

氏 名	はま もと よし ゆき 浜 本 芳 之
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2516 号
学位授与の日付	平 成 14 年 5 月 23 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 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Recovery of Function and Mass of Endogenous β -cells in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Treated With Islet Transplantation (ストレプトゾトシン糖尿病ラットにおけるランゲルハンス島移植治療の内因性 β 細胞に対する機能的、組織的改善効果の検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 今 村 正 之 教 授 清 野 裕

論 文 内 容 の 要 旨

厳格な血糖是正が内因性ランゲルハンス島（以下ラ氏島）の β 細胞に与える機能的、組織学的影響については明確ではない。そこで、申請者は Streptozotocin（以下 STZ）により糖尿病ラットを作成し、ラ氏島移植治療による血糖コントロールが内因性 β 細胞に与える影響について機能的、組織学的検討を行った。ラ氏島移植治療は、移植片である外因性のラ氏島が血中ブドウ糖濃度に応答してインスリン分泌するため、インスリン注射治療と比べるとより生理的な血中インスリン濃度を保ち、より正常に近い血糖コントロールを維持することが可能である。

糖尿病ラットは STZ (35mg/kg) を雄性 Wistar ラットに静脈注射して作成し、糖尿病の発症を高血糖、多尿、体重増加の停止または体重減少にて確認した。STZ を投与していないものを対照群、STZ 投与後無治療のものを STZ 群、Wistar ラットよりコラゲナーゼ法によって単離したラ氏島を2500個左腎皮膜下に移植したものを移植群として3群を比較した。移植群の随時血糖は移植後低下し、移植7日後よりほぼ正常化、以後の平均血糖は対照群と有意差を認めず実験期間を通して正常血糖を維持した。また、移植後25-6日に行った腹腔内ブドウ糖負荷試験 (IPGTT) でも移植群は対照群とほぼ同様の耐糖能を示した。

移植29日後に対照群、STZ 群、移植群の膵臓より内因性ラ氏島を単離し、機能・組織の評価を行った。内因性ラ氏島に占める β 細胞面積の割合は、STZ 群で著明に減少したのに対し、移植群では有意に増加した。内因性ラ氏島のインスリン含有量および DNA 含有量も、STZ 群に比し移植群で有意に高値を示した。一方、ブドウ糖刺激によるインスリン分泌は、STZ 群で著明に低下していたが、移植群では対照群とほぼ同程度で、インスリン分泌能の回復が確認された。次に解糖系を介さないインスリン分泌刺激物質である α -ketoisocaproate (KIG) について検討すると、ブドウ糖刺激と同様の結果が得られた。また、STZ 糖尿病動物のラ氏島で見られるアルギニンに対するインスリン過剰分泌反応が移植群では消失し、対照群とほぼ同様の結果を示した。

これらの結果より、ラ氏島移植治療によって血糖がほぼ正常化されることにより、糖尿病状態で傷害された内因性ラ氏島の β 細胞が量的、機能的に回復することが証明された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

糖尿病状態における厳格な血糖是正が内因性ランゲルハンス島（ラ氏島）の β 細胞に与える機能的、組織学的影響は明らかでない。

そこで、申請者は Streptozotocin (STZ) 糖尿病ラットを作成し、ラ氏島移植治療による血糖是正が内因性 β 細胞に与える影響について対照（正常）群、STZ 群、移植群の3群で検討した。

ラ氏島移植後の移植群の随時血糖は正常化し、耐糖能試験でも対照群と差がなかった。移植29日後に評価した内因性ラ氏島に占める β 細胞面積の割合、インスリン含有量および DNA 含有量は、いずれも STZ 群に比し移植群で有意に高値を示

した。ブドウ糖によるインスリン分泌は、STZ 群で著明に低下していたが、移植群では対照群とほぼ同程度に回復していた。解糖系を介さないインスリン分泌刺激物質である α -ketoisocaproate (KIC) にも、ブドウ糖と同様のインスリン分泌回復が見られた。一方、STZ 糖尿病動物のラ氏島で見られるアルギニンに対するインスリン過剰分泌反応が移植群では消失し、対照群と同様の結果を示した。

以上の結果より、ラ氏島移植治療による血糖の正常化は、糖尿病状態で傷害された内因性 β 細胞の量的、機能的な回復をもたらすことを証明した。

以上の研究は厳格な血糖是正が、内因性 β 細胞に量的・機能的回復をもたらすことを示しており、今後の糖尿病臨床における血糖コントロールの重要性に有益な情報を提示した。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値があるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成14年3月19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。