

Title	Predominance of $\beta$ -Cell Neogenesis Rather Than Replication in Humans With an Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes
Author(s)	米田, 祥
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34308">https://hdl.handle.net/11094/34308</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	米田 祥
論文題名 Title	Predominance of $\beta$ -Cell Neogenesis Rather Than Replication in Humans With an Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes (耐糖能異常および新規診断2型糖尿病患者における $\beta$ 細胞複製に対する $\beta$ 細胞新生の優位性)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>近年、膵<math>\beta</math>細胞量は<math>\beta</math>細胞再生と細胞死のバランスによって調節されていることが明らかにされつつある。これまで膵<math>\beta</math>細胞は、傷害され細胞数が減少しても、それを補うように再生することは困難な細胞であると考えられていたが、近年の主に齧歯類を対象とした検討では、<math>\beta</math>細胞の再生には既存の<math>\beta</math>細胞の複製と、膵内分泌前駆細胞または導管細胞からの<math>\beta</math>細胞新生という2つの経路が存在することが明らかとなっている。2型糖尿病患者では健常人と比べて膵<math>\beta</math>細胞量が減少していること、<math>\beta</math>細胞アポトーシスが亢進していることが報告されているが、前糖尿病状態すなわち耐糖能異常や新規診断2型糖尿病における膵<math>\beta</math>細胞量、<math>\beta</math>細胞新生・複製・アポトーシスの程度についての報告はない。今回、耐糖能ステージ別に、<math>\beta</math>細胞新生・複製・アポトーシス、その結果生じる膵<math>\beta</math>細胞量の変化を明らかにする目的で本研究を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>2008年から2012年までに当院消化器外科にて膵部分切除予定患者42名を、術前の75g経口ブドウ糖負荷試験および病歴から、正常型11名、耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)11名、新規診断2型糖尿病10名、長期罹病2型糖尿病10名に分類し、手術で得られた切除膵を免疫組織化学的に検討した。対象者の平均年齢は68.8歳、平均BMIは21.9 kg/m<sup>2</sup>、いずれも各群間で有意差はなかった。原疾患は膵癌21例、胆管癌5例、IPMN 13例、Vater乳頭部癌1例、serous cyst adenoma 1例、非機能性高分化型内分泌癌1例であった。長期罹病2型糖尿病患者群の平均罹病期間は15.8年であった。</p> <p>膵切片に占めるinsulin陽性細胞面積の割合を relative <math>\beta</math> cell area として膵<math>\beta</math>細胞量の指標とした。膵島を形成しない単独で存在する single <math>\beta</math> cellや、同じく3個以下の<math>\beta</math>細胞の集塊であるclustered <math>\beta</math> cell を<math>\beta</math>細胞新生の指標とした。insulinとsomatostatin、insulinとglucagonの二重染色にてその共陽性率を検討し、insulinとinsulin以外の膵内分泌ホルモン共陽性細胞の特徴を評価するために、膵内分泌前駆細胞のマーカーであるPDX-1、NGN3の発現を三重染色にて検討した。single/clustered <math>\beta</math> cell、膵島内の<math>\beta</math>細胞における、膵内分泌前駆細胞のマーカーであるnestinの発現をinsulinとnestinの二重染色にて検討した。導管細胞に隣接する<math>\beta</math>細胞の発現の割合を検討すべく、insulinとcytokeratinの二重染色を行なった。insulinとKi67の二重陽性細胞を既存の<math>\beta</math>細胞複製、insulinとTUNELの二重陽性細胞を<math>\beta</math>細胞アポトーシスの指標とした。統計解析において、分散分析には、正規分布の場合One-factor ANOVAを、非正規分布の場合Kruskal-Wallis testを用い、多重比較検定にはGames-Howell法を用いた。</p> <p>検討の結果、正常型、耐糖能異常(IGT)、新規診断2型糖尿病、長期罹病2型糖尿病におけるrelative <math>\beta</math> cell area は、耐糖能ステージの増悪とともに有意な減少を認めた。<math>\beta</math>細胞アポトーシスは、耐糖能ステージの増悪とともに増加を認めた。膵切片5mm<sup>2</sup>あたりのsingle/clustered <math>\beta</math> cellの個数は、正常型に比べ耐糖能異常(IGT)・新規診断2型糖尿病で有意な増加を認めた。また、single/clustered <math>\beta</math> cellの一部にnestinの発現を認めたが、膵島内の<math>\beta</math>細胞に発現は認められなかった。insulin・somatostatin(glucagon)共陽性細胞の割合は、正常型に比べ耐糖能異常(IGT)・新規診断2型糖尿病で有意な増加を認めた。insulin・somatostatin(glucagon)共陽性細胞は主にsingle/clustered <math>\beta</math> cellに局在していた。さらに、insulin・somatostatin共陽性細胞の一部にPDX-1、NGN3の発現を認めた。導管細胞に隣接するinsulin陽性細胞の割合は、正常型に比べ耐糖能異常(IGT)で有意な増加を認めた。insulinとKi67の共陽性率およびsingle/clustered <math>\beta</math> cell以外の面積別 islet 個数は、耐糖能ステージにかかわらず有意差は認められなかった。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>耐糖能ステージの増悪とともに<math>\beta</math>細胞の減少、<math>\beta</math>細胞死の増加を認め、耐糖能異常、新規診断2型糖尿病において、<math>\beta</math>細胞の新生が亢進していることが明らかになった。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 米田 祥

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授 下 羽 伊 一 郎
	副 査	大阪大学教授 伊 藤 壽 記
	副 査	大阪大学教授 宮 崎 純 一

## 論文審査の結果の要旨

当該研究では、膵部分切除予定患者を、術前の75g経口ブドウ糖負荷試験および病歴から、正常型、耐糖能異常、新規診断2型糖尿病、長期罹病2型糖尿病の4つの耐糖能ステージに分類し、手術で得られた切除膵を免疫組織化学的に検討した。その結果、耐糖能ステージの進行とともに $\beta$ 細胞量は減少しており、 $\beta$ 細胞アポトーシスは増加していること、2型糖尿病の前病態である耐糖能異常や新規診断2型糖尿病の段階において、既存の $\beta$ 細胞の複製に比べ、 $\beta$ 細胞の新生がより亢進していることを明らかにした。研究モデルとして、これまで耐糖能ステージ別かつ、剖検膵ではなく切除膵で、ヒトの $\beta$ 細胞量、 $\beta$ 細胞複製/新生/アポトーシスについて検討された報告はなく極めて新規性が高いと言える。研究の成果として、日本人非肥満における耐糖能異常、新規診断2型糖尿病の段階において、 $\beta$ 細胞新生が亢進しているという新たな重要な知見を発信している。以上より、学位の授与に値すると考えられる。