

氏 名	やま さき とおる 山 崎 透
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2238 号
学位授与の日付	平 成 12 年 3 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 分 子 医 学 系 専 攻
学位論文題目	EFFECT OF A NEW IMMUNOSUPPRESSIVE AGENT, FTY 720, ON SURVIVAL OF ISLET ALLOGRAFTS (新しい免疫抑制剤 FTY 720 が膵島同種移植細胞の生着に及ぼす効果)

論文調査委員 (主 査) 教 授 坂 口 志 文 教 授 山 岡 義 生 教 授 今 村 正 之

論 文 内 容 の 要 旨

糖尿病患者に対する膵島移植は、膵臓器移植に比べてより非侵襲的方法である。しかし現在の膵島移植の成績は一年移植片生着率が27%で膵臓器移植の75%に比べて不良である。成績の改善のためには拒絶反応による膵島細胞の死滅を防ぐことが重要である。今回の研究は、新しい免疫抑制剤であるFTY 720が膵島同種移植細胞の生着延長をもたらすことができるか否かを検証するために行われた。

ドナーは同系8-10週齢のルイスラット、レシピエントはストレプトゾトシン60 mg/kgの静脈注射により糖尿病を作製した同系9-11週齢のACIラットである。ドナーをエーテル麻酔下に開腹し、総胆管末端を結紮した。コラゲナーゼ溶液を総胆管に注入することにより膵臓を膨化させ膵外分泌組織を破壊した。膨化した膵臓を摘出して50 mlの瓶に入れ、37℃での温浴槽中に18分間留置して消化した後、ハンクス液を加えて数回遠心分離した。上澄液を破棄して、残った組織を比重がそれぞれ1.041, 1.081, 1.094の三層濃度勾配のデキストラン溶液中に留置した。遠心分離を行い比重1.041と1.081のデキストラン溶液の境界に存在する膵島を分離、精製した。一匹のドナーから約700-800個の膵島を回収した。実験群では、移植前日と移植当日にそれぞれ5 mg/kgのFTY 720を0.4 mlの蒸留水に溶解したものをゾンデを用いてレシピエントに強制的に経口投与し、対照群では移植前日と移植当日にそれぞれ0.4 mlの蒸留水のみをレシピエントに強制的に経口投与した。約2000個の膵島をレシピエントの上腸間膜静脈から門脈内へ移植した。非空腹時血糖値は移植後連日測定し、尿糖値、体重は一週間に二回測定した。二日連続、非空腹時血糖値が200 mg/dlを超えた時を移植細胞の機能停止と判断した。

実験群では、非空腹時血糖値は移植前値500 mg/dl以上の高値であったが移植後早期に有意に低下して低値を持続した後、200 mg/dl以上の高値に復した。最も低値持続期間の長いケースでは20日に及んだ(移植前値、平均±SE, 500 ± 31 mg/dl; 移植後1日目132 ± 13, p < 0.05; 移植後4日目147 ± 25, p < 0.05; 移植後8日目140 ± 18, p < 0.05; 移植後21日目, 313 ± 27)。尿糖値は血糖値と同様の变化を示した。体重は、移植前は減少し移植後増加した。一方、対照群では、非空腹時血糖値は移植前500 mg/dl以上の高値であったが移植後有意に低下するものの一過性であり7日以内に200 mg/dl以上の高値に復した(移植前値551 ± 28 mg/dl; 移植後1日目185 ± 58, p < 0.05; 移植後7日目390 ± 32)。尿糖値は血糖値と同様の变化を示した。体重は、移植前は減少し、移植後有意な变化を示さなかった。実験群の移植細胞生着期間(平均値±SD, 12.2 ± 5.6 日)は対照群(2.8 ± 2.6 日)に比較して有意に延長を示した。

今回はFTY 720が、移植前の投与により有意に膵島の同種移植細胞の生着を延長させることを確認したが、移植前の投与に移植後の投与を併用することにより長期の生着延長が得られる可能性がある。これらの実験成果は、現在臨床の膵島移植が抱えている移植細胞生着率の課題を解決し得る可能性を示唆するもので、糖尿病患者への膵島移植の臨床応用を広く可能にすると考える。

論文審査の結果の要旨

糖尿病患者に対する膵島移植の成績は一年生着率が27%と膵臓器移植に比べて不良である。成績改善のためには拒絶反応の防止が課題である。今回新しい免疫抑制剤FTY 720の膵島同種移植細胞への生着延長効果を検証した。ドナーはルイスラット、レシピエントはストレプトゾトシン糖尿病ACIラットである。ドナー膵臓からコラゲナーゼ消化法及びデキストラン不連続濃度勾配法により膵島を分離、精製した。実験群では移植前日と当日にFTY 720 5 mg/kg 蒸溜水に溶解し経口投与し、対照群では移植前日と当日に蒸溜水のみを経口投与した。両群に約2000個の膵島を上腸間膜静脈から門派内へ移植した。非空腹時血糖値を連日測定し二日連続200 mg/dℓを超えた時を移植細胞の機能停止と判断した。実験群：非空腹時血糖値は移植前500 mg/dℓ以上の高値から移植後早期に有意に低下し、平均12.2日間(最長20日間)低値を持続した後、200 mg/dℓ以上の高値に復した。対照群：非空腹時血糖値は移植前500 mg/dℓ以上から移植後一旦低下したが7日以内に200 mg/dℓ以上になった。実験群の移植細胞生着期間(12.2 ± 5.6 日)は対照群(2.8 ± 2.6 日)に比較して有意に延長した。FTY 720の移植前後の投与法の改善により、一層長期の生着延長が得られる可能性がある。以上の研究は膵臓細胞移植の拒絶反応の臨床的解決に貢献するもので、膵島細胞移植の臨床応用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12年3月1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。