



Title	アロキサン腓部分灌流糖尿病マウスにおける導管細胞から腓 $\beta$ 細胞への新生過程の検討
Author(s)	李, 銘
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43801">https://hdl.handle.net/11094/43801</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	李 銘
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 8 3 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 14 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学 位 論 文 名	アロキサン腓部分灌流糖尿病マウスにおける導管細胞から膵 $\beta$ 細胞への新生過程の検討
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松澤 佑次 (副査) 教 授 宮崎 純一 教 授 荻原 俊男

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

胎生期において膵島細胞は導管様細胞から発生し内分泌前駆細胞を経てインスリン、グルカゴン、ソマトスタチン及びPP細胞に分化する。内分泌細胞への分化・新生現象がほとんど認められず、既存内分泌細胞の増殖能も非常に低いことが知られている成体膵における $\beta$ 細胞分化・新生機構を解明することは、膵 $\beta$ 細胞再生促進療法などの新たな糖尿病治療法の開発に役立つものと思われる。今回私は、成体膵における導管細胞から $\beta$ 細胞の新生過程を明らかにする目的で、アロキサン腓部分灌流糖尿病マウスモデルを作成し、組織学的に検討した。

#### 【材料および方法】

- (1) アロキサン腓部分灌流糖尿病マウスの作成：8週令雄ICRマウスを麻酔下で開腹の上、上腸間動脈をクリップし、アロキサンを尾静脈より注射して、アロキサン腓部分灌流マウスモデル(N=24)を作成した。対照群にも同様の処置を施し、生理食塩水を尾静脈注射した(N=20)。
- (2) 膵組織切片の作成：部分灌流処置後12週で、屠殺前6時間にBrdUを腹腔内注射した後、膵組織を摘出、固定し、パラフィン切片(5 $\mu$ m)を作成した。1個体の膵組織につき、ミラー切片6組を含む14枚の切片を1セットとして各セットを500 $\mu$ m以上の間隔をあけ、5セット作成した。
- (3) 免疫組織化学：組織切片1セットにつき、インスリン、グルカゴン、ソマトスタチン、PPおよびPDX-1の抗体を用いて、二重染色を行った。それに、BrdUとインスリン、サイトケラチンおよびアミラーゼの抗体を用いて、二重染色した。
- (4) 形態計測：単位面積当たりの各陽性細胞の数を計測し、顕微鏡および画像分析システムを用いて計測し、結果を分散分析法を用いて解析した。

#### 【成績】

- (1) 膵内分泌細胞新生像(ICCの出現)：灌流部では、 $\beta$ 細胞破壊後、導管細胞配列に密接している膵内分泌細胞の新生像がICC(islet-like cell cluster)が観察され、非灌流部や対照群に比し、膵ホルモン陰性細胞とICCの数が有意に増加した。さらに、インスリン陽性細胞を含むICCの構成細胞の中にはPDX-1陽性細胞が観察され、PDX-1陽性インスリン陰性の細胞も認められた。
- (2) 導管細胞およびICCにおける膵ホルモン二重陽性細胞の出現：グルカゴンあるいはソマトスタチンとインスリ

ン二重陽性細胞の数が有意に増加した。なお、PP とインスリン二重陽性細胞は観察されなかった。

(3) 膵導管細胞の増殖：灌流部では導管細胞配列に BrdU 陽性細胞が認められ、同細胞の BrdU LI は対照群に比して有意に増加したが、インスリンおよびアミラーゼ陽性細胞の BrdU LI に差は認められなかった。

(4) 残存膵島細胞における変化：灌流部の残存膵島ではグルカゴンあるいはソマトスタチンとインスリンの二重陽性細胞が観察され、さらに、グルカゴン陽性細胞、グルカゴンあるいはソマトスタチンとインスリンの二重陽性細胞にも PDX-1陽性細胞が観察された。PP とインスリンの二重陽性細胞は観察されなかった。

#### 【総括】

耐糖能障害を有するアロキサン膵部分灌流糖尿病マウスにおいて、 $\beta$ 細胞破壊時の成体膵組織においては、導管細胞の増殖とともに導管に存在する内分泌前駆細胞から $\beta$ 細胞への分化・新生機構および残存膵島における非 $\beta$ 細胞から $\beta$ 細胞への再分化機構という、二種類の膵 $\beta$ 細胞新生機構が存在するものと考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

膵 $\beta$ 細胞の再生機構を検討するため、アロキサン膵部分灌流耐糖能異常のマウスモデルを用い、組織学的方法により検討した。 $\beta$ 細胞破壊時の成体膵組織においては、膵 $\beta$ 細胞の分化・新生過程として、増殖しつつある導管細胞が出現し、導管細胞に連続あるいは密接して膵島細胞の新生像が認められ、ソマトスタチンあるいはグルカゴンとインスリンの二重陽性細胞が観察された。また、アロキサン灌流部の膵島においてグルカゴンあるいはソマトスタチンとインスリン二重陽性細胞、グルカゴンあるいはソマトスタチンとインスリンおよび PDX-1三重陽性細胞が観察された。これらの現象は正常膵島では認められなかった。

この研究は成体膵における膵内分泌細胞への再生過程を詳細に分析し、 $\beta$ 細胞破壊・消失時には、導管に存在する前駆細胞からの分化・新生および灌流部の膵島のグルカゴンもしくはソマトスタチン陽性細胞からの再分化という、二種類の膵 $\beta$ 細胞分化・新生機構が存在することを明らかにしており、学位の授与に値すると思われる。