

氏 名 (本籍)                    まえ            だ            まさ            みつ  
前            田            正            光

学 位 の 種 類                    医            学            博            士

学 位 記 番 号                    医            第            1 8 0 1            号

学位授与年月日                    昭 和   6 1   年   2 月   2 6   日

学位授与の要件                    学位規則第5条第2項該当

最 終 学 歴                    昭 和   5 2 年   3 月  
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目                    脾内に自家移植された脾ランゲルハンス氏島の内  
分泌機能に及ぼすステロイドおよびインスリンの  
影響

(主 査)

論文審査委員 教授 佐藤 寿雄            教授 後藤 由夫

教授 吉 永            馨

## 論 文 内 容 要 旨

膵移植の最終的目標は、生体の振幅の大きい血糖値の変動に鋭敏に応じるインスリン分泌能を確立し、それにより糖尿病合併症を予防することにある。膵ランゲルハンス氏島移植（膵組織片移植も含む）は、実験的、臨床的に必ずしも良好な結果が得られていないのは移植片作成法にも一因する。Lacy の collagenase digestion method に改良を加えた洞口らのコラゲナーゼ膵管灌流法にて著者らは大膵を用いて脾内に自家移植し満足すべき成績を得てきている。（目的）本研究の目的はコラゲナーゼ膵管灌流法にて作成した移植片を犬の脾内に自家移植し糖代謝に影響の強い薬剤、すなわち催糖尿作用のあるステロイド剤と、それとは反対の血糖降下作用のあるインスリンを投与することにより人為的に生体のインスリン需要量を変化させ、これに対する膵移植片の脾内生着への影響および移植片のインスリン分泌能を門脈血中において検討することにある。膵移植を他家移植に応用する際、抗免疫療法の一つであるステロイドが移植片に与える影響を明らかにすること、また外因性インスリン投与の有無と移植片生着率については文献的に議論の二分するところであり、この点についても検討することは有意義と考えるからである。（方法）体重10～15kgの雑種成犬15頭を使用した。麻酔下に膵全摘術を施行し摘出膵を0.2%コラゲナーゼ（Type 1 sigma）溶液を用いてコラゲナーゼ膵管灌流法にて移植片を作成した。移植片は脾門部の脾静脈分枝数本より逆行性に脾内に自家移植した。移植後第7日目に無作為に5頭ずつ3群に分けた—①対照群：無処置群，②ステロイド群：プレドニゾン1 mg/kg連日経口投与，③インスリン群：NPH10 $\mu$ を連日皮下注射にて投与。以上の処置を4週間施行し実験動物は屠殺した。全例、膵全摘前および屠殺時に麻酔下にて0.5 g/kgの経静脈性糖負荷試験を施行した。この際、末梢静脈血とともに門脈も採血しインスリン量を測定した。耐糖曲線，K値，インスリン値，門脈血中への総インスリン値について検討を加えた。また、屠殺時、膵臓を摘出して病理学的検討を加えた。（結果）1. 対象群，ステロイド群，インスリン群いずれも観察期間中空腹時血糖値は正常に保たれた。2. ステロイド，インスリンの投与は移植片の脾内生着に特に強い影響は及ぼさなかった。3. 経静脈性糖負荷時門脈中へのインスリン分泌能はすべての群において最大値および総インスリン量は正常犬に比べて高値を示した。脾内移植片からの“たれ流し的”な門脈血中へのインスリン分泌様式は移植片のdenervationと関連があるのかもしれない。しかしながら末梢血中インスリン値は低値であった。肝のインスリン代謝の修飾が示唆されるが、これらの点は今後検討すべき課題である。4. ステロイド群にK値の低下，高インスリン血症を認めた。5. 組織学的には膵ランゲルハンス氏島は完全な形のは少ないが，大部分が脾柱静脈内に認められた。形態学的には3群間に著明な差は認められなかった。

以上の結果より、コラゲナーゼ臍管灌流法によって得られる十分量のランゲルハンス氏島を含む移植片は、脾柱静脈内に移植されることにより生着機能し、血糖値の変動に鋭敏に応ずるインスリン分泌能を有することが確認できた。ステロイド、インスリン投与にても脾内移植片は脱落することなく生着し、インスリン分泌能を保持し続けた。

## 審査結果の要旨

糖尿病治療法としての膵ランゲルハンス氏島，または膵組織片移植の実験的研究は数多く報告されているが，大動物を実験材料としその膵移断片からのインスリン分泌能についての検討はあまり報告されていない。本研究は，犬の膵内膵組織自家移植片の経静脈性糖負荷時における，インスリン分泌能を末梢血および門脈血において検討しているが，移植後，外因性インスリンまたはステロイドを投与し比較検討している点がユニークである。

何故ならば，移植後の外因性インスリン投与は文献的に移植片生着に有利に作用するとするもの，不利に作用するものと議論が分かれているところであり，また抗免疫療法剤であるステロイド投与は，将来の他家移植への応用を考慮するならば，ステロイドが移植片に及ぼす影響を及ぼすか検討すべき問題であるからである。糖代謝に影響の強いこれらの薬剤の慢性的投与により生体のインスリン需要量を人為的に変化させ，移植片にストレスを与え続けた効果は，本実験が5週間のプロトコールではあるが，長期的観察に相当すると考えられ，本実験では両薬剤の投与によっても移植片の生着になんら重大な影響を与えなかった。

Lacyのコラゲナーゼによる膵移植片作成法を改良した本論文の著者も共同研究者で報告した洞口らのコラゲナーゼ膵管灌流法により作成される移植片中には全膵の約50%もの $\beta$ 細胞が回収されていると推定されているが，これは極めて高い回収率であり，他に報告されている移植片作成法に比し優れた方法であろう。移植の成否は，移植片中に含まれる長期にわたりストレスに耐え機能し得る $\beta$ 細胞量の多寡に依存するからである。

移植片からのインスリン分泌能の末梢血レベルと門脈血レベルの discrepancy は興味のあるところである。すなわち，末梢血においてはすべての移植群において正常犬よりもインスリン分泌能は低下しているにもかかわらず，門脈血においては最大値，総インスリン量のいずれも正常犬よりも高値となっている。これは著者の指摘のように，ラ氏島の denervation との関係も示唆されるが，糖代謝に関与するグルカゴン，ソマトスタチン等の他の膵内分泌ホルモンの動態とともに今後検討されるべき課題であろう。

組織学的に脾柱静脈内に生着の確認された充分量の膵移植は，たれ流的なインスリン分泌様式ではあるが，生体の糖代謝の homeostasis を保つべくインスリン分泌能を保持し続けたことが明確にされた。

以上，本研究は大動物を実験材料として膵移植片からのインスリン分泌能について，ユニークな方法により検討を加えているが，本研究において得られた知見は，膵移植に当って有力な指針を与えるものである。よって本研究は学位授与に値するものと認める。