

Title	Continuous stimulation of human glucagon-like peptide-1(7-36) amide in a mouse model (NOD) delays onset of autoimmune type 1 diabetes
Author(s)	张, 军
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48875
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	張 軍
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 8 0 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 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	Continuous stimulation of human glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in a mouse model (NOD) delays onset of autoimmune type 1 diabetes (GLP-1 持続皮下投与による 1 型糖尿病モデル NOD マウスの糖尿病発症抑制効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 下村伊一郎 (副査) 教 授 金倉 譲 教 授 伊藤 壽記

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

GLP-1 (glucagons-like peptide-1) にはグルコース濃度依存性インスリン分泌促進作用の他、膵β細胞数 (β cell mass) を増加させ、糖尿病モデル動物で耐糖能改善作用を示すことが知られている。β cell mass 増加機構には既存β細胞の増殖、分化・新生誘導、細胞死 (アポトーシス) の抑制などがあるが、GLP-1 のβ cell mass 増加機構の詳細は明らかでない。そこで、1 型糖尿病モデルである NOD (non-obese diabetic) マウスを用い、GLP-1 のβ cell mass 増加機構の解明を試みるとともに、耐糖能改善効果について検討を行った。

〔 方 法 〕

糖尿病発症前 NOD マウス (8 週齢、雌) に対して IPGTT を行った後、2 群に分け、持続浸透圧ポンプを用いて、実験群には GLP-1、コントロール群には生理食塩を 4 週間持続皮下投与した。耐糖能に関する評価として、随時血糖、尿糖の他、投与終了後に IPGTT を行った。BrdU labeling 法、TUNEL 法を用いてβ細胞増殖活性、アポトーシス現象について免疫組織化学的に検討するとともに、β細胞分化・新生現象について観察を行った。GLP-1 を 8 週間持続投与した実験群についても同様の検討を行った。

〔 成 績 〕

GLP-1 投与 2 週後より GLP-1 投与群では生食投与群に比して随時血糖の有意な低下を認め、投与 4 週後における IPGTT では血糖値の改善、血中インスリン濃度の上昇が認められた。GLP-1 投与群では、生食投与群に比し Insulinitis score の改善が認められ、GLP-1 投与後も数週間にわたり糖尿病発症は抑制された。4 週間の GLP-1 投与により β cell mass (β cell area) は有意に増加し、GLP-1 の細胞内シグナルに関与する転写因子 Foxo1 の核→細胞質移動が確認された。β cell mass 増加作用機構を解明するため組織学的検討を行ったところ、GLP-1 投与開始 4 週後には、β細胞の BrdU labeling index の有意な増加を認め、GLP-1 投与による既存β細胞の増殖促進作用が示され、また、TUNEL 陽性β細胞の有意な低下を認め、β細胞死 (apoptosis) 抑制効果も認められた。さらに、GLP-1 投与開始 4 週後には導管細胞配列内または密接してインスリン陽性細胞が観察され、新生β細胞が有意に増加、GLP-1 によるβ細胞分化・新生誘導作用の可能性も示された。

〔 総 括 〕

糖尿病発症前 NOD マウスにおいて、外因性 GLP-1 (持続皮下投与) は糖尿病の発症を遅延させ、その機構として、既存 β 細胞の増殖促進および apoptosis 抑制作用、さらに β 細胞分化・新生誘導作用も存在することが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

本研究は、発症前の 1 型糖尿病モデル動物 NOD マウスの膵における GLP-1 持続皮下投与による β 細胞の増殖・分化誘導作用について検討を行ったものである。申請者は NOD マウスの膵での beta cell mass, BrdU labeling index, insulin と FOXO1 の関係を明らかにする目的にて、発症前の NOD マウスの膵臓組織を用い免疫組織学的に検討を行った。GLP-1 投与群で beta cell mass, BrdU labeling index の有意な増加が認められた。また、TUNEL 陽性 β 細胞率の有意な低下を認め、 β 細胞の apoptosis 抑制効果が認められた。さらに導管細胞配列内または密接してインスリン陽性細胞が認められ、膵導管細胞からインスリン陽性細胞への分化誘導作用の可能性が考えられた。Foxo1 が β 細胞の核から細胞質に移動する現象も認められた。以上より、糖尿病発症前 NOD マウスにおいて GLP-1 持続投与により β 細胞の増殖・分化誘導作用および β 細胞の apoptosis 抑制作用が認められ、 β cell area が増大し、しばらくのあいだ糖尿病の発症を抑制していることが明らかになった。以上の研究結果は GLP-1 による 1 型糖尿病の β 細胞の再生機構を明らかにし、新たな治療法確立の可能性を示すものとして、その成果は意義深く学位の授与に値すると思われる。