

# XAF1 overexpression exacerbates diabetes by promoting pancreatic $\beta$ -cell apoptosis

西村, 優輝

<https://hdl.handle.net/2324/6758953>

---

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (歯学), 課程博士  
バージョン :

権利関係 : (c) The Author(s) 2022. Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏 名 : 西村 優輝

論 文 名 : XAF1 overexpression exacerbates diabetes by promoting pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis

(XAF1 の過剰発現は膵  $\beta$  細胞のアポトーシスを促進させることで糖尿病を悪化させる)

区 分 : 甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

2型糖尿病患者の膵島ではマクロファージ等の炎症性細胞浸潤が観察されているものの、浸潤炎症細胞が膵島機能や膵 $\beta$ 細胞量へ及ぼす影響は明らかでない。先行研究で、マクロファージがグラム陰性菌由来内毒素誘導性にIFN $\beta$ を産生し、IFN $\beta$ 刺激を受けた膵 $\beta$ 細胞ではアポトーシス誘導因子X-linked inhibitor of apoptosis-associated factor 1 (XAF1) の発現亢進により、細胞死が誘導されることが示唆された。一方で、軽微な炎症を生体に惹起するとされる肥満状態で、XAF1が膵島機能や膵 $\beta$ 細胞量に及ぼす影響は明らかでない。そこで本研究では、XAF1が膵島機能、膵 $\beta$ 細胞量に及ぼす影響を解析するために、膵 $\beta$ 細胞選択的XAF1過剰発現 (*Xaf1* Tg) マウスを作製し、野生型 (WT) および*Xaf1* Tgマウスに通常食、40%高脂肪食 (HFD) または60%HFDを負荷し、肥満による影響を検討した。

RAW264.7マクロファージ細胞株をパルミチン酸で刺激するとIFN $\beta$ 遺伝子発現およびIFN $\beta$ 分泌が有意に亢進した。60%高脂肪食を10週間負荷した野生型マウスでは、通常食負荷に比べ、膵臓組織におけるマクロファージ浸潤が亢進しXAF1発現が増大したことから、*in vitro*、*in vivo* の両者の系で肥満によりXAF1発現が亢進する可能性が示された。40%、60%高脂肪食負荷において、*Xaf1* Tgマウスでは野生型マウスに比べ、有意な耐糖能低下を示した。60%高脂肪食負荷*Xaf1* Tgマウスでは、他の群に比べ、膵 $\beta$ 細胞における顕著なCleaved caspase3発現の亢進およびTUNEL陽性領域の増大がみられ、グルコース応答性インスリン分泌の有意な減弱をみとめた。

本研究結果から、高脂肪食誘導性にマクロファージからのIFN $\beta$ 産生が亢進することで、膵 $\beta$ 細胞におけるXAF1発現が増大するとともに膵 $\beta$ 細胞のアポトーシスが誘導され、結果的にインスリン分泌の減弱を引き起こすことが明らかになった。すなわち、肥満状態でのマクロファージの活性化を引き起こす軽微な炎症は、脂肪組織炎症を介したインスリン感受性の低下に加え、XAF1発現を介した膵 $\beta$ 細胞のアポトーシス促進による $\beta$ 細胞機能障害をもたらすことで糖尿病の病態の増悪に関与することが示唆された。本研究は、高脂肪食誘導性の膵 $\beta$ 細胞XAF1発現と膵 $\beta$ 細胞量減少の関連性を初めて示すものであり、その成果は糖尿病における膵 $\beta$ 細胞量減少の新たな機序解明の一助となるものである。