

# Metabolic Endotoxemia-Activated Macrophages Promote Pancreatic $\beta$ Cell Death via IFN $\beta$ -Xaf1 Pathway

鶴田, 満大

<https://doi.org/10.15017/1931832>

---

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (歯学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏 名 : 鶴田 満大

論 文 名 : Metabolic Endotoxemia-Activated Macrophages Promote Pancreatic  $\beta$  Cell Death via IFN $\beta$ -Xaf1 Pathway (膵島に浸潤した活性化マクロファージは IFN $\beta$ -Xaf1 経路を介した膵 $\beta$ 細胞のアポトーシスを促進する)

区 分 : 甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

肥満状態において、腸管や慢性炎症由来 LPS によって活性化されたマクロファージが脂肪組織に浸潤することでアディポカインの発現を促進し、結果的に組織内で高産生される TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ などのサイトカインがインスリン抵抗性を惹起し、耐糖能に影響を及ぼすことが示唆されている。膵臓のランゲルハンス島は主としてインスリンを分泌する $\beta$ 細胞、グルカゴンを産生する $\alpha$ 細胞などの細胞で構成されている。2型糖尿病患者では、脂肪組織に加え膵島においてもマクロファージ等の炎症性細胞の浸潤が見られるが、炎症性細胞が膵島機能に及ぼす影響や膵 $\beta$ 細胞減少の詳細なメカニズムは明らかでない。本研究では、膵島組織に浸潤したマクロファージが膵 $\alpha$ 細胞および膵 $\beta$ 細胞に作用することで膵島の機能異常を惹起し、糖尿病の病態を増悪させるとの仮説を立て検証した。マウス膵 $\alpha$ 細胞株 $\alpha$ TC1、膵 $\beta$ 細胞株 $\beta$ TC6をそれぞれマウスマクロファージ RAW264.7 と共培養し、これらの系に *E.coli* LPS を添加した際の $\alpha$ TC1 および $\beta$ TC6 における発現変動遺伝子を DNA マイクロアレイ法にて網羅的に解析した。その結果、共培養条件下では $\alpha$ TC1、 $\beta$ TC6 とも LPS 刺激による Type1 インターフェロン (IFN) 誘導遺伝子群の有意な発現増大をみとめた。また、 $\alpha$ TC1、 $\beta$ TC6 ともに共培養系において LPS 刺激により MCP-1 産生量が増大した。DNA マイクロアレイ法にて抽出した各遺伝子の発現をリアルタイム PCR 法で確認した結果、DNA マイクロアレイ法による解析結果と同様の傾向を示し、 $\beta$ 細胞では $\alpha$ 細胞に比べ LPS 刺激による IFN 関連遺伝子群の発現がより顕著に亢進した。これらの遺伝子の中から、 $\beta$ TC6 のみにおいて有意な発現の亢進をみとめた、アポトーシス誘導に関与する XIAP associated factor 1 (Xaf1) 遺伝子に着目し、膵 $\beta$ 細胞のアポトーシスに及ぼす影響について、ウェスタンブロット法、ELISA 法、TUNEL 法を用いて検討した。LPS 刺激により RAW264.7 からの IFN $\beta$ 産生が亢進し、LPS で刺激した RAW264.7 の培養上清を $\beta$ TC6 に添加した際にも $\beta$ TC6 における Xaf1 タンパクの発現が有意に増大した。また、IFN $\beta$ 添加により $\beta$ TC6 における活性型 Caspase3 の発現が亢進し、TUNEL 染色法では IFN $\beta$ 刺激による TUNEL 陽性細胞率の顕著な増大をみとめた。さらに、siRNA を用いた $\beta$ TC6 における Xaf1、ならびにインターフェロン受容体である IFNAR1、IFNAR2 の発現抑制によって IFN $\beta$ による TUNEL 陽性細胞率の増大は有意に抑制された。これらの結果から、膵島に浸潤した活性化マクロファージが IFN $\beta$ を産生することで、 $\beta$ 細胞における Xaf1 発現を亢進させアポトーシスを誘導すること、IFN $\beta$ シグナル伝達の抑制によって Xaf1 発現が減弱しアポトーシス誘導が抑制されることが示された。以上から、歯周炎症や metabolic endotoxemia によって活性化したマクロファージは膵 $\beta$ 細胞における Xaf1 発現の亢進を介して $\beta$ 細胞のアポトーシスを誘導、糖尿病の病態増悪に寄与している可能性が示唆された。