 → 培養30日後 （通常法による培養）



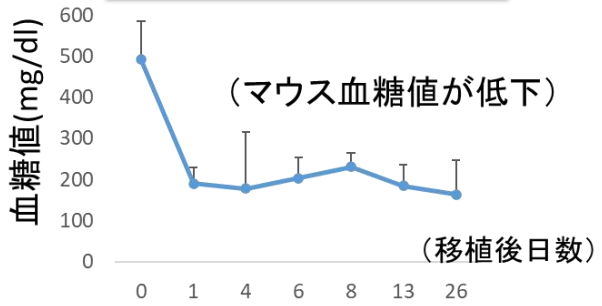


培養30日目のin vitroインスリン分泌アッセイ



（インスリン分泌を確認）

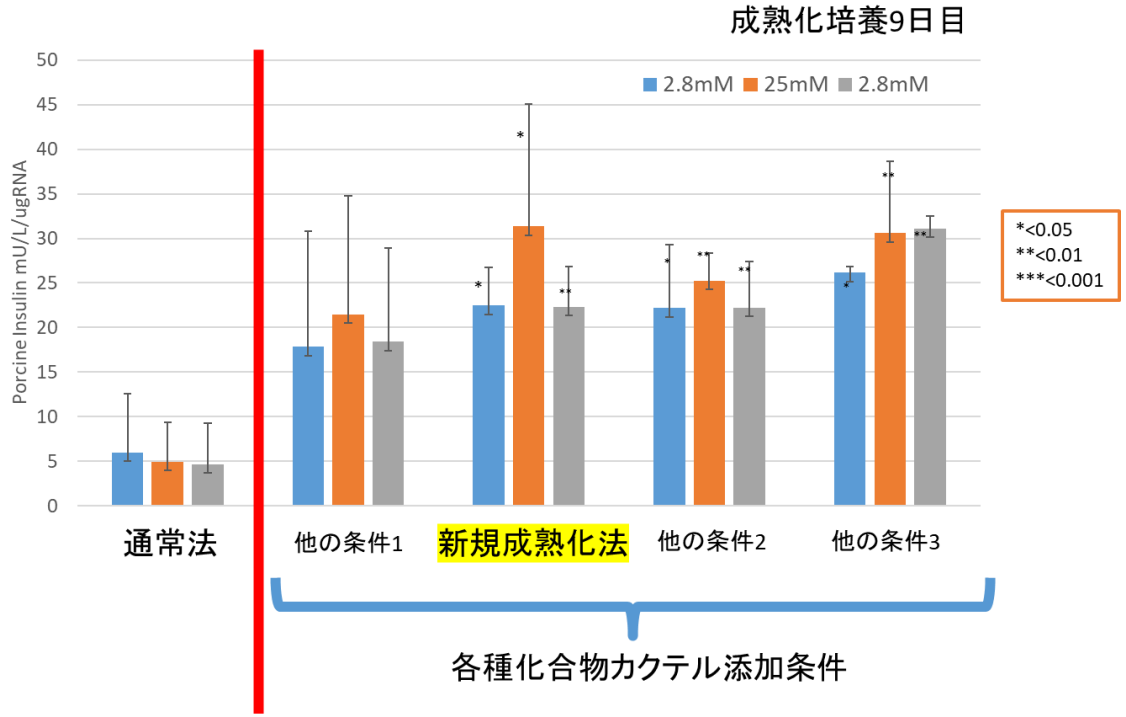
糖尿病ヌードマウスへの移植
血糖値測定



（マウス血糖値が低下）

・良好なインスリン分泌
・移植後糖尿病マウス血糖値を改善した。
➡輸送後も良好な膵島機能

幼若ブタ膵島のインスリン分泌能の向上研究



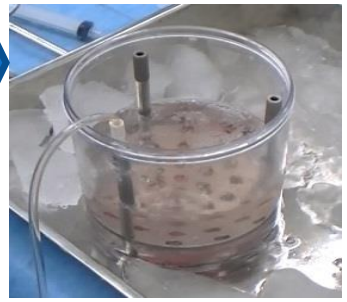
新規成熟化法によりin vitroでのインスリン分泌量が4～6倍に向上
糖応答性も早期に獲得

