

氏名	Jorge David Rivas-Carrillo
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3594 号
学位授与の日付	平成20年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Cell-Permeable Pentapeptide V5 Inhibits Apoptosis and Enhances Insulin Secretion, Allowing Experimental Single-Donor Islet Transplantation in Mice (細胞透過性ペプチドV5を使用したマウス膵島のアポトーシス防止とインスリン分泌増強効果による単一ドナー膵島移植の成功)
--------	---

論文審査委員	教授 山本 和秀 教授 中山 睿一 准教授 四方 賢一
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

2000年のエドモントンプロトコールの導入以来、膵島移植は飛躍的に進歩していますが、一人の糖尿病患者を治療するには、2-4個の膵臓が必要とされる。これは、膵島分離や移植に伴い、膵島ではアポトーシスが惹起されやすく、そのために移植された膵島の機能や生着が制限されるためである。

そこで、我々は、こうした問題を解決するために、バリン、プロリン、メチオニン、ロイシン、リジンの5つのアミノ酸からなる膜透過性を有するV5に注目し、マウス膵島でのその効果を検討した。

V5使用群では、マウス膵島において抗アポトーシス分子であるBcl-2とXIAPの蛋白発現が増強し、アポトーシス誘導分子であるBax, Bad, NFκB-p65の蛋白発現が減少した。また、V5を使用することで、分離膵島の収量が増加し、グルコースに応答したインスリン分泌も4倍に増強した。V5を使用することで、一頭のマウスから分離した150個の膵島を移植したところ、その効果はV5非使用の3頭のマウスから分離した計450個の膵島を移植した効果に匹敵した。本研究より、V5は、膵島分離後の機能の改善と移植後の膵島生着を有意に延長したことから、臨床への応用が大いに期待される。

論文審査結果の要旨

本研究は、膵ラ氏島細胞移植における細胞の回収率や長期生着率の向上の目的で、アポトース阻害物質(ペプチドV5)がマウス膵ラ氏島細胞に与える影響を検討したものである。V5は、抗アポトーシス作用のある蛋白を誘導し、逆にアポトーシス誘導する蛋白の発現を抑制した。また、V5で処理することにより、分離ラ氏島細胞のミトコンドリア機能を維持し、インスリン分泌機能を良好に保持できた。さらに、マウスにおけるラ氏島細胞の移植実験において、V5処理したラ氏島細胞では1匹分からの移植で、処理しない3匹分からの移植と同等の血糖コントロール機能が得られた。ラ氏島細胞移植における細胞機能と細胞生存率の向上に関する重要な基礎的成果である。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。