Conversion of pancreatic α cells into insulin-producing cells modulated by β-cell insufficiency and supplemental insulin administration

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2018-03-20
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 片平, 雄大
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002140

授与機関名　順天堂大学

学位記番号　甲第 1945 号

Cellular plasticity in the pancreatic islets in alloxan-treated diabetic mice

（アロキサン誘導糖尿病マウスにおける膵内分泌細胞の可塑性について）

片平　雄大（かたひら　たけひろ）

博士（医学）

論文内容の要旨

近年の細胞系譜解析の進歩により、種々の非生理的条件下では膵外分泌細胞やα細胞からβ細胞へのリプログラミングが誘導されることが報告されており、このβ細胞へのリプログラミング機構を解析することは、糖尿病の根治につながる代替β細胞作製法の開発に貢献する可能性があると期待されている。β細胞を欠失させた糖尿病マウスでは、インスリンとグルカゴンが共陽性の polyhormonal 細胞（PH 細胞）が出現し、その細胞の起源の 1 つはα細胞であることが明らかとなっている。しかし、PH の起源やその詳細な特性に関しては未だ明らかではない。

そこで本研究では、アロキサンを用いて膵β細胞を欠失させた糖尿病モデルマウス（ALX 糖尿病マウス）を作製し、PH 細胞の特性や起源について解析した。ALX 糖尿病マウスにおける PH 細胞数を経時的に定量化したところ、PH 細胞数は ALX 投与後の時間経過とともに増加していた。さらに、lineage tracing を用いてその起源を追跡した結果、α細胞から PH 細胞へのリプログラミングを示す結果が得られた一方で、β細胞を起源とする PH 細胞の存在は確認されなかった。

次に、ALX 糖尿病マウスにおけるα細胞から PH 細胞へのリプログラミングの過程に、持続的な高血糖が関与している可能性を検討するため、ALX 糖尿病マウスに SGLT-2 阻害薬の1つであるルセオグリフロジンを投与した。しかし、ルセオグリフロジン投与マウスと対照群との間に PH 細胞数の明らかな変化はなく、実験条件の更なる検討が必要であると考えられた。