

報告番号

香大医博甲 第 666号

様式107

学位論文審査の結果の要旨

平成28年11月1日

審査委員	主査	村尾 孝規		印
	副主査	平野 勝也		印
	副主査	上野 正樹		印
願出者	専攻	機能構築医学	部門	臓器制御・移植学
	学籍番号	10D702	氏名	柏木 裕貴
論文題目	Beneficial effect of D-allose for isolated islet culture prior to islet transplantation			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 ・ <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			

〔要旨〕

【背景】1型糖尿病に対する根治療法は膵移植だが、膵島移植の成績向上には膵消化・膵島分離の過程で受けた膵島のダメージを、移植前に回復させる手技・物質の発見が必須である。本学ではこれまでに希少糖D-アロースが様々な臓器において、虚血再灌流障害を軽減することを報告してきた。本研究では膵島移植における希少糖D-アロースの有効性について、ラット膵島を用いて検証した。

【方法】ラット膵臓から分離した膵島を通常の培養液で培養する群（グループ1）とD-アロースを添加した培養液で培養する群（グループ2）とに分け一晩静置培養した。その後各々の膵島のインスリン分泌能を比較検討し、また1型糖尿病モデルヌードマウスに実際に移植して糖尿病の治癒率を比較検討した。さらに各々の膵島中の酸化ストレスおよびアポトーシスを評価するため、マロンジアルデヒド値とカスパーゼ3活性を測定し比較検討した。

【結果】グループ2の膵島のインスリン分泌能はグループ1のそれと比較して有意に高値を示し、D-アロースが膵島のインスリン分泌能を有意に改善した。また1型糖尿病モデルマウスへの膵島移植による糖尿病治癒率は、特に移植後1週間以内においてグループ2の方が有意に高値を示した。各々の膵島中の酸化ストレスの指標であるマロンジアルデヒド値はグループ2の方が有意に低値を示していたが、アポトーシスの指標であるカスパーゼ3活性に有意差はなかった。

【結論】ラットの膵臓から分離した膵島のインスリン分泌能は希少糖D-アロースの添加培養によって明らかに改善された。また糖尿病モデルマウスに実際に移植してもその効果はあり、糖尿病治癒率を改善させることが判明した。すなわち、膵島移植前に膵島をD-アロース添加培養することで膵島の機能が回復し、移植成功率が上昇した。またその機序は、D-アロースの持つ抗酸化作用である可能性が示唆された。

平成28年11月1日に行われた学位論文審査委員会においては、以下に示す様々な質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. 本研究において数ある希少糖の中でもD-アロースを選択した根拠について
2. 他の希少糖についてもD-アロースと同様の効果が期待できるか否かについて
3. マロンジアルデヒド値以外の抗酸化作用マーカーに関し検討がなされたかについて
4. D-アロースの抗酸化作用の分子生物学的メカニズムの解明について
5. 膵島を培養する際のコントロール群におけるD-アロースの代わりとなる物質について
6. In vivoでの効果がin vitroよりも非常に高いことに関する考察について
7. アポトーシスの評価におけるAOPI染色による裏付けについて
8. 糖尿病治癒率の評価における血糖測定の高頻度とその測定時間の決定について
9. 臨床膵島移植におけるD-アロースの利用・応用について
10. 今後の研究におけるグルカゴンや α 細胞などの多角的視点について

本論文は膵島移植における希少糖D-アロースの有効性に関する研究であり、in vitroではインスリン分泌能を、in vivoでは糖尿治癒率を測定し、分析することで希少糖D-アロースが膵島移植における移植前膵島培養において有効であることを解明した。希少糖D-アロースを初めて膵島移植に応用し、実際の移植手技に非常に近い実験系でその有効性を明らかにした点で意義があり、本審査委員会では審査員全員一致して博士（医学）論文に相応しいものと判断し、合格とした。

掲 載 誌 名	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences Volume 23, Number 1, 37-42		
(公表予定) 掲 載 年 月	2016年 1月	出版社(等)名	WILEY

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。