OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Human pancreatic α- to β-cell area ratio increases after type 2 diabetes onset
Author(s)	藤田, 有可里
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70724
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

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　藤田　有可里

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	下村 伊一郎
	副　査	大阪大学教授	古井 亜一
	副　査	大阪大学教授	桒木 宏実

論文審査の結果の要旨

膵組織におけるα細胞面積率やβ細胞量に対するα細胞量の比（α/β）が耐糖能悪化過程でどのように推移するのか、またその機序は明らかとされていなかった。本研究では手術にて切除された膵を用いてα細胞面積率とα/βを計測し臨床指標との関連を検討した。さらにα細胞の増殖やアポトーシス、α細胞、β細胞各々の発生分化において重要とされる転写因子の発現様式を検討した。結果、α/βは糖尿病発症後に増加、α細胞面積率はHbA1cと、α/βは糖尿病罹病期間と有意な正相関を認めた。さらに慢性高血糖の患者ではα細胞の増殖率が高値であった。一方でαおよびβ細胞の転写因子の発現は様々なパターンを示し、これら細胞の脱分化・分化転換が示唆された。以上より、α/βは2型糖尿病発症後に増大し、α細胞の増殖が一因となっていること、膵αおよびβ細胞の脱分化・分化転換が膵島のこれら組織学的変化に寄与している可能性が考えられた。これまで、耐糖能悪化過程におけるヒト膵α細胞量の変化とその機序を詳細に追求した報告はなく、学位論文に値する。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	藤田　有可里
論文題名 Title	Human pancreatic α- to β-cell area ratio increases after type 2 diabetes onset （ヒト膵α/β細胞比は2型糖尿病発症後に増大する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

膵組織におけるα細胞面積率(α細胞率)やβ細胞量に対するα細胞量の比（α/β）は耐糖能の悪化に伴い変動する。しかし、耐糖能の悪化の過程においてどのように変動するのか、またその機序は明らかとされていない。本研究の目的はα細胞率やα/βと臨床指標の関連を明らかにすることである。

〔方法(Methods)〕

耐糖能評価後に膵切除術を受けた43人を対象として、α細胞率とα/βを計測、臨床指標との関連を検討した。α細胞に関し、増殖マーカーであるKi67、アポトーシスのマーカーである活性型カスパーゼ3の発現率、インスリンとグルカゴンの共発現率を検討した。さらにαおよびβ細胞各々の転写因子であるaristaless-related homeobox (ARX)、pancreas duodenal homeobox gene 1 (PDX-1)、NK homeobox 6.1 (NKX6.1)の発現を検討した。

〔成績 (Results)〕

長期罹病2型糖尿病のα/β (0.36±0.12)は正常耐糖能 (0.18±0.10; p<0.01)、境界型耐糖能異常 (0.17±0.12; p<0.05)、新規診断糖尿病 (0.17±0.12;p<0.05)より高値であった。単回帰分析ではα細胞率はHbA1cと有意な正相関を認め (p=0.010)、α/βは糖尿病罹病期間 (p=0.004)、HbA1c (p<0.001)、空腹時血糖 (p=0.008) と有意な正相関を認めた。Stepwise回帰分析では糖尿病罹病期間のみα/βの有意な説明変数であった (p=0.006)。HbA1c 6.5%以上の患者では6.5%未満の患者に比べα細胞のKi67陽性率が高値であった (p=0.022)。ARX陽性β細胞、ARX陰性α細胞、ARXを発現したインスリンとグルカゴンの共陽性細胞を全耐糖能ステージで認めた。また、PDX-1陽性α細胞、PDX-1陰性β細胞、PDX-1陽性のインスリンとグルカゴンの共陽性細胞も認められた。インスリンとグルカゴンの共陽性細胞においてARXとNKX6.1はいずれか発現、両者発現、など様々な発現パターンを示した。

〔総　括(Conclusion)〕

α/βは2型糖尿病発症後に増大し、この変化はα細胞の増殖が一因と考えられた。一方で膵島細胞の脱分化・分化転換は流動的に起こっていると考えられた。