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	Macroph	Macrophages Promote	
	Pancreatic & Cell Death via IFN&-Xaf1 Pathway				
	(膵島に浸潤した活性化マクロファージは IFNβ-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	
	副查	九州大学	教授 重村	憲徳	
	副查	九州大学		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αTC1, 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。