

学位論文審査の結果の要旨

平成30年11月6日

審査委員	主査	平野 勝也 (平野)		
	副主査	中村 隆範 (中村)		
	副主査	西山 成 (西山)		
願出者	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			
学位論文の審査結果	(合格)	不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	

[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ンノーマ由来 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。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成30年11月6日に行われた。

本研究はTNF- α が膵のABCA1発現を低下させることでインスリン分泌を低下させることを明らかにしたもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果はインスリン分泌に関する影響について新たな知見であるとともに、今後の糖尿病治療に関しても影響を与える可能性を含み学術的価値は高いと考えられる。委員会の合議により本論文は博士(医学)の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

- ・ TNF- α のABCG1やスカベンジャー受容体に対する影響について
 - ・ ABCA1は合成から分解までが非常に早い蛋白だが、TNF- α の影響は合成、分解のどちらに関与しているか
 - ・ TNF- α の産生は脂肪細胞が主たるものであるが、血中濃度はどうなっているか
 - ・ ABCA1と中性脂肪の関連について
 - ・ 膵臓にマクロファージの浸潤はみられるか
 - ・ TNF- α 抗体は臨床的に糖尿病の改善がみられるか
 - ・ 敗血症ではTNF- α が非常に高くなるが、この場合に糖尿病が誘発されることはあるのか
 - ・ p38MAPKのサブタイプは転写調節のレベルで分化しているのか
 - ・ TNF- α の細胞内情報伝達においてp38MAPKの前と以降ではどのような経路が関与しているか
 - ・ 抗TNF- α 抗体を投与するとすれば、どのような病態への投与が効果的か
 - ・ 膵に影響するTNF- α はどこ由来か
 - ・ 脂肪毒性が関与するのは細胞内情報伝達経路のどこなのか
- などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれに対しても明確に返答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

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

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。