ブタ膵島の製造（概要）

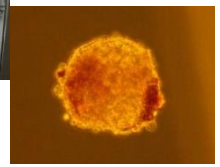
幼若ブタ膵臓摘出、保存、膵島分離技術

生後数週間のブタ

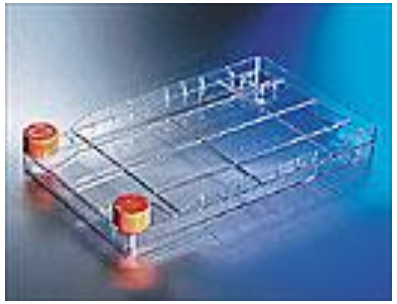
酸素化人工血液を用いた膵臓保存



膵島分離 → 浮遊培養 → 静置低接着培養 → 成熟化 インスリン分泌



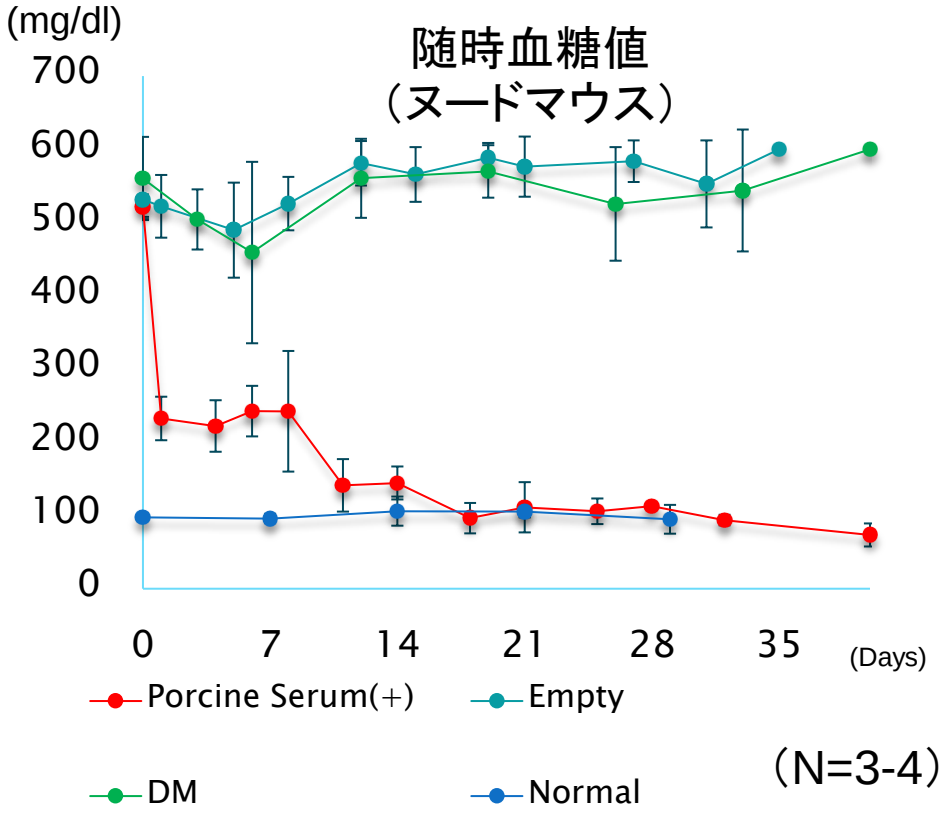
膵島

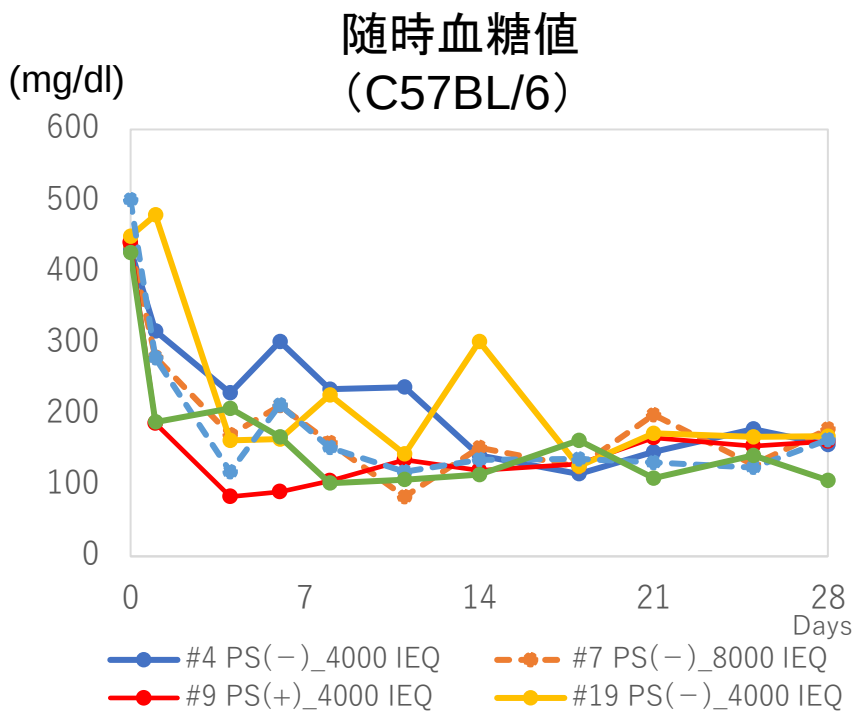


品質検査 → 出荷

細胞加工施設での製造

ブタ膵島を腹腔内移植した
糖尿病マウスの血糖値推移



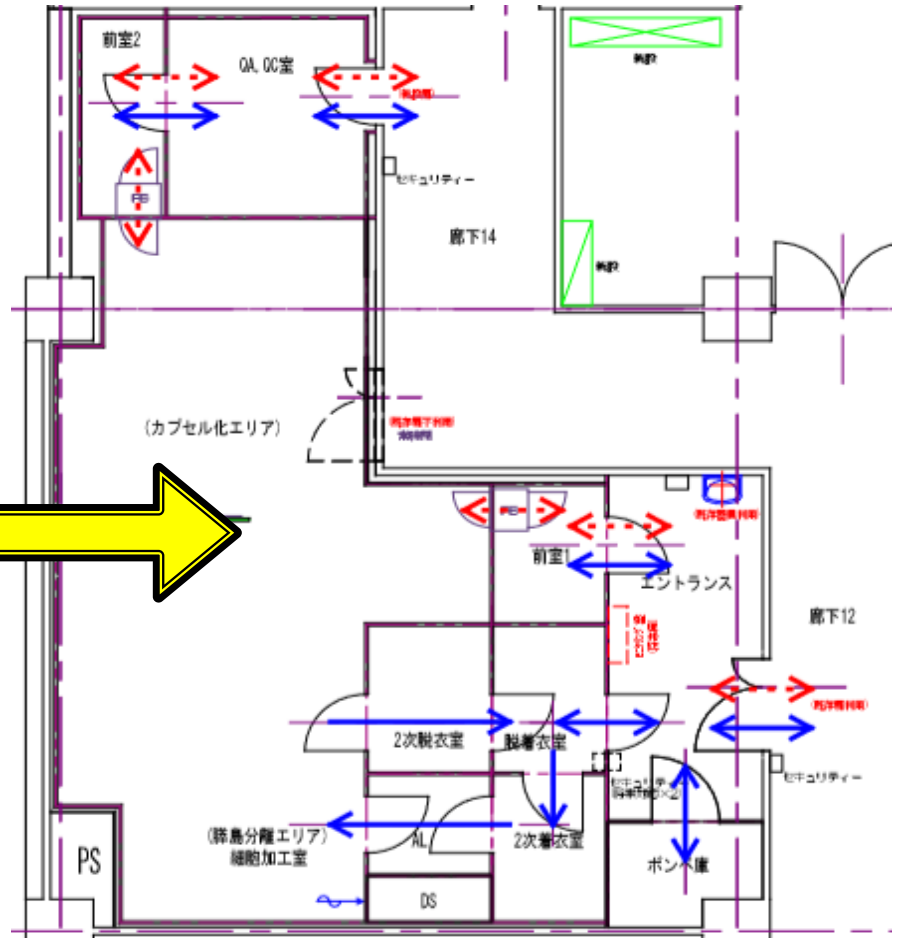


2024年日本異種移植研究会で発表

ブタ膵島の移植により血糖値低下を認めた。

「細胞培養加工施設の構造設備基準」に準拠した ブタ膵島移植用のNCGM細胞加工施設（CPC）

高度清浄エリア
（ブタ膵島を
製造する部屋）



NCGMで体制整備を進めている。

ドナーブタから排除されるべき病原体リスト

日本の指針では

「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症に関する指針」2015年

ウイルス 48種、細菌 25種、真菌 2種、原虫 18種

〔ウイルス〕:
