

氏名	オウ 王	ブン 文	ケイ 敬
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)		
学位記番号	医 博 第 2553 号		
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当		
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻		
学位論文題目	Reversal of diabetes in mice by xenotransplantation of a bioartificial pancreas in a prevascularized subcutaneous site (マウス皮下血管新生誘導前処置後のバイオ人工膵皮下異種移植による糖尿病治療の検討)		
論文調査委員	(主 査) 教 授 清 野 裕 教 授 今 村 正 之 教 授 井 上 一 知		

### 論 文 内 容 の 要 旨

「背景」バイオ人工膵の移植部位として、皮下は、臨床的に最も有用性の高い移植部位と考えられている。我々の研究室では、様々な生体適合性材料を利用し、種々の構造のカプセル化膵島を移植することにより、糖尿病モデル動物に対する治療効果を観察し得ている。

「方法」STZにて糖尿病を誘導したC57BL/6マウスの皮下に、塩基性線維芽増殖因子(bFGF)を含浸したゼラチンマイクロスフェアを皮下注入することによって血管新生誘導処置をした。処置2週間後、皮下血管新生誘導部位にアガロース/ポリスチレンスルホン酸(PSSa)混合ゲルを用いてマクロカプセル化したSDラット膵島約750個を移植した。比較対照として、bFGFを含浸していないゼラチンマイクロスフェアを皮下注入し、2週間後に膵島移植した群と、血管新生誘導処置を行わずに膵島移植のみを施行した群についてそれぞれ比較検討した。移植後の経時的な血糖値変動と体重変化を観察し、移植後1か月および2か月後に腹腔内投与による糖負荷試験(IPGTT)及び組織学的検索を実施した。

「結果」マクロカプセル化したSDラット膵島を皮下移植した糖尿病マウスは、移植後1週間以内に全例において血糖値の正常化が得られた。bFGF含浸ゼラチンマイクロスフェアを皮下注入して血管新生を誘導させた群においては(n=10)、38-101日に渡る血糖値の正常化が観察され、体重も徐々に増加した。一方、bFGFを含浸していないゼラチンマイクロスフェアを皮下注入して、2週間後に膵島移植を施行した群と、血管新生誘導処置を行わずに膵島移植を施行した群においては、血糖値が正常化した期間は、それぞれわずか9.5日および5.6日間であった。血管新生誘導処置群において移植後31日及び63日後にそれぞれマクロカプセル化膵島を回収したところ、マウスの血糖値は再び高血糖状態になったが、これは、移植したマクロカプセル化膵島が機能していたことを証明するものである。回収したマクロカプセル化膵島の組織学的検索では、マクロカプセル内に正常な形態を保持した膵島が確認出来た。またマクロカプセル表面には線維芽化は全く認められなかった。移植1か月および2か月後のIPGTTの結果により、糖尿病状態から明らかなグルコース寛容の改善が示された。

「結論」組織工学的アプローチを用いて血管新生誘導前処置を皮下の移植予定部位に行なうことにより、移植に有利な環境を構築することが出来た。移植前に皮下において血管新生誘導処置を施行した部位に、アガロース/PSSa混合ゲルでマクロカプセル化した膵島を異種移植することによって、糖尿病マウスの血糖値を長期間に渡って正常化することに成功したが、これはマクロカプセル化膵島を用いた皮下移植が難治性糖尿病に対する有効な治療法になり得る可能性を示唆するものである。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

バイオ人工膵の移植部位として、皮下は、臨床的に最も有用性の高い移植部位であるが、反面、血管分布が疎であり、従来移植細胞の生着部位には適していないと考えられていた。そこで今回、申請者は組織工学的アプローチを用いて皮下の移植予定部位に血管新生誘導前処置を行ない、新たに開発したバイオ人工膵を用いて糖尿病モデルに対する皮下移植後の血糖

制御機能について検討した。

STZにて糖尿病を誘導した C57BL/6 マウスの皮下に、塩基性線維芽増殖因子 (bFGF) を含浸したゼラチンマイクロスフェアを皮下注入することにより血管新生を誘導させた。血管新生誘導処置を施行した部位に、アガロース/PSSa 混合ゲルでマクロカプセル化した膵島を異種移植したところ、糖尿病マウスの血糖値を長期間にわたって正常化させることに成功した。移植 2 ヶ月後にマクロカプセル化膵島を回収した後に、マウスは再び高血糖状態になったが、これはカプセル化膵島が生着していることを実証するものである。組織学的検索では、マクロカプセル内に正常な形態を保持した膵島細胞が確認出来た。IPGTT 施行の結果、耐糖能の著明な改善が認められた。

以上の結果から、血管新生誘導前処置を施行することにより、皮下移植後のバイオ人工膵が長期にわたり生着することが判明した。

以上の研究は、難治性糖尿病に対する新しい治療法の開発を考慮する上で示唆に富むところが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成14年11月6日実施の論文とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。