The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Preserving expression of Pdx1 improves β-cell failure in diabetic mice
Author(s)	山本, 裕一
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61601
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、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

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	山本　裕一
論文題名 Title	Preserving expression of *Pdx1* improves β-cell failure in diabetic mice （転写因子Pdx1はAkitaマウスのβ細胞不全を改善する）

論文内容の要旨(Abstract of Thesis)

〔目　的(Purpose)〕

転写因子Pdx1は、膵幹細胞および膵β細胞に強く発現し、膵形態形成および膵β細胞の機能維持に不可欠な遺伝子であり、またMODY4の原因はPdx1遺伝子のヘテロ変異にあることが知られている。一方、インスリン2遺伝子に変異を有するAkitaマウスはインスリン分泌不全により著しい高血糖を呈することが知られているが、Akitaマウスの膵β細胞におけるPdx1の機能に関しては明らかにされていない。そこで、Akitaマウスにおいて膵β細胞特異的かつ誘導性にPdx1を過剰発現させることにより膵β細胞不全が軽減され、耐糖能の改善が得られるかどうかを検討することを目的とし検討を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

Akitaマウス膵島におけるPdx1 mRNA発現レベルの変化を経時的に定量した。Cre/loxPシステムを用いて、膵β細胞特異的かつ誘導性に外因性Pdx1を発現させるPdx1-CreER; CAG-CAT-Pdx1; Ins2 WT/C96Y マウス（βPdx1; Akitaマウス）を作製した。4週齢において、βPdx1; Akitaマウスおよび対照同胞Akitaマウスにタモキシフェンを投与し、耐糖能、インスリン分泌能、膵β細胞の形態等を経時的に解析した。

4週齢Akitaマウス膵島では同週齢BL6/Nマウスと比較してPdx1 mRNA発現レベルの有意な低下(-57%)を認めた。5週齢βPdx1; Akitaマウスの膵島では90％以上の膵β細胞に外因性Pdx1が発現しており、膵島におけるPdx1 mRNA発現レベルは、同週齢Akitaマウスと比較して有意な上昇を認め、また同週齢BL6/Nマウスと同程度まで改善していた。

6週齢のβPdx1; Akitaマウスでは、対照同胞Akitaマウスと比較してIPGTTにおける糖負荷後血糖値およびインスリン値の有意な改善を認めた。さらに8週齢のβPdx1; Akitaマウスでは、対照同胞Akitaマウスと比較して、6時間絶食後の血糖値(409.8±84.4mg/dl vs. 251.0±17.1mg/dl, $p<0.01$)及びHbA1c値(4.1±0.2％　vs. 5.6±0.8％, $p<0.01$)が有意に低値であった。一方、免疫染色では、5週齢の対照同胞AkitaマウスでGlut2の細胞膜への局在が著しく低下しているのに対し、βPdx1; Akitaマウスでは　Glut2の細胞膜への局在が維持されたβ細胞が認められた。また、5週齢βPdx1; Akitaマウス膵島では、対照同胞Akitaマウスと比較して、MafaおよびGck mRNA発現レベルの有意な上昇を認めた。なおβ細胞面積や膵島におけるTUNEL陽性細胞数に関しては、有意な改善を認めなかった。

〔総　括(Conclusion)〕

Akitaマウスの膵β細胞のPdx1発現を保持することにより、ブドウ糖応答性インスリン分泌と耐糖能の改善を認め、その分子機構の一端にGlut2の細胞膜への局在の変化や、MafaおよびGck mRNA発現レベルの上昇が関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　山本　裕一

論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	下村伊一郎
	副　査	大阪大学教授	中神啓徳
	副　査	大阪大学教授	猪阪善隆

論文審査の結果の要旨

転写因子Pdx1は、膵形態形成および膵β細胞の機能維持に不可欠な遺伝子であることは知られているが、糖尿病状態においてPdx1の発現を維持することの意義は未だ明らかではない。本論文は、遺伝子改変糖尿病モデルマウスを用いて、膵β細胞特異的かつ誘導性にPdx1を過剰発現させることにより、膵β細胞不全が軽減され、耐糖能の改善が得られるかどうかを検討したものである。膵β細胞特異的かつ誘導性に外因性Pdx1を発現させるPdx1-CreER; CAG-CAT-Pdx1; $Ins2^{WT/C96Y}$ マウス（βPdx1; Akitaマウス）を作製・検討したところ、βPdx1; Akitaマウスでは、HbA1c値やIPGTTにおける糖負荷後血糖値およびインスリン値の有意な改善を認め、その膵島において、Mafa及びGck mRNA発現レベルが有意に上昇していることや、Glut2の細胞膜への局在が維持されていることが確認された。以上のように、糖尿病モデルマウスであるAkitaマウスにおいてPdx1の発現を増強することにより、ブドウ糖応答性インスリン分泌と耐糖能の改善を認め、その分子機構の一端が解明された。これらの知見は今後の糖尿病治療戦略を考えるにあたり大いに役立つと期待されるものであり、学位に値するものと認める。