

Title	A Novel Mouse Model for Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease : Spontaneous Amelioration of Diabetes by Augmented Beta Cell Mass
Author(s)	小瀬, 綾
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49908">https://hdl.handle.net/11094/49908</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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;大阪大学の博士論文について&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。

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

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

Osaka University

氏名	小瀬 <sup>おぜ</sup> （深井 <sup>ふかい</sup> ）綾 <sup>あや</sup>
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 22758 号
学位授与年月日	平成21年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	A Novel Mouse Model for Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease : Spontaneous Amelioration of Diabetes by Augmented Beta Cell Mass  (2型糖尿病と非アルコール性脂肪肝の新しいモデルマウス：β細胞容量増大による糖尿病の自然改善)
論文審査委員	(主査) 教授 楽木 宏実  (副査) 教授 伊藤 壽記 教授 宮崎 純一

#### 論文内容の要旨

【目的】2型糖尿病において膵β細胞量の代償的増大が充分であれば糖尿病の改善が可能であるが、それが生体においてみられるかについては不明である。これまでいくつかの2型糖尿病の遺伝子改変動物においてβ細胞量の代償的増大が観察されてきたが、糖尿病の改善が可能であるかについては“自然”改善のモデルが必要である。一方、近年Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) と2型糖尿病、インスリン抵抗性の病因論的な関連が注目されるようになった。そこで本研究では、NAFLDのモデルであるFatty Liver Shionogi (FLS) マウスに注目し、このマウスの耐糖能を経時的に評価し、本動物がNAFLDと糖尿病を合併する新しいモデル動物として有用であるか明らかにすること、またその耐糖能変化の基盤について明らかにすることを目的とし、検討を行った。

【方法ならびに成績】FLSマウスおよび対照C57BL/6(B6)マウスを対象に48週齢において体重、(Body Mass Index: BMI)、臓器重量、肝逸脱酵素、血中脂質の測定を行った。体重はFLSがB6に比し高値であったがBMIに差は認めなかった。肝重量、血中T-cholesterol値、Triglyceride値、AST値、ALT値はFLSで有意に高値であり、NAFLDを反映する結果と考えられた。また、8週より48週齢まで8週毎に腹腔内糖負荷試験を施行したところ、FLSではB6に比し8週齢から24週齢にかけて耐糖能障害の経時的

な悪化がみられ、24週齢では負荷後2時間値  $290 \pm 104$  mg/dl (vs. B6  $157 \pm 40$ ,  $p < 0.05$ )と明らかな糖尿病型を示した。しかし、24週齢以降FLSの耐糖能障害は経時的に改善を示し、48週齢では負荷後2時間値は200 mg/dl以下となり糖尿病の改善がみられた。

FLS のインスリン分泌能を評価するために24週齢と48週齢でインスリン分泌能試験を行ったところ、24週齢では基礎値 ( $p < 0.001$ )、15分値 ( $p < 0.001$ )、30分値 ( $p < 0.001$ )ともFLSではB6に比しインスリン値は著明に高く、インスリンの過分泌が見られた。48週齢でもFLSではインスリン値は高値で、24週齢のFLSに比べてもインスリン分泌の有意な増加が見られた ( $p < 0.001$ )。インスリン抵抗性に関してHOMA-R で評価したところ、24週齢、48週齢ともにFLSではB6に比し有意に高く、さらに48週齢FLSでは24週齢時より高値であり加齢とともにインスリン抵抗性が増悪することが観察された。以上より、FLSでは経時的にインスリン抵抗性が悪化するが、24週齢以降にみられる耐糖能の改善はインスリン分泌能の改善に基づくものと考えられた。このインスリン分泌能改善のメカニズムを明らかにするため、膵ラ氏島の組織学的評価を行ったところ、FLSでは24週齢から48週齢にかけて膵ラ氏島の著明な増大傾向が見られ、48週齢では膵ラ氏島の大きさ、個数、膵臓総面積に対するラ氏島面積の割合もB6と比し有意に高値であった。また、 $\beta$ 細胞の大きさを評価したところ、FLSとB6で差を認めなかったため、FLSにみられる膵ラ氏島の増大は $\beta$ 細胞数の増加(増殖)によるものであることが示唆された。また、膵ラ氏島の増殖関連遺伝子として報告されている *Gck*及び *Irs-2*の発現について、32週齢のマウスより膵ラ氏島を単離してReal-Time PCR法を用いて評価を行った。その結果、*Gck*及び *Irs-2*遺伝子ともFLSとB6の間で発現の差は認めなかった。

【総括】本研究によりNAFLDを自然発症するFLSマウスが経時的に悪化するインスリン抵抗性を基盤に糖尿病を合併する新しいモデル動物であることが示された。さらに本動物は $\beta$ 細胞数の著明な増加を基盤にインスリンの代償的分泌によって糖尿病の自然改善を示すモデルであることが明らかとなった。本モデルは $\beta$ 細胞の不十分な増殖による2型糖尿病発症メカニズムの解明、ならびにそれに基づいた発症予防法の開発にも有用であると考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

2型糖尿病において膵 $\beta$ 細胞量の代償的増大が充分であれば糖尿病の寛解が可能であるが、それが生体においてみられるかについては不明である。本研究はNon-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) のモデルであるFatty Liver Shionogi (FLS) マウスに注目し、

その耐糖能とラ氏島の経時的変化について検討したものである。FLSマウスでは加齢とともに耐糖能が悪化し24週齢では2型糖尿病の発症がみられた。しかしその後インスリンの代償的分泌による耐糖能改善がみられ、48週齢では $\beta$ 細胞数・量の増加と糖尿病の寛解がみられた。以上の知見は本研究で初めて得られたものであり、得られた知見は $\beta$ 細胞の不十分な増殖による2型糖尿病発症メカニズムの解明、さらには2型糖尿病発症予防法開発にも資する情報を提供するものであり、学位に値するものと認める。