ブタパルボウイルス、オーエスキー病ウイルス、アフリカブタコレラウイルス、ブタポックスウイルス、ブタエンテロウイルス、ブタ水疱病ウイルス、ブタ水疱疹ウイルス、水疱性口炎ウイルス、ブタコレラウイルス、日本脳炎ウイルス、ブタ伝染性胃腸炎ウイルス、ブタインフルエンザウイルス、口蹄疫ウイルス、脳心筋炎ウイルス、狂犬病ウイルス、ブタアデノウイルス、アストロウイルス、ゲタウイルス、ブタ繁殖・呼吸障害症候群ウイルス、ブタ流行性下痢ウイルス、レオウイルス、ブタサイトメガロウイルス、ブタ血球凝集性脳脊髄炎ウイルス、ブタ呼吸器型コロナウイルス、ブタルブラウイルス、カリシウイルス、ブタリンパ球向性ヘルペスウイルス、ブタE型肝炎ウイルス、メナングルウイルス、ニパウイルス、ハンタウイルス、東部・西部ウマ脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、ボルナウイルス、アポイウイルス、ポリオーマウイルス、牛ウイルス性下痢ウイルス、牛伝染性鼻気管炎ウイルス、ロタウイルス、レオウイルス、ブタトルクテノウイルス、ブタ内在性レトロウイルス（注3）
〔細菌〕:
エルシニア菌、気管支敗血症菌、クロストリジウム属、結核（ヒト型、ウシ型、鳥型菌）、サルモネラ菌、大腸菌、炭疽菌、ブタ丹毒菌、パスツレラ菌、ブタ赤痢菌、ヘモフィルス菌、ブドウ球菌、ブセラ菌、マイコプラズマ属、リステリア菌、アクチノバチルス菌、連鎖球菌、緑膿菌、ブタアクチノミセス、アクチノバチルス属、キャンピロバクター属、クラミジア、コクシエラ、ローソニア、レプトスピラ属
〔真菌〕:
真菌類、トリコフィトン属他皮膚糸状菌
〔原虫〕:
トキソプラズマ、コクシジウム、パランチジウム、クリプトスポリジウム、サルコシスティス、パベシア、トリパノソーマ属、ブタ回虫、トキソカラ、エキノコッカス、紅色毛様線虫、蛭状鉤頭虫、肺虫、糞線虫、有鉤条虫、繊毛虫、毛様線虫、ブタ鞭虫、その他外部寄生虫

