



Title	Neogenesis and proliferation of β -cells induced by human betacellulin gene transduction via retrograde pancreatic duct injection of an adenovirus vector
Author(s)	徳井, 野江
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47412
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について 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	徳 井 野 江
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 0 7 6 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 1 月 18 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	Neogenesis and proliferation of β -cells induced by human betacellulin gene transduction via retrograde pancreatic duct injection of an adenovirus vector (逆行性膵管注入法を用いた膵組織特異的 Betacellulin 遺伝子導入法による膵 β 細胞分化誘導)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 下村伊一郎 (副査) 教 授 宮崎 純一 教 授 荻原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

成体膵における β 細胞の再生には、既存 β 細胞の増殖の他、膵導管細胞配列内に存在すると考えられる組織幹細胞ないし内分泌前駆細胞からの β 細胞への分化・新生が報告されており、これら膵 β 細胞の再生を促し、 β -cell mass を特異的に増やしインスリン分泌能を回復させることができれば、再生医療の一手段として新たな糖尿病治療法への展開が期待される。今回、EGF family に属し、胎生期の膵組織に強く発現、膵内分泌細胞の発生・分化に関与していると考えられる betacellulin (BTC) の遺伝子導入を逆行性膵管注入法にて膵組織特異的に行い、膵 β 細胞の分化・新生誘導ならびに増殖促進作用につき検討した。

〔 方 法 〕

6 週齢 ICR マウスに対し、ヒト BTC (hBTC) 発現アデノウイルス (コントロール: β ガラクトシダーゼ発現アデノウイルス) を逆行性に総胆管より注入、経時的に膵組織を摘出し各種免疫染色および形態計測を行った。また、アロキサン部分灌流により糖尿病マウスを作成後に同法にて BTC 発現アデノウイルス注入後 IPGTT を実施、再生能や耐糖能の変化を検討した。

〔 成 績 〕

hBTC 発現アデノウイルス投与後、hBTC 蛋白は主として導管上皮細胞に発現を認め、アデノウイルスベクターの逆行性膵管注入法により膵導管細胞への遺伝子導入が可能であることが示された。遺伝子導入 1 週間には、導管細胞配列内にインスリン陽性細胞の出現を認め、導入後 2 および 8 週では、膵導管細胞配列内あるいはそれに密接する islet-like cell cluster (ICC) が多数観察され、膵導管細胞から分化・新生したと考えられるインスリン陽性細胞数はコントロール群に比し有意に増加していた。また、導管細胞、既存 β 細胞の BrdU labeling index の有意な増加を認め、hBTC による増殖促進効果が認められた。さらに、注入後 8 週における β cell mass は、実験群で有意に増加した。Alloxan 膵部分灌流糖尿病モデルに対する投与 12 週後の IPGTT においては、糖負荷後血糖値は BTC 発現アデノウイルス投与群で低い傾向を示し、糖負荷 120 分後の血糖値は有意に低値であった。またその際の血中インスリン

濃度は、有意差はないものの増加傾向を示した。

〔 総括 〕

膵導管細胞に過剰発現させた hBTC は、成体膵導管細胞に対し β 細胞分化誘導作用を示すとともに既存 β 細胞の増殖能を活性化し、 β cell mass を有意に増加させ、糖尿病マウスの耐糖能を改善させた。

論文審査の結果の要旨

成体膵における β 細胞の再生には、既存 β 細胞の増殖の他、膵導管細胞配列内に存在すると考えられる組織幹細胞ないし内分泌前駆細胞からの β 細胞への分化・新生が報告されており、これら膵 β 細胞の再生を促し、 β -cell mass を特異的に増やしインスリン分泌能を回復させることができれば、再生医療の一手段として新たな糖尿病治療法への展開が期待される。EGF family に属し、胎生期の膵組織に強く発現、膵内分泌細胞の発生・分化に関与していると考えられる betacellulin (BTC) の遺伝子導入を逆行性膵管注入法にて膵組織特異的に行い、膵 β 細胞の分化・新生誘導ならびに増殖促進作用につき検討した。膵導管細胞に過剰発現させた hBTC は、成体膵導管細胞に対し β 細胞分化誘導作用を示すとともに既存 β 細胞の増殖能を活性化し、 β cell mass を有意に増加させ、糖尿病マウスの耐糖能を改善させた。学位に値するものと認める。