

## 26PB-am186S

高濃度グルコース暴露にラット膵β細胞株 INS-1E 細胞障害メカニズムに関する検討

○秋山 咲絵<sup>1</sup>, 加地 弘明<sup>1</sup>, 藤江 郁<sup>1</sup>, 松山 祐<sup>1</sup>, 山足 拡美<sup>1</sup>, 守谷 智恵<sup>1</sup>, 坪井 誠二<sup>1</sup>, 小野 浩重<sup>1</sup> (就実大薬)

【目的】高濃度グルコース (Glc) の膵β細胞への長期暴露は、インスリン産生能および分泌能の低下を惹起するとともに、細胞数の減少を招く。これまでに、高濃度の Glc がβ細胞内の活性酸素種 (ROS) 産生を増加させること、インスリン産生にかかわる転写因子の一つである PDX-1 の発現量および核内への移行量が低下すること、JNK の活性化を介したアポトーシス誘導機構が存在することなどが報告されているが、詳細な細胞障害メカニズムについては不明な点が多い。そこで今回、高濃度 Glc の暴露が膵 B 細胞へ及ぼす影響について、細胞内分子機構を解明することを目的に検討を行ったので報告する。

【方法】ラット膵β細胞株である INS-1E を用い、Glc 含有濃度を 0~50 mM の範囲に設定した培地で培養後、生細胞数、細胞障害活性、培養上清及び細胞内インスリン量をそれぞれ測定した。細胞内酸化ストレスの程度は蛍光プローブを用いて測定した。細胞中のインスリン分泌顆粒および PDX-1 の細胞内分布は、各抗体を用いた蛍光染色により観察した。また、NADPH オキシダーゼおよび PDX-1 発現量はウエスタンブロッティング法により測定した。

【結果・考察】INS-1E 細胞は 30 mM 以上の Glc 濃度において、細胞数およびインスリン産生能が減少しており、細胞障害も生じていた。これらの結果より、本細胞においても糖毒性が認められることが明らかとなった。また、高濃度の Glc 添加により ROS 産生細胞数の増加がみられたため、本毒性に ROS の関与が示唆された。さらに、PDX-1 の細胞内分布を観察したところ、高濃度 Glc により核内への移行の減少が認められた。現在 ROS 産生および PDX-1 の核内移行減少にかかわるシグナル伝達機構について、各種阻害剤を用いた検討を行っている。