



Title	Development of $\beta$ -cells in the Native Pancreas after Pancreas Allo-transplantation in the Spontaneously Diabetic Torii Rat
Author(s)	島田, 和典
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49016">https://hdl.handle.net/11094/49016</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	しま 島 た かず のり 島 和 典
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 21477 号
学位授与年月日	平成19年5月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学位論文名	Development of $\beta$ -cells in the Native Pancreas after Pancreas Allo-transplantation in the Spontaneously Diabetic Torii Rat (SDT ラットにおけるアロ脾臓移植後、自己脾の $\beta$ 細胞の再生に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 澤 芳樹 (副査) 教授 福澤 正洋 教授 宮崎 純一

### 論文内容の要旨

#### 〔背景〕

SDT (Spontaneously Diabetic Torii) ラットは糖尿病化した SD ラットを交配させることによって 1997 年鳥居薬品で確立された、新しい自然発症 2 型糖尿病モデル動物である。当教室では SDT ラットを用いた同系脾臓移植に関する研究を行い、糖尿病発症後適切な時期までに移植を行えば糖尿病性眼合併症の予防・改善効果が得られることを証明した。また、移植によりレシピエントの糖尿病発症が有意に遅延され、移植による完璧な血糖コントロールがレシピエントのグラフトおよび自己脾に何らか有益な効果を及ぼす可能性が示唆された。これまで脾移植によるレシピエント自己脾に関する研究報告はないため、移植後のレシピエント自己脾に注目し、SDT ラットを用いた同系脾臓移植後のレシピエント自己脾において、脾管の近傍に PDX-1 (pancreatic and duodenal homeobox-1) (脾の初期発生と $\beta$ 細胞分化に関する転写因子) を強発現している islet-like cell cluster の存在から $\beta$ 細胞の新生を証明した。

#### 〔目的〕

臨床においても脾臓移植により糖毒性が回避されると 2 型糖尿病の自己脾の $\beta$ 細胞障害が抑制され、 $\beta$ 細胞の新生が誘導されるのではないか、と仮説を設けた。今回、SDT ラットに対してアロ脾臓移植を行い、免疫抑制剤を用いたより臨床に近いモデルを作成し、移植後のレシピエント自己脾について病理組織を中心に検討した。

#### 〔方法〕

糖尿病を発症した 25 週齢の SDT ラット (RT1<sup>a</sup>) を未治療群 (Control 群) と脾移植群 (PTx 群) に分けた (各 n = 12)。PTx 群では DA ラット (RT1<sup>a</sup>) をドナーとした腹部異所性脾十二指腸移植を行い、術後の免疫抑制として FK506 を連日投与した (day0-6 ; 0.3 mg/kg/day、day7-13 ; 0.2 mg/kg/day、day14-105 ; 0.1 mg/kg/day)。各群とも 5 週毎に 40 週齢まで観察した。

Control 群、PTx 群において①体重、血糖値、②糖負荷試験、インスリン負荷試験、③免疫組織染色で自己脾のインスリン陽性細胞数、④自己脾の PDX-1 の発現の有無を免疫組織染色、Western blotting で検討、⑤自己脾におい

て Ki-67 染色、を行った。

#### 〔成績〕

①Control 群では体重は漸減した。PTx 群では移植後、一過性に体重減少を認めたが、2 週以降、増加した。血糖値は Control 群で増加したが、PTx 群で血糖コントロールは良好であった。②糖負荷試験では PTx 群 30w、35w、40w いずれも 60、120 分値で有意に改善した。インスリン負荷試験では PTx 群では正常パターンに回復した。③免疫組織染色では Control 群において臍島の線維化とともに、 $\beta$  細胞数は著明に減少し、40 週齢でほぼ消失した。一方、PTx 群では自己臍に islet-like cell cluster が認められ、またインスリン・グルカゴン二重陽性細胞や臍管上皮にインスリン陽性細胞の存在が認められた。インスリン陽性細胞数（組織切片  $\text{mm}^2$ あたり）は Control 群 30w、35w、40w で  $26.3 \pm 6.5$ 、 $12.8 \pm 3.5$ 、 $1.6 \pm 1.5$ 、PTx 群 30w、35w、40w で  $28.5 \pm 5.8$ 、 $21.2 \pm 7.1$ 、 $13.3 \pm 3.2$  と PTx 群の 35、40 週齢で有意に増加した。④免疫組織染色、Western blotting では PDX-1 の発現は Control 群で認められなかったが、PTx 群では PDX-1 が再発現した。⑤Ki-67、インスリン二重染色では Ki-67 陽性  $\beta$  細胞の labeling index は Control 群 40w、PTx 群 40w で差異は認められず、10w と比較しても有意に低値であった。

#### 〔総括〕

2 型糖尿病モデル動物の SDT ラットでは、アロ臍臍移植により糖毒性が回避されると自己臍において PDX-1 の発現が誘導され、 $\beta$  細胞の再生が促された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究では、新しい自然発症 2 型糖尿病モデル動物である SDT (Spontaneously Diabetic Torii) ラットを用いたアロ臍臍移植モデルにおいて、移植後の自己臍について検討した。DA ラット (RT1<sup>a</sup>) をドナー、糖尿病を発症した 25 週齢の SDT ラット (RT1<sup>a</sup>) をレシピエントとした腹部異所性臍十二指腸移植を行い、術後の免疫抑制として FK506 を連日投与しながら 15 週間観察した。自己臍には islet-like cell cluster が認められ、 $\beta$  細胞の分化に特異的な転写因子である PDX-1 (pancreatic and duodenal homeobox-1) が再発現した。特にインスリン・グルカゴン二重陽性細胞や臍管上皮にインスリン陽性細胞の存在が認められ、 $\beta$  細胞の再生が示唆された。本研究は臍器移植による効果として非常に興味深く、移植分野における再生医療につながる研究であり、学位に値するものと認める。