

Title	Short-term selective alleviation of glucotoxicity and lipotoxicity ameliorates the suppressed expression of key β -cell factors under diabetic conditions
Author(s)	下, 直樹
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61530
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/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	下 直樹
論文題名 Title	Short-term selective alleviation of glucotoxicity and lipotoxicity ameliorates the suppressed expression of key β -cell factors under diabetic conditions (糖尿病状態における短期的な選択的糖毒性および脂肪毒性の軽減は、抑制された膵 β 細胞主要遺伝子の発現を改善する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 2型糖尿病において、慢性的な高血糖および高中性脂肪が膵 β 細胞機能の障害を引き起こすことは、それぞれ糖毒性および脂肪毒性として知られている。反対に、糖尿病の治療により膵 β 細胞機能が改善することも臨床的に経験され、糖尿病モデル動物に対して薬物治療を行い糖毒性・脂肪毒性を軽減することで、膵 β 細胞機能改善のメカニズムを検討した研究も報告されている。しかし、それらの報告では血糖と脂質が同時に改善していることから、糖毒性および脂肪毒性をそれぞれ単独で軽減した際に膵 β 細胞機能が改善しうるのかは明らかではない。そこで、日常臨床において処方される経口血糖降下薬のSGLT2阻害薬と脂質降下薬のPPAR α 作動薬を用いて、糖尿病状態における糖毒性もしくは脂肪毒性の選択的軽減が膵 β 細胞関連因子に与える影響を解析した。	
〔方法(Methods)〕 肥満2型糖尿病モデルの db/db マウスに、SGLT2阻害薬のempagliflozin (empa群)、PPAR α 作動薬のbezafibrate (beza群)、もしくは2剤 (empa+beza群) を、明らかな高血糖・高中性脂肪を呈するも膵 β 細胞機能の廃絶には至っていない7週齢から1週間投与し、糖毒性と脂肪毒性をそれぞれ選択的に軽減するモデルを構築した。治療終了時に膵島を単離し、抽出したRNAを用いて定量的リアルタイムPCRを行うことで、膵 β 細胞機能関連因子の遺伝子発現変化を解析した。また、膵組織切片を作製し、膵 β 細胞の増殖とアポトーシスを、それぞれ抗Ki67抗体を用いた免疫染色とTUNEL法で評価した。さらに、単離膵島のstatic incubationを行い、膵 β 細胞機能であるグルコース応答性インスリン分泌を評価した。	
〔成績(Results)〕 選択的な糖毒性軽減を行ったempa群では、同週齢無治療対照群に比べインスリン転写因子Mafk・Pdx1や、同因子の標的遺伝子であるinsulin 1、Slc2a2およびインクレチン受容体Glp1rの遺伝子発現が有意に高値であった。また、糖毒性および脂肪毒性を同時に軽減したempa+beza群では、同週齢無治療対照群に比べinsulin 2の遺伝子発現が有意に高値であった。さらに、7週齢 db/db マウスに比べ、empa群ではMafkおよびinsulin 1の発現が、empa+beza群ではSlc2a2の発現が有意に高値であり、これら膵 β 細胞機能に関わる因子の発現は、治療開始時以上の水準に改善し得ることが明らかになった。 免疫組織化学的な検討において、empa群とempa+beza群では、同週齢無治療対照群に比べ膵 β 細胞におけるKi67発現割合の有意な増大が認められ、糖毒性の軽減により膵 β 細胞の増殖が改善することが確認された。また、beza群とempa+beza群では、同週齢無治療対照群に比べ膵 β 細胞におけるTUNEL陽性細胞の割合が低い傾向を認め、脂肪毒性の軽減により膵 β 細胞のアポトーシスが抑制されることが示唆された。 一方で、単離膵島のstatic incubationにより評価されるグルコース応答性インスリン分泌は、同週齢無治療対照群と各治療群3群との間で有意差を認めなかった。	
〔総括(Conclusion)〕 糖尿病状態において低下している膵 β 細胞機能関連因子の発現は、SGLT2阻害薬での糖毒性軽減により有意に増大し、PPAR α 作動薬での脂肪毒性軽減はその効果を増強する。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		下 直樹	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	下 羽 伸 一郎
	副 査	大阪大学教授	中 神 啓 徳
	副 査	大阪大学教授	金 井 好 克

論文審査の結果の要旨

糖尿病治療による膵β細胞機能改善の機序は明らかではないことから、本論文では、肥満2型糖尿病モデルの*db/db*マウスに、SGLT2阻害薬empagliflozin、PPARα作動薬bezafibrate、もしくは2剤を7週齢から1週間投与することで、糖尿病状態における糖毒性もしくは脂肪毒性の選択的軽減が膵β細胞関連因子に与える影響を解析した。

結果、無治療対照群に比べ糖毒性軽減群では、膵β細胞機能に重要なMafa、Pdx1、insulin 1、Slc2a2およびGlp1rの発現が、糖毒性・脂肪毒性同時軽減群ではinsulin 2の発現が有意に高値を示した。さらに、Mafa、insulin 1およびSlc2a2は治療開始時の水準以上に発現が増大した。加えて、糖毒性軽減により膵β細胞増殖は改善した。

本論文は、糖毒性と脂肪毒性を選択的に軽減する系を構築することにより、糖尿病状態における糖毒性および脂肪毒性の軽減それぞれが有する膵β細胞機能関連因子の発現増大効果を*in vivo*において初めて示し得たものであり、糖尿病状態における膵β細胞機能障害の病態生理を解明する上で極めて重要と考えられるため、学位に値すると認める。