

# The liver surface as a favorable site for islet cell sheet transplantation in type 1 diabetes model mice

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-02-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤田, 泉 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.20780/00032110">https://doi.org/10.20780/00032110</a>

## 主論文の要約

The liver surface as a favorable site for islet cell sheet transplantation in type 1 diabetes model mice (肝臓表面は1型糖尿病モデルマウスにおける膵島細胞シートの移植部位として好適である)

東京女子医科大学大学院  
先端生命医科学系専攻再生医工学分野  
(指導：大和雅之 教授) ㊞

藤田 泉

Regenerative Therapy に投稿準備中

### 【目的】

1 型糖尿病治療の一つとして膵島移植が注目されている。画期的な治療法ではあるが門脈へ移植するため、非特異的な炎症反応 (IBMIR) による移植効率の低さや塞栓が問題となっている。そこで我々は新たな移植法の開発として、膵島細胞シートを糖尿病化免疫不全マウスの皮下に移植することで、異所的に膵島組織を作製し、血糖値を正常化することに成功した。しかし、血糖値の正常化には多数の膵島細胞シートが必要であった。これは、皮下は血流が乏しく、移植組織の生着に必要な酸素やエネルギーの供給が不十分であるためと考えられた。そこで本研究では細胞シートという形態的な特徴を生かし、血流が豊富な肝臓表面への移植を試み、従来 of 皮下移植との比較検討を行った。

### 【対象および方法】

Lewis ラット膵臓からコラゲナーゼ V を用いて膵島を分離し、さらにトリプシン/EDTA にて処理し単離膵島細胞を得た。ヒト組み換えラミニン 332 でコートした温度応答性培養皿に得られた単離膵島細胞を播種し、膵島細胞シートを作製した。レシピエントマウスには SCID マウスを用い、ストレプトゾトシンを腹腔内投与することによって膵  $\beta$  細胞を破壊し、1 型糖尿病を誘発させた。膵島

細胞シートはゼラチン、細胞シート回収用膜を用いて培養皿から回収し、皮下および皮膜を剥離した肝表面に2枚ずつ( $1.6 \times 10^6$  cells)移植した。移植を行わない群を対象群とし、各群の血糖値の推移、体重変化を測定した。また移植前後で血清インスリンおよびラット特異的 C-peptide の変化も測定した。移植した膵島細胞シートの機能評価として糖負荷試験を行い、組織学的検討も行った。

## 【結 果】

移植後血糖は、皮下移植群では高血糖が維持されたが、肝表移植群では移植後速やかに有意差をもって血糖値の改善を認めた。また血清インスリンおよびラット特異的 C-peptide も肝表移植群で優位に上昇を認め、移植したラット膵島細胞シートからのインスリン分泌が確認された。また高濃度グルコース溶液を腹腔内投与し経時的に血糖値を測定する糖負荷試験では、移植した膵島細胞シートの良好なグルコース応答性が確認できた。組織学的検討では、移植した肝表面に、膵島細胞に酷似した腺様組織が観察された。この腺様組織はインスリン陽性細胞およびグルカゴン陽性細胞からなり、内部に血管内皮細胞特異的マーカーである CD31 陽性細胞が散見され、新たな血管網が構築されていた。

## 【考 察】

本研究で膵島細胞シートは肝表面への生着が可能で、長期生存できることが判明した。肝表面への移植では、直接血液に暴露されずに豊富な血流から十分な酸素、エネルギーの供給を得られるためと考えられる。さらに膵島細胞シートから分泌されたインスリンは肝を通過した後に大循環へ流入する生理的な分泌経路と同じため、血糖コントロールが良好であると考えられる。

## 【結 論】

肝表へは膵島細胞シートの新たな移植部位として有用であると考えられる。