

京都大学	博士 (医学)	氏名	楊 凱 強
論文題目	Low-adhesive Ethylene Vinyl Alcohol-based Packaging to Xenogeneic Islets Encapsulation for Type 1 Diabetes Treatment (低接着性エチレンビニルアルコールに包埋した異種膵島を用いた1型糖尿病への治療)		
(論文内容の要旨) Transplantation of encapsulated porcine islets is proposed to treat type 1 diabetes. However, envelopment of fibrous tissue and infiltration of immune cells impair islets function and eventually cause implant failure. It is known that hemodialysis using an ethylene vinyl alcohol (EVOH) membrane results in minor tissue responses. Therefore, using a low adhesive EVOH membrane for encapsulation may prevent host cell accumulation and fibrous capsule formation post-implantation. In this study, rat islets suspended in chitosan gel were encapsulated in bags made from highly porous EVOH membranes, and their in vitro insulin secretion function as well as in vivo performance were evaluated. The results showed that the EVOH bag did not affect islet survival or glucose-stimulated insulin secretion. While naked islets were dysfunctional after 7 days of culture in vitro, islets within the EVOH bag produced insulin continuously for 30 days. Streptozotocin-induced diabetic mice were given islets/chitosan gel/EVOH implants intraperitoneally (650-800 islets equivalent), and exhibited lower blood glucose levels and regained body weight during a 4-week observation period. The transplanted mice had higher levels of serum insulin and C-peptide with an improved blood glucose disappearance rate. Retrieved implants had minor tissue adhesion, and histology showed a limited number of mononuclear cells and fibroblasts surrounding the implants. No invasion of host cells into the EVOH bags was noticed, and the encapsulated islets were intact and positive for insulin/glucagon immuno-staining. In conclusion, an EVOH bag can protect encapsulated islets, limit fibrous capsule formation, and extend graft function.			

(論文審査の結果の要旨)

同種膵島移植は1型糖尿病に対する有望な治療法であるが、ドナー不足や拒絶反応が課題である。カプセル化異種膵島がこれに代わる細胞資源と提唱されるが、線維性被膜形成や免疫細胞浸潤により膵島機能低下や移植効果消失を招く。我々は、生体親和性の高いエチレンビニルアルコール共重合体(エバール)膜の使用で、細胞沈着や線維性被膜形成を防止し、機能維持に貢献できると考えた。

多孔質エバール膜のバッグ内にキトサンゲルで包埋したラット膵島を充填した。in vitroの実験で、バッグ自体が膵島の生存やブドウ糖反応性インスリン分泌に影響しないこと、インスリン分泌が長期間維持されることを確認した。これを腹腔内移植した糖尿病マウスは、4週間の観察期間中、血糖の低下と体重の再上昇を認め、糖尿病対照群との比較で、血中インスリンおよびC-peptide値の上昇や、腹腔内ブドウ糖負荷試験での糖消失率の改善を認めた。グラフト回収時の癒着は軽微で、組織像では周囲に単核細胞や線維芽細胞を少数認めるのみであった。バッグ内への細胞浸潤は認めず、膵島はほぼ正常な形態を維持し、インスリンおよびグルカゴン免疫染色陽性であった。また、腎機能や代謝マーカーの異常も移植群で軽減された。結論として、エバールバッグは線維性被膜の形成を制限し、カプセル化膵島を保護した。

以上の研究はカプセル化膵島の発展に貢献し、糖尿病治療に寄与するところが多い。

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30年8月7日実施の論文内容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。