

Metabolic Endotoxemia-Activated Macrophages Promote Pancreatic β Cell Death via IFN β -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 β Cell Death via IFN β -Xaf1 Pathway (膵島に浸潤した活性化マクロファージは IFN β -Xaf1 経路を介した膵 β 細胞のアポトーシスを促進する)		
論文調査委員	主 査	九州大学	教授 山下 喜久
	副 査	九州大学	教授 重村 憲徳
	副 査	九州大学	准教授 山座 孝義

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、膵島組織にマクロファージが浸潤し、膵 α 細胞および膵 β 細胞に作用することで膵島の機能異常を惹起し、糖尿病を増悪させるとの仮説を検証している。マウス膵 α 細胞株 α TC1、膵 β 細胞株 β 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 α TC1および β TC6の遺伝子発現変動をDNAマイクロアレイ法で解析した結果、 α TC1、 β TC6ともLPS刺激によってType 1インターフェロン (IFN) 誘導遺伝子群の有意な発現増大を認め、さらにMCP-1産生量も増大することが示されている。各遺伝子の発現増大はリアルタイムPCR法で確認されている。これらの遺伝子群の中でも、 β TC6のみにおいて有意な発現の亢進を認めたアポトーシス誘導に関与するXIAP associated factor 1 (Xaf1) 遺伝子に着目してさらに検討したところ、LPSで刺激したRAW264.7の培養上清を β TC6に添加した際にもXaf1タンパクの発現が有意に増大しており、LPS刺激によりRAW264.7からのIFN β 産生が亢進していた。また、IFN β 添加により β TC6における活性型Caspase3の発現が亢進し、TUNEL染色法ではIFN β 刺激によるTUNEL陽性細胞率の顕著な増大を認めた。さらに、 β 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の発現をsiRNAで抑制するとIFN β 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産生したIFN β が、膵 β 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が示された。これらの結果から、歯周炎症等によるmetabolic endotoxemiaによって活性化されたマクロファージは膵 β 細胞におけるXaf1発現の亢進を介して β 細胞のアポトーシスを誘導することで糖尿病の病態増悪に寄与している可能性が示唆されることから、博士(歯学)の授与に値すると考えられた。