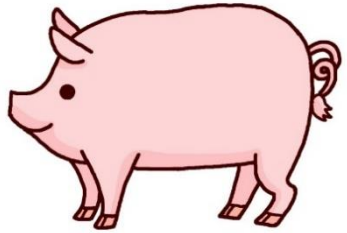
〔海外からの導入を含め、最も厳密にコントロールされているミニブタに残っている可能性がある微生物〕:
ブタサイトメガロウイルス、ブタサーコウイルス、ブタスピューマウイルス

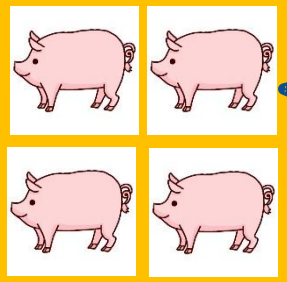
日本版のスクリーニングテスト法を開発する必要がある。

指定病原体検査タイミング（例）

コロニー

母ブタ





指定病原体の否定
（定期的）

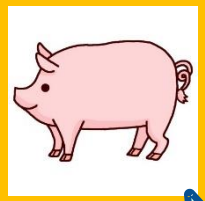
移植

出荷

帝王切開/
子宮摘出

胎盤感染
ウイルス
の否定

膵臓摘出
術



輸送

膵島分離

成熟化・加工・培養・
品質管理

ブタ膵島製品

ドナーブタ

膵臓

膵臓

膵島

指定病原体の否定
（2～3週間以内）

指定病原体の否定
（2～3週間以内）

まとめ

- 異種膵島移植はドナー不足や免疫抑制剤の副作用等の課題を解消できる可能性のある、有望な治療方法である。
- 異種移植の実施体制づくりが国際的に行われている。
- 海外ではカプセル化新生児ブタ膵島移植の臨床試験が安全に実施され、血糖値安定効果を認めた。
- 日本でも環境が整いつつあり、我々は異種膵島移植の臨床試験を目指している。
- 製造工程の確立、感染症の制御と検査系の確立、日本版医療用ブタの確立、製造のための施設、動物実験による評価などが必要である。実現に向けて研究を進めている。