

氏名	清田正之
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5190 号
学位授与の日付	平成 27 年 6 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Development of Canine Models of Type 1 Diabetes With Partial Pancreatectomy and the Administration of Streptozotocin (膵部分切除とストレプトゾトシン投与による 1 型糖尿病犬モデルの開発)
--------	--

論文審査委員	教授 西堀 正洋 教授 松川 昭博 准教授 和田 淳
--------	----------------------------

### 学位論文内容の要旨

現在、糖尿病患者数は世界中で増加の一途を辿っており、WHO によると 21 世紀最大の医療問題になると警告されている。中でも自己免疫による膵島破壊によって引き起こされる 1 型糖尿病では強化インスリン療法が必要不可欠であるが、血糖値の厳密な管理は難しく、低血糖発作の危険性も高い。また微小血管・末梢神経障害を完全には予防できないことも知られている。インスリン療法に代わる治療として、膵島移植が考案された。実際の臨床では 2000 年のアルバータ大学で行われたエドモントン・プロトコールによる同種膵島移植では 7 人の糖尿病患者がインスリン離脱を果たしている。膵島移植分野では現在も様々な研究が行われている。

膵島移植の研究において *in vivo* で適正な評価を行うためには動物の糖尿病モデルが必要不可欠である。中でもイヌではヒトによく似た糖尿病症状を呈することが知られており、糖尿病の研究に最も適した動物であると言える。今回我々は膵部分切除とストレプトゾトシン投与により、信頼できるイヌの糖尿病モデルを開発した。実際の手術手技および周術期管理を示し、術後の体重変化、生化学検査、ブドウ糖負荷試験、病理学的検査の結果を示す。我々は低容量のストレプトゾトシン (STZ) 注射と膵部分切除を併用することにより、細胞治療の評価に適したイヌの 1 型糖尿病モデルを作成した。全身麻酔下に 50% の膵切除を行った後、35mg/kg STZ を静脈注射した。4 週間後に空腹時血糖が 200mg/dl を超え、IVGTT にてイヌ型インスリンが分泌されないことを確認し、糖尿病を発症したと考えられた。

いくつかの論文で、高容量の STZ 投与は肝腎不全を惹起する可能性があるとは指摘されている。それゆえ実験をするうえで肝臓や腎臓に影響のない糖尿病モデル作成のためにはできるだけ低容量の STZ 投与が望ましい。我々は膵部分切除を併用することが STZ 減量を可能とし、1 型糖尿病モデル作成に有用であると考えた。膵臓をターゲットとした細胞治療の有効性を評価する上で、安全かつ信頼度の高いモデルと考えている。

### 論文審査結果の要旨

研究者は、イヌはヒトに類似する糖尿病症状を呈することから、糖尿病の研究に適した動物であると考え、イヌを用いた 1 型糖尿病モデルの作製を企図した。作製方法は膵部分切除とストレプトゾトシン (STZ) 投与を併用することで達成しようとした。すでにこれまでの研究報告で、高用量の STZ 投与は肝腎不全を惹起する可能性があるとは指摘されていたので、低用量の STZ 投与と膵部分切除が選択された。全身麻酔下に 50% の膵切除を行い、35 mg/kg の STZ を静脈内投与したところ、4 週間後に空腹時血糖が 200 mg/dl を超え、静脈内糖負荷試験でイヌ型インスリンが分泌されないことが確認され、糖尿病を発症したと判定された。同モデルは 1 型糖尿病モデルとして有用であり、膵臓をターゲットとした細胞治療の有効性を評価する上で、安全かつ信頼度の高いモデルであると考えられる。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。