

Enhanced expression of the key mitosis regulator Cyclin B1 is mediated by PDZ-binding kinase in islets of pregnant mice

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2016-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 上里, 忠好 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001846

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1703 号

PDZ Binding Kinase Regulates β cell Proliferation in Mouse Islets during Pregnancy

(PDZ Binding Kinase はマウス膵島において妊娠期の β 細胞増殖を制御する)

上里 忠好 (うえさと ただよし)

博士 (医学)

論文内容の要旨

妊娠期は、胎盤ラクトゲンなどの影響によりインスリン抵抗性が増大するが、膵 β 細胞の代償性増殖および、それに伴うインスリン分泌増加より糖代謝の恒常性が維持される。しかしながら、妊娠期における膵 β 細胞増殖機構の全容は未解明である。膵島における Ki67 染色の解析にて、妊娠 12.5 日に母体の膵 β 細胞増殖が最も亢進していたことから、同時期および非妊娠マウスから膵島を採取し、マイクロアレイを用いて遺伝子発現を網羅的に解析した。その結果、妊娠期の膵島で PDZ-binding kinase (Pbk) の発現が増加していることを我々は見出した。Pbk は腫瘍増殖に関与することが既に報告されている。本研究では、Pbk が妊娠期の膵 β 細胞増殖に関与するとの仮説を立て、その検証を行った。

非妊娠マウスと比較して、膵島における Pbk の mRNA 発現は、妊娠 6.5 日で約 2 倍、妊娠 12.5 日で約 3.2 倍に増加していた。マウス膵 β 細胞腫瘍株である MIN6 細胞において Pbk をノックダウンしたところ、control 群と比較して BrdU の取り込み率が 37% 低下した。次いで、MIN6 細胞において細胞周期に関与する因子を解析した結果、control 群と比較し Pbk ノックダウン群で、p53 の蛋白量が増加し、cyclinD2 の蛋白量が低下していた。

また、単離膵島にプロラクチン・エストロゲン・プロゲステロン・hCG を負荷した結果、エストロゲン刺激にて Pbk 発現増加を認め、MIN6 細胞においてもエストロゲン濃度依存性に Pbk 発現増加を認めた。以上の結果より、膵島において妊娠期ではエストロゲン依存性に Pbk の発現が増加し、Pbk が p53 および CyclinD2 の発現量を調整することで膵 β 細胞増殖に関与している可能性が示唆された。