



移植前Mitomycin-C処置による膵島移植グラフト生着延長のメカニズムの解明

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-01-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 直哉 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000154

論文内容要旨

しめい 氏名	佐藤直哉
学位論文題名	移植前 MMC 処置による膵島移植グラフト生着延長のメカニズム -複数の免疫細胞遊走因子の分泌抑制による局所免疫不応答の誘導-
<p>【背景】膵島移植は重症低血糖発作を伴うインスリン依存糖尿病患者に血糖応答性インスリン分泌能の回復をもたらすが、移植グラフトの生着率改善が最大の課題である。その要因は膵島分離過程で強い細胞ストレスを受けたグラフトへの宿主免疫応答により、移植後に移植片の大半が喪失されることにある。成績改善には、膵島毒性を有する免疫抑制剤を用いることなく、移植細胞・組織への宿主免疫応答を抑制しうるアプローチが望まれる。これまで、移植前 Mitomycin-C (MMC) 処置により免疫抑制剤を投与せずに移植膵島の長期生着が得られることが示されている。本研究では、MMC 処置がもたらす膵島の遺伝子発現変化を網羅的に解析し、免疫抑制剤の非使用下での膵島グラフト生着延長メカニズムの解明を試みた。</p> <p>【方法】実験①；分離したラット膵島を MMC 処置群 (10μg/ml、30 分) と単純培養群に分け、Streptozotocin 誘導糖尿病マウスの腎被膜下に移植した。また、移植部位に浸潤した免疫細胞を免疫組織学的染色にて評価した。実験②；両群において新鮮膵島と 3 日間培養膵島を採取 (各 n=3) し、マイクロアレイにて網羅的遺伝子解析を行った。バイオインフォマティクス解析ソフトを用いて、データマイニング解析、および生物学的機能解析を行った。実験③；遺伝子解析の妥当性を in vitro 実験系において検証した。膵島培養液中のタンパク発現を ELISA 法により評価し、さらに膵島培養液へのマウス単球の遊走能を評価した。</p> <p>【結果】結果①；ラット膵島のマウスへの免疫抑制剤非使用移植実験の結果、MMC 処置膵島の平均生着期間は非処置膵島と比較して有意に延長した。移植部位の免疫細胞数は MMC 処置膵島で有意に減少し局所免疫不応答の誘導が示唆された。結果②；両群の膵島において発現遺伝子の生物学的機能変化を比較した結果、非処置群では多くの遺伝子群 (cellular movement, immune cell trafficking, inflammatory response など) で発現増強を認めたが、MMC 処置膵島ではいずれも発現が抑制されていた。これらの遺伝子群より膵島より分泌される免疫細胞遊走因子 (サイトカイン・ペプチダーゼ) が MMC 処置により複数で同時に抑制されていることが注目され、発現差の大きい IL-6、MCP-3、MMP2 を検証実験の候補として選定した。結果③；膵島培養液中の IL-6、MCP-3 および MMP-2 値はいずれも、MMC 処置膵島において有意に抑制され、遺伝子解析の妥当性が確認された。また、膵島培養液に対するマウス単球の遊走能は、MMC 処置群において有意に抑制された。さらに非処置膵島培養液に抗 MCP-3 モノクローナル抗体もしくは MMP 阻害剤を用いると単球の遊走能は有意に抑制された。</p>	

学位論文審査結果報告書

平成 27 年 12 月 28 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文審査を終了したので報告します。

審査結果要旨

申請者氏名

佐藤直哉

学位論文題名

移植前 MMC 処置による膵島移植グラフト生着延長のメカニズム

-複数の免疫細胞遊走因子の分泌抑制による局所免疫不応答の誘導-

審査結果要旨

本研究は、移植前 Mitomycin-C(MMC)処理により、膵島グラフト生着延長メカニズムを膵島の遺伝子発現変化を網羅的に解析した斬新な試みであり、この結果は大変興味深く、学位論文に値する内容と思われた。しかしながら、予備審査においてはいくつか問題点が挙げられた。全体としては、今回の研究に至った過程およびその理論的背景についての記載が不十分であること、今回の研究における結果の解釈および limitation についての考察が不十分であること、動物を用いた研究で得られた結果をどのように臨床に繋げていくかについての考察が記されていないこと、などであった。申請者はこれらの問題点を十分に理解した上で論文の修正を行っており、学位論文として問題ないものと判断した。

論文審査委員

主査：入澤篤志 福島県立医科大学会津医療センター 消化器内科学講座

副査：橋本重厚 福島県立医科大学放射線医学県民健康管理センター

副査：高橋 実福島県立医科大学医学部免疫学講座