

氏 名（本籍）	さか 坂	た 田	なお 直	あき 昭
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）			
学 位 記 番 号	医 博 第 2 0 8 5 号			
学位授与年月日	平 成 16 年 3 月 25 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻			
学 位 論 文 題 目	ポリビニルアルコール（PVA）を用いたラット カプセル化膵島の糖尿病マウスへの異種移植効果 －糖尿病性腎症の予防効果を中心に－			

	(主 査)			
論 文 審 査 委 員	教授	松 野 正 紀	教授	里 見 進
	教授	岡 芳 知		

論文内容要旨

背景

腎症は生命予後に関わる糖尿病の二次性合併症であり、この予防もしくは進行を抑えることは極めて重要である。カプセル化人工膵島は、異種動物の膵島を拒絶反応より守るために考案されたもので、実用化すれば、異種動物からの膵島供給が可能で、ドナー不足を解決できることが見込まれる。

目的

ポリビニルアルコール（PVA）で作成したカプセル化膵島の移植が、糖尿病の改善および生命予後の改善に有効であるか、更に糖尿病による腎機能障害、糖尿病性腎症に注目し、その予防もしくは進展の抑制に効果があるか検討する。

材料方法

C57BL/6 マウスにストレプトゾトシンを腹腔内投与し糖尿病を作成し、PVA に内含したカプセル化膵島（膵島数 1000 個、Wistar rats）を腹腔内移植した（移植群 n=14）。糖尿病群（n=13）、正常血糖群（n=11）と共に、1) 生存率、2) 血糖値・体重、3) BUN・クレアチニン、4) 24 時間尿量・24 時間尿糖排出量・尿ケトン体・24 時間尿アルブミン排出量、5) 24 時間飲水量、6) 糸球体メサンギウム基質の増殖程度の比較を行い、検討した。

結果

膵島を内含しないカプセルのみを移植した糖尿病群全てが経過観察期間中に死亡し、移植後 8 週まで生存し得なかった。一方、膵島を内含するカプセル化膵島を移植した移植群では明らかな平均血糖の低下が見られ、生命予後も改善した（移植後 8 週まで 81.8% のマウスが生存した）。平均体重は移植後 3 週から上昇傾向が見られた。BUN では移植後 1 週より低下し正常化した。またクレアチニンも移植後 1 週で低下し、経過中糖尿病群より有意に低値であった。尿検査上、尿ケトン体以外には糖尿病群と移植群との間に有意差は見られなかった。移植後 8 週のメサンギウム基質は糖尿病群で増殖したのに対して、移植群で増殖の抑制が見られた。

結論

今回、我々が新しく開発した PVA カプセル化膵島の移植で血糖および生命予後の改善が認められた。そして、生化学検査成績上、糖尿病性腎機能障害の改善が、更に組織学的所見上、腎症

進行の抑制が期待できることが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

背景：腎症は生命予後に関わる糖尿病の二次性合併症であり，この予防もしくは進行を抑えることは極めて重要である。カプセル化人工膵島は，異種動物の膵島を拒絶反応より守るために考案されたもので，実用化すれば，異種動物からの膵島供給が可能で，ドナー不足を解決できることが見込まれる。

目的：ポリビニルアルコール（PVA）で作成したカプセル化膵島の移植が，糖尿病の改善および生命予後の改善に有効であるか，更に糖尿病による腎機能障害，糖尿病性腎症に注目し，その予防もしくは進展の抑制に効果があるか検討する。

材料方法：C57BL/6 マウスにストレプトゾトシンを腹腔内投与し糖尿病を作成し，PVA に内含したカプセル化膵島（膵島数 1000 個，Wistar rats）を腹腔内移植した（移植群 n=14）。糖尿病群（n=13），正常血糖群（n=11）と共に，1）生存率，2）血糖値・体重，3）BUN・クレアチニン，4）24 時間尿量・24 時間尿糖排出量・尿ケトン体・24 時間尿アルブミン排出量，5）24 時間飲水量，6）糸球体メサンギウム基質の増殖程度の比較を行い，検討した。

結果：膵島を内含しないカプセルのみを移植した糖尿病群全てが経過観察期間中に死亡し，移植後 8 週まで生存し得なかった。一方，膵島を内含するカプセル化膵島を移植した移植群では明らかな平均血糖の低下が見られ，生命予後も改善した（移植後 8 週まで 81.8% のマウスが生存した）。平均体重は移植後 3 週から上昇傾向が見られた。BUN では移植後 1 週より低下し正常化した。またクレアチニンも移植後 1 週で低下し，経過中糖尿病群より有意に低値であった。尿検査上，尿ケトン体以外には糖尿病群と移植群との間に有意差は見られなかった。移植後 8 週のメサンギウム基質は糖尿病群で増殖したのに対して，移植群で増殖の抑制が見られた。

結論：今回，我々が新しく開発した PVA カプセル化膵島の移植で血糖および生命予後の改善が認められた。そして，生化学検査成績上，糖尿病性腎機能障害の改善が，更に組織学的所見上，腎症進行の抑制が期待できることが示唆された。

講評：本研究は，カプセル化膵島に新しい素材を使い，その糖尿病合併症に対する有効性について検討するという意味で独創的な論文である。本動物モデルにおける，腎機能障害の捉え方に関しては異論のあるところであるが，データに対する考察，検討は十分評価に値するものである。