



Title	Lipid droplet accumulation in β cells in patients with type 2 diabetes is associated with insulin resistance, hyperglycemia and β cell dysfunction involving decreased insulin granules
Author(s)	堀井, 知美
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92037
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	堀井 知美
論文題名 Title	Lipid droplet accumulation in β cells in patients with type 2 diabetes is associated with insulin resistance, hyperglycemia and β cell dysfunction involving decreased insulin granules (2型糖尿病患者における膵 β 細胞内の脂肪滴蓄積は、インスリン抵抗性や高血糖、インスリン顆粒減少を伴う β 細胞機能障害と関連する)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕	
我々は、膵の脂肪化は肥満、高インスリン血症・インスリン抵抗性の上昇に伴い増悪し、膵切除術後の耐糖能悪化に関連すること (Pancreas, 2018)、膵脂肪化が強いほどインスリン分泌能が低下すること (J Diabetes Investig, 2020)を報告した。また、これらの膵脂肪化や高血糖は膵島の炎症と関連することを明らかにした (BMJ Open Diabetes Res Care, 2020)。一方で、膵島細胞内の脂肪滴は年齢とともに増加することが報告されているが、その病態意義は不明である。各種臨床的指標と β 細胞内脂肪滴蓄積との関連を組織学的に明らかにすることを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
〔方法〕	
①凍結膵標本を用いた検討：対象は2008年から2013年の間に、当院消化器外科にて膵切除術を施行された32名（正常耐糖能9例、境界型糖尿病8例、新規診断2型糖尿病6例、長期罹病2型糖尿病9例）。正常部膵組織を用いて脂肪滴とCペプチドの二重染色を行い、 β 細胞内の脂肪滴面積率(%)を評価し、各種臨床指標や組織学的所見との関連を検討した。	
②電子顕微鏡を用いた検討：対象は2020年から2021年の間に、当院にて膵切除術を施行された10名（非糖尿病6例、糖尿病4例）。正常部膵組織を電子顕微鏡で観察し、 β 細胞内の脂肪滴の数 (LD数/BC、個/個)、オートリソソームの数 (AL数/BC、個/個)、総インスリン顆粒数 (成熟インスリン顆粒+未熟インスリン顆粒)における成熟インスリン顆粒数の割合 (%) を評価した。LD数/BCの中央値 (LD数/BCの中央値; 1.3個/個)、AL数/BCの中央値 (AL数/BCの中央値; 2.6個/個) で 10症例を2群に分け、インスリン顆粒数について検討した。	
〔成績〕	
① β 細胞内脂肪滴面積率は正常耐糖能群と比較し長期罹病2型糖尿病群で有意に増加していた。臨床指標との関連の検討において年齢 ($r=0.46$, $p=0.0087$)、HbA1c ($r=0.38$, $p=0.033$)、空腹時血糖値 ($r=0.37$, $p=0.045$)、IRI ($n=24$, $r=0.43$, $p=0.035$)、HOMA-R ($n=24$, $r=0.41$, $p=0.0049$) と有意な正相関を認めた。また、 $\angle$ CPR ($n=15$, $r=-0.56$, $p=0.031$) と有意な負の相関を認めた。	
②糖尿病群は、非糖尿病群（正常耐糖能+境界型糖尿病）に対して、成熟インスリン顆粒率が有意に低下していた ($p=0.002$)。また、オートリソソーム数は有意に増加していた ($p=0.035$)。AL数/BCが少ない群と多い群の比較検討において、 β 細胞内脂肪滴の数は有意な差を認めなかった ($p=0.43$)。AL数/BCが多い群において、成熟インスリン顆粒率には有意な差を認めなかったものの、総インスリン顆粒数 ($p=0.005$) や成熟インスリン顆粒数 ($p=0.006$) は有意な減少を認めた。一方で、LD数/BCが少ない群と多い群の比較検討において、LD数/BCが多い群では、成熟インスリン顆粒率 ($p=0.039$) が有意に少なかった。	
〔総 括(Conclusion)〕	
β 細胞内における脂肪滴蓄積は、インスリン抵抗性の増大や高血糖と関連する。さらにインスリン顆粒数の減少を伴い、グルカゴン負荷試験で示される内因性インスリン分泌能の低下と関連することが明らかとなった。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 堀井 知美			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	下村 伸一郎 氏 名
	副 査	大阪大学教授	森井 英一 氏 名
	副 査	大阪大学特任教授	平野 賢一 氏 名

論文審査の結果の要旨

膵臓脂肪は異所性脂肪の一つであり、脂肪滴も β 細胞で観察される。しかし β 細胞機能の病態生理学的意義は解明されていなかった。本研究の目的は、 β 細胞内の脂肪滴蓄積と関連する因子を明らかにすることである。対象は膵切除術を施行した32名の患者。正常耐糖能9例、境界型糖尿病8例、新規診断2型糖尿病6例、既存2型糖尿病9例を対象に、凍結標本の正常部膵組織を用いて脂肪染色を行い、 β 細胞内の脂肪滴面積を評価し、臨床指標との関連を検討した。また10名（非糖尿病6例、糖尿病4例）を対象に電子顕微鏡を用い、脂肪滴数、autophagic vacuole数、 β 細胞面積当りの総インスリン顆粒(IG)数、成熟IG数を評価した。

結果、 β 細胞内脂肪滴面積は既存2型糖尿病群で増加していた。また β 細胞内の脂肪滴蓄積は、インスリン抵抗性の増大や高血糖、インスリン顆粒数減少を伴うインスリン分泌能の低下と関連することが明らかとなった。本研究は、 β 細胞における脂肪滴の蓄積が糖尿病の病態生理学的状態および2型糖尿病と関連していることを示した。上記研究業績は学位の授与に値するものと認める。