

氏 名	かわ 川 しみ 上 よし 義 ゆき 行
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1811 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 2 項 該 当
学位論文題目	Successful Subcutaneous Pancreatic Islet Transplantation Using an Angiogenic Growth Factor-Releasing Device (血管新生誘導性増殖因子徐放デバイスを用いた膵島細胞皮下移植に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 清 野 裕 教 授 今 村 正 之

論 文 内 容 の 要 旨

糖尿病に対する根治的治療法の一つとして位置づけられる膵島細胞移植において、その移植部位としてこれまでに脾臓内、大網内、腹腔内、精巣、胸腺、脳、皮下組織、筋肉内、腎被膜下など様々な部位への移植が試みられてきた。しかし現在臨床例での標準的な移植部位である門脈内以外では、腎被膜下、脾臓内などの限られた部位において比較的良好な成績が示されているにすぎず、また門脈内移植においても肝マクロファージの関与する非特異的炎症反応などによる移植後グラフト機能障害の問題等が指摘されている。そこで新たな移植部位として皮下組織に着目した。皮下移植には移植手技の低侵襲性、簡便性はもとより、グラフト膵島の回収、再移植が必要に応じて容易に行えるなど大きな利点が考えられるが、その実現は未だ困難で成功例の報告は皆無に近い。その原因の一つとして移植部位となる皮下組織は血流に乏しく、そのために移植後早期の膵島機能を維持することが困難である可能性が考えられてきた。今回、血管新生誘導作用を有する塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)を用いて、予め移植部位に良好に血流の保たれた組織を構築するという試みにより、膵島細胞皮下移植実現の可能性について検討を行った。

ドナー、レシピエントはLEW雄性ラット(8~10週齢)。ドナー膵島分離はコラゲナーゼ消化、デキストラン不連続濃度勾配法。レシピエントラットはストレプトゾトシン静脈内投与により糖尿病作成。bFGF、ヒアルロン酸、アガロースを混和しポリビニルアルコールハイドロゲル内に封入、bFGF徐放性デバイスを作製(bFGF, 10 μ g デバイス)。1) 移植前血管新生誘導群(n=5): bFGF デバイスを糖尿病ラット背部皮下組織内へ1週間埋入。デバイス摘出後同部位へ分離膵島(500の移植。2) 非誘導群(コントロール, n=4): bFGF 非含有デバイスを同様に埋入、同数の分離膵島移植。3) デバイス非埋入群(n=5): 直接皮下組織内へ同数の分離膵島移植。すべての群で移植後随時血糖値、体重等の変化について検討。移植後3ヶ月間経過後グラフト膵島を摘出し組織学的に検討。

随時血糖値は、移植前血管誘導群では移植後早期(平均9.6日)より低下を示し(移植前値平均 547.0 mg/dl, 移植後4週間後164.6, 移植後12週間後175.8, $p<0.01$), 移植後3ヶ月間以上にわたり正常化が維持された。一方、非誘導群(コントロール)では正常化は得られず、デバイス非埋入群においても高血糖状態が持続した。体重は血管新生誘導群では増加したが(移植前値平均 255.4 g, 移植後4週間後327.0. 移植後12週間後394.6, $p<0.01$, 非誘導群(コントロール), デバイス非埋入群では変化を認めなかった。移植後3ヶ月後に摘出された移植部位の組織学的検討では、血管新生誘導群では多数の正常形態の保たれた膵島細胞及び膵島細胞周囲に近接した毛細血管像が認められ、また膵島細胞質内にインスリンが確認された。

ラット同系移植モデルにおいて、bFGFを用いた移植部位に対する前処置により血管新生が誘導され、その結果移植後グラフト機能の改善がもたらされた。これは移植部位における膵島の機能保持に最適な環境が創出されることによるものと考えられ、今後バイオ人工膵移植の臨床応用に対しても十分に適用しうる可能性が示唆された。膵島細胞皮下移植の成功は、将来的に膵島細胞移植の臨床応用を考えるうえで極めて興味ある知見であると思われる。

論文審査の結果の要旨

糖尿病に対する根治的治療法の一つである膵島細胞移植の移植部位として、申請者は移植手技の低侵襲性、簡便性、グラフト膵島の回収、再移植が必要に応じて容易に行えるなどの利点が考えられる皮下移植に着目した。皮下移植は未だ困難で成功例の報告はない。今回、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)を用いて予め皮下移植部位に良好な血流を有する組織を構築して、皮下移植実現の可能性について検討を行った。ラット同系移植モデルでの検討では血管新生誘導群(n=5)の随時血糖値は移植後早期(平均9.6日)より低下し、移植後3ヶ月間以上にわたり正常化が維持された(移植前値平均 547 ± 39.4 mg/dl, 4週間後 164.6 ± 29.2 , 12週間後 175.8 ± 43.7 , $p < 0.01$)。一方非誘導群(コントロール, n=4)では高血糖状態が持続した(前値 529.0 ± 49.5 , 4週間後 438.3 ± 139.3 , 12週間後 444.8 ± 122.3)。移植後3ヶ月後の組織学的検討で、血管新生誘導群では正常形態の保たれた膵島細胞および膵島細胞周囲毛細血管像が認められ、細胞質内にインスリンが確認され膵島機能が良好に保たれていることが示唆された。bFGFを用いた移植部位に対する前処置により血管新生が誘導され、その結果移植後グラフト機能の改善がもたらされた。今後バイオ人工膵移植の臨床応用に対しても十分に適用しうる可能性が示唆された。

以上の研究は膵島細胞移植における移植後グラフト機能の解明に貢献し、糖尿病治療としての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15年1月29日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。