

学位論文抄録

レシピエントに対するインスリン治療が膵島移植の成績に与える効果
(The beneficial effect of insulin treatment to recipient on the outcome of islet transplantation)

木川 和英

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻小児科学

指導教員

遠藤 文夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻小児科学

桑 昭苑 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻多能性幹細胞学

学位論文抄録

【目的】 膵島移植の成否は、十分量の β 細胞が移植できるかにかかっている。そのため、移植後の膵島の損失は重要な問題である。また近年では、代替治療としてES細胞やiPS細胞をインスリン産生細胞に分化させ、糖尿病治療に応用する研究が実験動物を用いて進められているが、 β 細胞への成熟や移植片の生着は依然解決すべき問題である。我々は、レシピエントの高血糖が移植片の良好な生着を妨げているのではないかと仮定した。今回我々は、*Insulin 2* 遺伝子変異によりインスリン分泌不全型糖尿病を発症する Akita マウスに対して、移植の前後でインスリン治療を行い、不十分な量の膵島を移植することで、インスリン治療が膵島移植の成績に与える効果を調査した。

【方法】 インスリン治療として、移植 2 週間前にインスリンを持続的に放出するインプラントをレシピエントの頸部皮下に埋め込み、計 4 週間インスリン治療を行った。同系の B6 マウスをドナーとする 50 個の膵島移植を腎被膜下に行った。インスリン治療群、非治療群において、空腹時血糖、耐糖能、移植片の生着を調査した。また *in vitro* において、膵島細胞を様々な糖濃度の培地を用いて培養し、アポトーシスについて定量的に評価した。さらにマイクロアレイを用いた移植片の遺伝子発現解析を行った。

【結果】 膵島 50 個のみを移植した群 (n=8) では十分な血糖降下作用が得られなかったが、インスリン治療を行い膵島 50 個を移植した群 (n=6) では空腹時血糖値の改善がみられ、インプラント摘出後も血糖値は安定していた。この効果は 18 週間持続した。インスリン治療により、移植後に行った腹腔内ブドウ糖負荷試験の結果も有意に改善し、耐糖能の改善が示唆された。また *in vitro* において、膵島細胞を様々な糖濃度の培地を用い培養したところ、糖濃度の上昇に応じて膵島がアポトーシスを起こすことを確認した。移植後早期 (移植後 1 日) から長期 (移植後 18 週) において、インスリン治療群で移植片の生着が有意に改善することを示し、さらにインスリン非治療群 (高血糖レシピエント群) において、移植後 6 時間の移植片で膵島のアポトーシスが有意に増加していることを確認した。さらにマイクロアレイを用いた移植片の遺伝子発現解析により、高血糖マウスに移植された場合に免疫反応、走化性、炎症反応の関連遺伝子が有意に上昇することを示した。

【考察】 今回の結果から、インスリン治療は移植後早期の膵島の急激な減少を抑えることで、膵島移植の成績を改善することが示された。分離開始から移植後まで膵島は虚血環境にあり、また移植後に炎症や免疫反応に暴露されアポトーシスが誘導されるが、血糖値の改善により、炎症や免疫反応が抑えられアポトーシスが抑制されたと考えられた。自然発症かつ持続的に高血糖を呈する Akita マウスは有用な糖尿病モデルマウスと考えられた。今回の結果は、今後幹細胞を用いた糖尿病治療の研究にも応用できるものと考えられた。

【結論】 糖尿病モデルマウスである Akita マウスにおいて、レシピエントに対するインスリン治療が膵島移植の成績改善に効果があることを示した。インスリン治療を受けた群では、移植直後から慢性期に渡って移植片の生着が保たれた。さらに *in vitro*、*in vivo* の両方で、糖濃度の上昇に応じて膵島のアポトーシスが增加することを示し、血糖を下げることで、炎症や免疫反応が抑えられアポトーシスが抑制されることが示唆された。