

膵β細胞の老化は2型糖尿病病態の更なる悪化の誘因となる

曾 根 英 行

【背景・目的】 糖尿病の95%を占める2型糖尿病は代表的な多因子疾患であり、複数の遺伝素因や環境要因により発症する。環境要因の中でも、食習慣、特に高脂肪食摂取や過食に伴う肥満は、末梢組織でのインスリン抵抗性を惹起し、2型糖尿病の特徴である高血糖、高インスリン血症を誘導する。膵臓では、膵β細胞（インスリン分泌細胞）の機能が保持されている限りはインスリンの代償性過分泌とそれに伴う膵β細胞の活発な増殖が観察される。しかし、こうした細胞の代償的オーバーワークと急速な細胞増殖は、膵β細胞の老化・疲弊への進行を加速させ、糖尿病病態を悪化させることが予想される。本研究では、高脂肪食誘導糖尿病マウスを作成し、病態進行に伴う膵β細胞の増殖と疲弊について検討を行った。

【実験方法】 実験動物にはC57BL/6jマウス、雄、6週齢を用い、40%脂肪食で12ヶ月間飼育（HF群）した。対照群には、AIN-93 diet（4%脂肪食）を自由摂食させた。糖尿病病態の診断のために一定期間ごとに糖負荷試験を行い、各血漿成分を測定した。血漿グルコース濃度および血漿インスリン濃度の経時変化を判断基準として病態の進行を診断し、実験飼育4ヶ月目と12ヶ月目に解剖を行った。コラゲナーゼ法により膵ランゲルハンス島を単離し、インスリン分泌能試験およびランゲルハンス島細胞の遺伝子変異の測定を行った。膵β細胞の増殖および老化の測定は、膵臓の組織切片を用いた免疫染色法および化学染色法により、それぞれのマーカー物質（増殖；Ki-67、老化；p38、β-galactosidase）を検出して行った。

【結果・考察】 HF群では、実験飼育2ヶ月目以降、空腹時血糖値の上昇が認められ、糖負荷試験による診断でも顕著な耐糖能異常が観察された。実験飼育4ヶ月目には、空腹時血糖値、血漿インスリン値は、それぞれ $243 \pm 9.4\text{mg/dl}$ 、 $1.20 \pm 0.12\text{ng/ml}$ と対照群（ $130 \pm 6.5\text{mg/dl}$ 、 $0.23 \pm 0.06\text{ng/ml}$ ）のおよそ1.8倍、5倍にまで上昇し、高血糖、高インスリン血症が認められた。単離ランゲルハ

ンス島を用いたインスリン分泌能試験においても、HF群のグルコース応答性インスリン分泌（ 16.7mM glucose ）は対照群のおよそ2.1倍を示し、高濃度グルコースに対するインスリンの代償性過分泌が観察された。膵β細胞でのKi-67タンパクは対照群に対し2.2倍検出され、過剰なインスリン供給を維持するための活発な細胞増殖が確認された。しかし、実験飼育12ヶ月目、HF群では依然として高血糖（ $204 \pm 11.1\text{mg/dl}$ ）を示すものの血漿インスリン値（ $0.59 \pm 0.10\text{ng/ml}$ ）は低下し、糖尿病病態の悪化した個体が確認された。これらの膵β細胞でのKi-67タンパクは対照群に対しおよそ50%まで減少し、更に老化細胞の指標となるβ-galactosidaseは対照群の4.7倍検出され、細胞増殖能の低下と膵β細胞の老化が観察された。

以上の結果から、食事誘導性2型糖尿病では、膵β細胞は慢性的な高血糖に対応した急速な細胞増殖により老化・疲弊を早め、糖尿病病態の更なる悪化の誘因となることが示唆された。

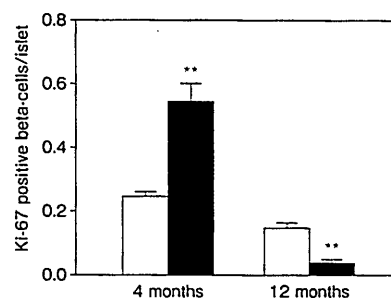


Fig. 1. Frequency of beta-cell proliferation evaluated by the number of Ki-67-positive beta-cells in the islets of C57BL/6J mice after 4 and 12 months of a control diet (open columns) and a high-fat diet (black columns). ** $p < 0.001$. * $p < 0.01$; as compared with the control group (n=5). HF, high-fat diet group.

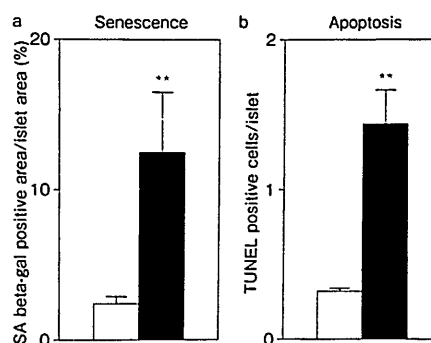


Fig. 2a, b. The percentage of senescent islet cells evaluated by SA beta-gal-positive area/islet area (a) and the frequency of apoptotic islet cells evaluated by the number of TUNEL-positive cells in the islets (b) of C57BL/6J mice after 12 months of a control diet (open columns) and a high-fat diet (black columns). ** $p < 0.01$; as compared with the control group (n=5). HF, high-fat diet group.

そね ひでゆき

〒950-8680 新潟市海老ヶ瀬471 県立新潟女子短期大学