

氏名	小林 和也
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 3084 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Development of a Porcine Model of Type 1 Diabetes by Total Pancreatectomy and Establishment of a Glucose Tolerance Evaluation Method (ブタ膵全摘による1型糖尿病モデル作成と耐糖能評価方法の確立)
論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 許 南浩 助教授 田中 弘之

#### 学位論文内容の要旨

膵島細胞移植やハイブリッド人工膵臓 (BAP) の効果を判定すべく膵全摘ブタを用いた評価方法を検討した。ブタ膵臓を全摘し、血糖値の経日的変動、経静脈的糖負荷試験 (IVGTT)、activity index と生存率を検討し、膵全摘の影響を血液生化学と病理組織で検討した。膵全摘ブタの血糖値は常に高血糖 (200mg/dl 以上) とはかぎらなかった。膵全摘直後の IVGTT は膵内分泌機能欠損を示さず、術後5日目で当該機能欠損を有意に反映した。activity index は術後5日目を境に低下し平均生存日数は  $7.6 \pm 2.7$  日であった。BUN, LDH, K, GOT, GPT, 総ケトン体は膵全摘により有意に上昇し、剖検では小腸粘膜上皮の萎縮、肝臓の萎縮とグリソン領域の繊維化所見を認めた。よって耐糖能欠損モデルとしての膵全摘ブタでは、術後5日目の IVGTT が膵内分泌機能を直接的に反映しており、膵島細胞移植や BAP の効果判定に有用と考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

小林和也氏は、膵島細胞移植やハイブリッド人工膵臓 (BAP) の効果を判定可能な中動物モデルを確立すべく、ブタ膵を全摘し、術後の血糖値の経日的変動、経静脈的糖負荷試験 (IVGTT)、activity index と生存率を検討し、膵全摘の影響を検討した。そして一連の実験から、膵全摘術後5日目以降に当該機能欠損が有意に反映されるモデルを確立した。BUN/LDH/K/GOT/GPT/総ケトン体は膵全摘により有意に上昇し、小腸粘膜上皮の萎縮、肝臓の萎縮とグリソン鞘領域の繊維化所見を認めた。このモデルにおける平均生存日数は  $7.6 \pm 2.7$  日であった。以上より、術後5日目の IVGTT が膵内分泌機能を直接的に反映されることを提唱し、これを指標にした膵島細胞移植やハイブリッド人工膵臓 (BAP) の効果判定への道を開いた。氏は、その後、膵全摘ブタに BAP を行い、IVGTT の改善、生存率の延長を観察している。今後も、氏の確立した膵全摘ブタモデルを用いた、BAP の臨床応用へ向けた動物実験が進むと期待される。

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。