

京都大学	博士（医学）	氏 名	魚永 多恵子
論文題目	FGF-21 enhances islet engraftment in mouse syngeneic islet transplantation model (FGF-21 はマウス同系膵島移植モデルにおいて膵島の生着を促進する)		

（論文内容の要旨）

【背景】 インスリン依存状態糖尿病の根治療法として膵島移植が行われている。しかし、移植後急性期のストレス環境下で膵β細胞が減少するため、複数のドナーから十分量の移植を受けてもインスリン離脱の長期維持は困難である。fibroblast growth factor - 21(FGF-21)は、膵β細胞保護作用やインスリン抵抗性改善作用があるため、膵島移植に FGF-21 を併用することにより移植膵島の負荷を軽減し、生着を改善する可能性がある。

【目的】 FGF-21 が移植膵島の生着改善に効果があるかどうかを明らかにする。

【方法】 ドナー、レシピエントともにC57/BL6マウスを用いた同系移植系において、ストレプトゾトシンによる糖尿病マウス(STZマウス)の腎皮膜下に80個の膵島を移植し、FGF-21投与群、非投与群に分けて検討した。FGF-21投与群は移植直後より3日間、体重1kgあたり1.67 mgのFGF-21を1日2回に分けて皮下投与した。移植後 30日に腹腔内糖負荷試験(IPGTT)を行った。移植後 3日と30日(IPGTT後)に移植片を摘出し、免疫組織化学的検討とインスリン含量測定による生着量を比較した。

【結果】 FGF-21 投与群の 66.7%が血糖正常化したが、非投与群は全例において正常化しなかった。移植後 3 日目での FGF-21 投与群の平均随時血糖値は非投与群よりも有意に低く、その状態はその後も持続した(Day 0: 30.2 ± 1.5 vs. 33.1 ± 0.2 ($p = 0.11$), Day 3: 19.4 ± 4.3 vs. 31.6 ± 1.1 ($p < 0.05$), Day 7: 25.2 ± 2.9 vs. 32.0 ± 0.9 ($p = 0.07$), Day 14: 17.1 ± 3.6 vs. 31.4 ± 1.2 ($p < 0.05$), Day 21: 15.8 ± 4.4 vs. 32.2 ± 1.1 ($p < 0.01$), Day 28: 12.4 ± 3.0 vs. 28.2 ± 2.5 ($p < 0.01$) (mM))。IPGTT では、FGF-21 投与群のうち十分量の膵島が生着し血糖正常化したマウスの負荷前、負荷後血糖値はいずれも非投与群よりも有意に低かった(0 分: 3.94 ± 0.25 vs. 7.54 ± 1.15($p < 0.05$), 30 分: 17.96 ± 0.28 vs. 27.34 ± 3.26($p < 0.05$), 60 分: 16.21 ± 1.55 vs. 29.34 ± 2.68($p < 0.01$), 90 分: 12.44 ± 0.82 vs. 26.16 ± 2.83($p < 0.01$), 120 分: 11.86 ± 0.74 vs. 25.04 ± 2.52($p < 0.01$) (mM))。免疫組織化学的検討とインスリン含有量は、移植後 3 日目では両群間に差を認めなかったが、移植後 30 日目では、FGF-21 投与群が非投与群よりも保存されていた(2117.8 vs. 199.5 (ng/graft), $p < 0.05$)。

【まとめ】 マウス同系膵島移植モデルにおいて、3 日間の FGF-21 投与で移植膵島障害は軽減され、血糖改善に寄与することが示された。移植後 3 日目のインスリン含有量は両群間で差が無いにもかかわらず、FGF-21 投与群の平均血糖値は非投与群よりも有意に低いことから、FGF-21 はインスリン抵抗性も改善することが示唆された。

【結語】 FGF-21 は、インスリン抵抗性改善による膵β細胞負荷軽減も含めた膵β細胞保護作用により、臨床膵島移植における移植膵島の生着率を改善する可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨） 臨床膵島移植では、移植後急性期のストレスによって膵β細胞が減少する。fibroblast growth factor-21 (FGF-21)は、膵β細胞保護作用やインスリン感受性増加作用を有するため、移植膵島の生着を改善する可能性がある。しかし、これまで膵島移植におけるFGF-21の有用性は検討されていなかった。 申請者らは、同系膵島移植系において、ストレプトゾトシンによる糖尿病マウスを用いて、腎皮膜下に80個の膵島移植を行い、FGF-21が移植膵島の生着を改善させるかどうかを検討した。FGF-21投与は、移植後3日目以降のFGF-21投与群の平均随時血糖値を低下させ、血糖正常化率を66. 7%まで改善させた。また、FGF-21投与は、30日目の腹腔内ブドウ糖負荷試験において耐糖能を改善させた。移植後3日目の免疫染色とインスリン含有量による評価では、FGF-21投与群と非投与群の間に差を認めなかったが、移植後30日目のインスリン含有量は、FGF-21投与によって保存されていた。以上より、FGF-21はインスリン感受性を増加させ、膵β細胞の負荷を軽減させることにより間接的に膵β細胞保護した可能性が示唆された。 以上の研究は、臨床膵島移植における移植膵島の生着率を改善させ、糖尿病における移植医療の発展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 22 年 12 月 6 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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			