

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1545</b> 号	氏名	徳田 和憲
審査委員	主査 滝沢 宏光 副査 松久 宗英 副査 常山 幸一		

題目 Syngeneically transplanted insulin producing cells differentiated from adipose derived stem cells undergo delayed damage by autoimmune responses in NOD mice  
(同系移植された脂肪由来幹細胞から分化したインスリン産生細胞は、NOD マウスの自己免疫反応により遅発性の損傷を受ける)

著者 Kazunori Tokuda, Tetsuya Ikemoto, Shoko Yamashita, Katsuki Miyazaki, Shohei Okikawa, Shinichiro Yamada, Yu Saito, Yuji Morine and Mitsuo Shimada  
令和4年4月7日発行 Scientific Reports 第12巻第1号  
5852 ページに発表済  
(主任教授 島田 光生)

要旨 1型糖尿病は、膵β細胞の自己免疫機序による破壊がその病因と考えられている。したがって1型糖尿病患者への治療として adipose derived stem cell (ADSC)から insulin producing cell (IPC)を分化誘導し自家移植する研究の臨床応用に際し問題となるのが移植後の自己免疫反応である。自家移植であれば、移植免疫による拒絶反応は回避できるが、作成した IPC が自己免疫反応による攻撃を受けるかどうかについては全く不明である。

申請者らは、IPC が移植後に1型糖尿病の自己免疫から受ける影響を検討するため、1型糖尿病モデルである NOD マウスの皮下脂肪から ADSC を分離し IPC (NOD-IPC) を作成し、NOD-IPC の機能評価に加え、膵島特異的自己抗原の発現を評価した。また、糖尿病自然発症した NOD マウスの腎臓被膜下へ NOD-IPC 移植を行った。

得られた結果は以下の如くである。

1. NOD-IPC は、*insulin*、*MafA* の mRNA の強い発現、pancreatic and duodenal homeobox 1 のタンパク発現を認め、良好な糖反応性を示した。膵島特異的自己抗原である膵島抗原、zinc transporter 8 (ZnT8)は強発現していたが、glutamic acid decarboxylase 65 (GAD65)はほとんど発現を認めなかった。一方で programmed cell death ligand 1(PD-L1)は強発現していた。
2. 糖尿病自然発症したマウスに NOD-IPC を移植したところ、10 日程度で血糖の正常化を認め 30 日まで維持された。一方で 75%のマウスで移植後 40 日から 60 日で血糖値は再び上昇し 250 mg/dl 以上となった。
3. 腎被膜下の NOD-IPC は、血糖値が正常化していた移植後 30 日 (Day 30)ではインスリン染色強陽性であり、その染色強度は血糖値が再上昇した移植後 60 日 (Day60)より強かった。膵島抗原、ZnT8 の発現は Day 30 と Day 60 で差がなかったが、GAD65 の染色強度は Day 60 で Day 30 より上昇しており、一方で PD-L1 の発現は低下していた。また移植部位において、CD4+および CD8+ T 細胞の数は、Day 30 よりも Day 60 で多かった。

以上より、NOD-IPC は短期的には糖尿病を改善するが、長期的には自己免疫反応によって傷害を受けることが示唆された。本研究は、1 型糖尿病患者に対する自己 ADSC を用いた IPC 自家移植療法の臨床応用のために有益な示唆を与えており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。