

氏名(生年月日)	ナガ 長 井 カズ 一 高
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2288号
学位授与の日付	平成16年10月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Effect of GLP-1 (glucagon-like peptide 1: 7-36 amide) on porcine pancreatic endocrine cell proliferation and insulin secretion (GLP-1 (glucagon-like peptide-1: 7-36) が成熟ブタ膵内分泌細胞のインスリン分泌・細胞増殖に与える影響に関する研究)
主論文公表誌	Pancreas 第28巻 第2号 138-145頁 2004年
論文審査委員	(主査) 教授 二瓶 宏 (副査) 教授 岩本 安彦, 小早川隆敏

論文内容の要旨

〔目的〕

膵内分泌細胞への作用が注目されている腸管由来のペプチドである GLP-1 が、成熟ブタ膵内分泌細胞の機能と増殖に与える影響について検討した。

〔対象および方法〕

摘出した成熟ブタの膵臓から自己消化法を用いて膵内分泌細胞を分離し、以下の試験と解析を施行した。

11mM D-グルコース+10mM ニコチン酸アミド+10%FBS を基礎培養液とし、これに 10nM GLP-1 を加え、インスリン基礎分泌を経時的に測定した。また 20mM D-グルコース (高濃度糖負荷) と 50mM KCl (K 負荷) をそれぞれ負荷し、インスリン濃度を測定した。

抗インスリン抗体で膵内分泌細胞を、分裂細胞の核をマウス抗 BrdU 抗体で染色し、膵内分泌細胞のうち BrdU 染色陽性細胞の割合を評価した。さらにリアルタイム PCR によりインスリンと転写因子 (PDX-1) の mRNA のレベルを定量化した。

〔結果〕

基礎分泌は培養開始時と比較し 15 日目で対照群の $80.3 \pm 10.5\%$ に対し GLP-1 群では $91.3 \pm 12.6\%$ の低下に留まった。糖負荷試験では高濃度糖負荷で GLP-1 群が 0.62 ± 0.18 から $1.84 \pm 0.49 \text{ ng/mL}$ 、KCl 負荷で $1.06 \pm 0.52 \text{ ng/mL}$ へと反応性の増大傾向を認めた。

BrdU 染色陽性の膵内分泌細胞は 15 日目で対照群の 6.45 ± 0.40 に対して $9.18 \pm 0.85\%$ ($p < 0.05$) と 12 日目以降に有意に細胞分裂の促進を認めた。さらに GLP-1 群で PDX-1、インスリンの mRNA がそれぞれ 1.4, 1.3 倍と増加を認めた。

〔考察〕

近年、GLP-1 など新たに種々のインスリン分泌刺激因子が認知され、膵内分泌細胞の機能修飾に関わる可能性が指摘されている。今回大型動物の膵内分泌細胞において細胞生物学的作用と遺伝子レベルでの影響を検討した。GLP-1 は経時的なインスリンの基礎分泌低下の抑制により機能維持に働く可能性があり、細胞増殖作用とインスリン分泌に重要な役割を果すインスリン遺伝子や転写因子 PDX-1 の発現に促進的に働くことが観察された。

〔結論〕

GLP-1 が成熟ブタ膵内分泌細胞の短期間の培養系で機能保持に有効であることが示された。

論文審査の要旨

成熟ブタの膵臓から自己消化法を用いて膵内分泌細胞を分離し、腸管由来のペプチド GLP-1 が機能と増殖に及ぼす影響について検討した。

インスリンの基礎分泌は培養開始時と比較し、15日目で対照の80.3%に比しGLP-1群では91.3%の低下に止まった。高濃度糖負荷ではGLP-1群では0.62から1.84、KCl負荷では1.06へと反応性の増大傾向を認めた。BrdU染色陽性の膵内分泌細胞は、15日目で対照群の6.45に対し9.18 ($p < 0.05$)と12日目以降で有意に細胞分裂の促進を認めた。さらにGLP-1群でPDX-1、インスリンのmRNAがそれぞれ1.4、1.3倍の増加を認めた。

GLP-1がインスリンの基礎分泌低下を抑制することで機能維持に働き、細胞増殖作用とインスリン遺伝子や転写因子PDX-1の発現促進作用を有する可能性が示された。

GLP-1を膵内分泌細胞の異種移植に利用しうる可能性を示した臨床的に価値ある論文である。