

大野慎一郎 論文内容の要旨

主 論 文

The effect of selective neutrophil elastase inhibitor on pancreatic islet yields and functions in rat with hypercytokinemia.

好中球エラスターゼ阻害薬による膵島保護効果の検討

大野慎一郎、黒木 保、足立智彦、小坂太一郎、岡本辰哉、田中貴之
田島義証、兼松隆之、江口 晋

Annals of Transplantation 16 巻 4 号 99-106 2011 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：江口 晋教授)

(緒 言)

膵島移植はコントロール不良な 1 型糖尿病に対する根治的治療法であり、2000 年に発表されたエドモントンプロトコル以後に世界的に普及してきた。低侵襲に移植を施行し得ることが大きな特徴で、膵臓移植と成績が同等であれば、治療の第一選択肢となるが、膵臓移植の 5 年後インスリン離脱率が 60-70%程度であるのに対し、膵島移植の離脱率は 50-60%と成績が若干低いのが現状である。膵島移植でインスリン離脱を得るには機能が保たれた膵島を出来るだけ数多く移植する必要があると言われているが、これにはドナーの状態が大きく関わっていることが知られている。その要因の一つとして、脳死ドナー体内では炎症性サイトカイン産生が亢進しており、これが膵島を障害すると言われている。このような状況下で我々はシベレスタットナトリウム(SN)に注目した。SN は抗炎症性効果を有しているため、その細胞保護効果を利用し、膵島収量増加の可能性を検討した。

(対象と方法)

- ・実験動物

8 週齢 Wister 雄性ラット (体重 300~350g) を使用。全身麻酔導入後に SN:30mg/kg および 10mg/kg 投与、コントロールとして生理食塩水を投与する計 3 群を作成 (各群 n=12)。

- ・高サイトカイン血症の誘導

各群、右大腿静脈より SN あるいは生食を 2 時間かけて投与。薬液投与開始 30 分後に lipopolysaccharide(LPS):1mg/kg を投与し、高サイトカイン血症を誘導。

- ・膵臓消化および膵島単離・純化

下大静脈より採血後、犠牲死。膵臓は膵管内コラゲナーゼ法で消化し、イオジキサノールを用いた非連続濃度勾配法で膵島を単離・純化。

・ 検討項目

- (1) 血清中炎症性サイトカイン濃度(IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α)、酸化ストレスの指標として derivatives of reactive oxygen metabolites(d-ROMs)。
- (2) 単離後膵島収量、膵島viability。
- (3) 24時間培養後の膵島の回収率、膵島機能(ADP/ATP ratio, glucose-stimulated insulin release)。

3群間の統計学的比較にはMann-Whitney U-testを使用。P値が0.05未満を有意差ありと判断。

(結 果)

(1) 血清サイトカイン濃度

IL-1 β は各群間、IL-6 は SN30 群と SN10 群および control 群間、IFN- γ は SN30 群と control 群間で有意差を認めた。TNF- α は群間有意差を認めなかった。

d-ROMs

SN 濃度依存性に酸化ストレスが抑制されたが有意差は認めなかった。

(2) 単離後膵島収量、膵島 viability

単離膵島収量は SN30 / 10/ control 群 = 2305/ 2189/ 1866 IEQs (中央値)

で SN30 および 10 群と control 群間で有意差を認めた。膵島 viability は各群間で有意差を認めなかった。

(3) 24 時間培養後の膵島回収率

SN30/ 10/ control 群 = 71/ 66/ 66 % (中央値)で SN30 群と SN10 および control 群間で有意差を認めた。

ADP/ATP ratio

統計学的有意差は認めなかったが、SN 濃度依存性に膵島機能が保たれた。

glucose-stimulated insulin release

SN 濃度依存性に膵島機能が保たれ、SN30 群と SN10 および control 群間で有意差を認めた。

(考 察)

膵島移植において、より高いインスリン離脱率を得るためには、より多くの膵島を移植することが必要である。複数回の移植を行うことで解決出来る点もあるが、ドナー数が限られている現状では、グラフト単体からの単離膵島収量を増加させることが肝要である。シベレスタットナトリウムは選択的に好中球エラスターゼを阻害することが広く知られており、炎症性サイトカインを抑制するとの報告も散見される。本実験では脳死ドナーにおける高サイトカイン血症状態を LPS にて作成。SN 前投与により炎症性サイトカインを抑制することが可能であり、これにより膵島収量・機能を改善し得た。この結果は、臨床の場に於いても膵島移植ドナーに SN を前投与することで、膵島移植成績が向上することを示唆するものと考えられた。