

XAF1 overexpression exacerbates diabetes by promoting pancreatic β -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 β -cell apoptosis (XAF1 の過剰発現は膵 β 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)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	重村 憲徳
	副 査	九州大学	教授	自見 英治郎
	副 査	九州大学	教授	清島 保

論 文 審 査 の 結 果 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細胞浸潤が観察されているものの、浸潤炎症細胞が膵島や膵 β 細胞の機能へ及ぼす影響は明らかでない。そこで本研究では、炎症時にマクロファージから産生される IFN β により誘導されるアポトーシス誘導因子 X-linked inhibitor of apoptosis-associated factor 1 (XAF1) に着目し、その膵島機能と膵 β 細胞の生存に及ぼす影響を解析するために、膵 β 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、無刺激群と比較して Ifn β 遺伝子発現および IFN β 分泌が有意に亢進した。60%HFD 負荷 WT マウスでも血清中の IFN β 濃度と膵島中の Ifn β 遺伝子発現量が有意に増大した。Xaf1 Tg マウス膵島では、XAF1 発現が増大し、HFD 負荷で XAF1 発現がさらに亢進した。HFD 負荷 Xaf1 Tg マウス膵島では、HFD 負荷 WT マウスと比較して、XAF1 発現の増加、TUNEL 及び Cleaved caspase3 陽性面積の増大、耐糖能及び糖負荷後の血中インスリン濃度の低下、そして膵島インスリン分泌量の有意な減少が認められた。

以上の結果から、高脂肪食誘導性にマクロファージの IFN β 産生が亢進することで膵 β 細胞における XAF1 発現が増大し、膵 β 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が引き起こされることが示された。さらに、肥満に代表される軽微な慢性炎症は、短期的には脂肪組織炎症の増悪を介してインスリン感受性の低下をもたらすが、長期的視点に立つと膵島機能にも影響を及ぼす可能性が示唆された。本研究は、高脂肪食誘導性の膵 β 細胞 XAF1 発現と膵 β 細胞数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 β 細胞数減少の新たな機序解明の一助となるものである。

これらの知見には新規性があり、博士 (歯学) の学位授与に値する。