

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
学籍番号	14D737	氏名	佐藤 誠祐
論文題目	Effect of TNF- α on the expression of ABCA1 in pancreatic β -cells		

(論文要旨)

ABCA1(ATP-binding cassette transporter A1)は分子量254kDの細胞膜に存在するタンパク質であり、アポリポタンパク質を介した細胞内の脂質流出経路に関わる重要な調節因子である。膵臓 β 細胞におけるABCA1は、コレステロールの恒常性のみならずインスリンの分泌にも影響を及ぼす。TNF(Tumor necrosis factor)- α は、細胞の増殖や分化およびアポトーシスを含む様々な事象を誘発するサイトカインの一種である。TNF- α の糖代謝への影響としてはインスリン抵抗性を惹起することはこれまでに多くの報告がされており周知の事実となっているが、インスリン分泌に対する影響に関しては報告が少なかった。また、TNF- α とABCA1の関与に着目してインスリン分泌について調べた研究はこれまでのところみられていない。

本研究では、ラット膵島およびラットインスリノーマ由来 β 細胞株であるINS-1細胞を用いて、ABCA1発現とインスリン分泌に対するTNF- α の役割について調べた。膵島、INS-1細胞をTNF- α にて処理したところ、ABCA1のタンパク質レベルは減少し、INS-1細胞ではTNF- α に対して濃度依存的、かつ時間依存的にABCA1タンパク質レベルの減少がみられた。リアルタイムPCR(polymerase chain reaction)法でもABCA1のmRNA発現が有意に減少することが確認された。

INS-1細胞のABCA1プロモーター活性はTNF- α により抑制され、この効果はp38 MAPK(mitogen-activated protein kinase) γ 阻害薬であるBIRB796によってキャンセルされたが、p38 MAPK α ・ β 阻害薬SB203580またはPI3K(Phosphoinositide 3-kinase)阻害薬LY-294002ではキャンセルされなかった。p38MAPK γ を活性化させるとABCA1のプロモーター活性は抑制されたが、p38-MAPK α 、 β の活性化ではプロモーター活性の抑制がみられなかった。p38-MAPK γ のドミナントネガティブ変異体はTNF- α で処理してもABCA1のプロモーター活性抑制が見られなかった。INS-1細胞ではTNF- α 処理により細胞内コレステロールエステル含量の増加がみられ、BIRB796はその効果を阻害した。BIRB796は、INS-1細胞におけるTNF- α による細胞内インスリン含量の低下またはABCA1タンパク質レベル低下作用をキャンセルさせた。INS-1細胞とラットの膵島に対してTNF- α を処理すると、

インスリン分泌とグルコース応答性のインスリン分泌両者ともに抑制された。これらのことから、TNF- α は、膵島およびINS-1細胞に対してp38MAPK γ の細胞内情報伝達経路を介してABCA1の発現を抑制することで細胞内コレステロールの蓄積を引き起こし、最終的にインスリン分泌も低下させている可能性が高いと考えられる。

掲 載 誌 名	Journal of Molecular Endocrinology 平成30年8月online published		
(公表予定) 掲 載 年 月	2018年8月	出版社(等)名	Bioscientifica Ltd
Peer Review		有	

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。