

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2079 号

Pancreatic β -cell mass in postpartum mice is determined by β -cell size and proliferation

(産褥期マウスの膵 β 細胞容量は細胞の大きさと自己複製によって規定される)

高橋 雅也 (たかはし まさや)

博士 (医学)

論文内容の要旨

妊娠期には優先的に胎児へ栄養を供給するためにインスリン抵抗性が増大している。それを代償するために、膵 β 細胞の自己複製の増加により総 β 細胞数を増加させるだけでなく、個々の β 細胞の大きさを増大させることで β 細胞容量を増加させている。一方、産褥期には β 細胞容量は低下し、最終的には非妊娠時と同程度になると考えられているが、産褥期における β 細胞容量減少の詳細な機序の検討はなされていない。

そこで周産期マウスにおける β 細胞容量の定量化を行ったところ、妊娠 18 日目に増加した β 細胞容量は産褥 7 日目までに非妊娠時と同程度まで低下した後、再び増加に転じ、産褥 21 日目に非妊娠時と比較し有意に増加していた。また、妊娠期における β 細胞の大きさの増大および自己複製の亢進は産褥 7 日目までに有意に低下した。TUNEL 染色の結果アポトーシスの亢進は認められなかった。一方、Cre-loxP システムを用いた細胞系譜解析の結果、脱分化や分化転換は認めなかった。さらに周産期の各段階(非妊娠時、妊娠 18 日目、産褥 1 および 7 日目)におけるマウス膵島を単離し、direct RNA sequencing を行った結果、妊娠 18 日目から産褥 1 日目までの 48 時間で、細胞周期関連遺伝子の発現が大きく変化することを見出した。以上の結果より、産褥期マウスにおける β 細胞容量の変化は産褥 1 日目から 7 日にかけての細胞の小型化と自己複製能が低下することによって規定されていることが示された。