氏　　　　名	増　田　　富
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲 第 1217 号
学位授与の日付	2020年3月8日
学位論文題名	Short-Term High-Starch, Low-Protein Diet Induces Reversible Increase in β-cell Mass Independent of Body Weight Gain in Mice 「マウスにおける短期間高スターチ低タンパク質食による体重増加を伴わない可逆性膵β細胞量増加」 Nutrients. 2019;11:1045
指導教授	鈴木敦詞
論文審査委員	主査　教授　下野洋平 副査　教授　大宮直木 教授　長崎　弘

論文内容の要旨

【緒言】

脂肪や糖質の過剰摂取により肥満や高インスリン血症が誘導される。またげっ歯類では、高脂肪食を摂取した際に膵β細胞量が増加することが報告されている。我々はこれまでマウスに22週間高スターチ(最終産物がグルコース)食を与えると、膵β細胞量及び膵島数が増加することを明らかにしてきた。しかし、これらの膵島の変化が体重増加や高インスリン血症に起因するかどうかは定かではない。

【目的】

マウスを用い短期間の高スターチ食(ST)負荷による膵島の形態学的変化を検討する。

【方法】

C57BL/6Jマウスに以下の3条件で餌負荷を行った。(1)通常食(NC)(糖質 58%, タンパク質 29%, 脂質 13%)またはST(糖質 74%, タンパク質 13%, 脂質 13%)を3週間負荷した2群比較 (2)NCまたはSTを5週間負荷した2群比較 (3)①NC7週間②ST7週間③ST5週間負荷した後2週間NC負荷(SN)した3群比較。各実験で体重、血糖値、血漿インスリン値の測定、膵島の形態解析を行い、実験(2)ではそれらに加えて遺伝子解析を行った。また、実験(3)ではインスリン負荷試験(ITT)や腹腔内ブドウ糖負荷試験(IPGTT)を行った。

【結果】

3週間の餌負荷ではNC群とST群で膵島数や膵β細胞量の差は見られなかった。5週間の餌負荷では血糖値や体重は変化が見られなかったが、ST群でNC群と比較して血漿インスリン値は高く、膵島数や膵β細胞量は増加した。ST群の膵島ではNC群と比較してcyclinA2、Irs2 mRNA発現が有意に増加した。7週間の餌負荷では、3群間で血糖値や体重の差は見られなかったが、ST群でNC群やSN群に比して血漿インスリン値は高く、膵島数や膵β細胞量は増加した。一方、NC群とSN群ではこれらの差は見られなかった。ITTでは、ST群とSN群でNC群に比してインスリン感受性の改善が見られた。IPGTTでは、耐糖能と負荷15分後の血漿インスリン値に3群間で有意差はなかった。

【考察】

ST群ではNC群と比較して、体重増加ならびにインスリン感受性悪化の前から膵島数増加および膵β細胞量増加がみられた。げっ歯類では20%グルコースを頸静脈的に48時間持続投与すると膵島数が増加することが報告されている。スターチの最終産物がグルコースであることからST負荷にて膵島数の増加が起きるのではないかと考え、ST負荷の膵島遺伝子発現解析を行った。CyclinD2はインスリン抵抗性が生じる際に膵島での発現が上昇し膵β細胞量の増加に寄与することが報告されており、以前我々も22週間のST負荷による膵β細胞量や膵島数の増加にcyclinD2 mRNA発現上昇が関与することを明らかにしている。一方、今回の5週間のST負荷では、膵β細胞量や膵島数の増加にcyclinA2 mRNA発現上昇が関与することが明らかとなった。したがってST負荷により膵島や膵β細胞量が増加する機序は、肥満やインスリン抵抗性が生じる前後で異なる可能性が示唆された。一方、膵島数と膵β細胞量が増加するST負荷食を、5週目からNCに戻したところ、2週間で膵島数や膵β細胞量はNC群と同等になった。この機序に関しては、膵β細胞増殖抑制、アポトーシス亢進、脱分化などが考えられ、今後検討すべき課題である。

【結論】

高スターチ食は体重増加やインスリン抵抗性が出現する前に、膵島数と膵β細胞量の増加を誘導した。5週間の間に生じた膵島数と膵β細胞量の増加は可逆的で、その後2週間通常食へ変更することにより、コントロール群と同様になることが示された。

論文審査結果の要旨

マウスでは長期(22週間程度)の糖質や脂質の過剰摂取で膵β細胞数および膵島の数が増加する。しかし、それがカロリー過剰摂取の直接的影響なのか、体重増加や高インスリン血症などによる間接的影響なのかは依然未解明である。本研究では高スターチ食負荷マウスを早期に解析することで、カロリー過剰摂取による直接的影響の評価を試みた。短期間(３－７週)の過剰摂取では体重増加や血糖値の上昇は認めなかったが、膵β細胞数および膵島の数は有意に増加した。一方、５週間の高スターチ食負荷の後に２週間通常食に戻した場合、膵β細胞数および膵島の数は元のレベルまで減少した。ITT(インスリン負荷試験)では、５週間の高スターチ食負荷群、およびその後２週間通常食に戻した群ともにインスリン感受性の改善を認めた。実験結果を総合して、糖質や脂質の短期間過剰摂取による膵β細胞数増加作用を耐糖能改善法として臨床応用する可能性について質問がされた。これに対し、通常食に戻した場合比較的早期に膵β細胞数および膵島の数が減少する点についてさらに検討が必要と説明された。また、膵β細胞数および膵島の数が増加する機序に関しては、アポトーシス減少や細胞肥大、膵島の幹細胞機能亢進などが関与する可能性を含めた考察があった。

本研究は糖代謝異常に関係する膵内分泌機能の理解に貢献するものと評価され、学位論文として十分な質を持つものと評価された。