

氏名	えんどう あきら 遠藤 彰
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成31年3月27日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	膵B細胞がその特性を失うことによって起こるアポトーシスシグナルの活性化とマクロファージの遊走は出産後の膵B細胞量減少に寄与する
論文審査委員	主査 教授 片桐 秀樹 教授 堀内 久徳 教授 菅原 明

論文内容要旨

増加する患者数により、糖尿病は主要な健康問題として関心を集めているが、糖尿病の発症要因として1型糖尿病、2型糖尿病の両方でインスリンを産生する膵B細胞量の減少が挙げられる。膵B細胞量はダイナミックに変化する全身のインスリン需要に事細やかに対応できるよう精緻にコントロールされていることが想定される。しかし生理的状況下、特に膵B細胞量減少時の制御メカニズムについては不明な点が多い。

周産期において膵B細胞量はダイナミックに変化するとされている。妊娠中増加する胎盤ホルモンなどの直接作用により、短期間のうちに膵B細胞量は増加するが、出産後その量は急激に減少し元の量まで戻ることが知られている。しかし出産後の膵B細胞量減少においてそれを制御するメカニズムの詳細は知られておらず、本研究ではその妊娠出産モデルを用い膵B細胞量減少メカニズムの解析を行った。

まず、細胞死を始めとした細胞量減少につながる事象を検討した。細胞死の主要因としてアポトーシスがあり、2型糖尿病モデル動物などで膵B細胞がその特性を失う脱分化や分化転換、さらには膵管結紮モデル動物で上皮間葉転換が膵B細胞量減少に寄与しているとの報告があり、これらの事象と出産後の膵B細胞量減少との関連性を検討した。出産後まず膵島内においてcaspase-3に代表されるアポトーシスシグナルが活性化していることを見出し、さらに、細胞系譜追跡実験から膵B細胞量減少には膵B細胞の脱分化、分化転換や上皮間葉転換が主たる要因として関与していないことを明らかとした。このためアポトーシスが出産後の膵B細胞量減少に主に関わっているとした。

次に、膵B細胞量を減少させるシグナルを検証するため、膵B細胞の特性や機能を維持させる転写因子の解析を行った。そうしたところ、出産後に膵B細胞量が減少する過程で、膵B細胞の特性や機能維持に関わる転写因子Nkx6.1の発現量が減少していた。また、マウス膵B細胞株を用いた実験においてNkx6.1をノックダウンさせるとアポトーシスシグナルが活性化されたため、Nkx6.1の発現量低下が出産後の膵B細胞のアポトーシスに関わっていることが示唆された。

また膵B細胞量減少とマクロファージの関連性が近年報告されており、出産後の膵B細胞量減少にマクロファージが関わっていると仮定し解析を行った。出産後の膵島を検討したところ、マクロファージが集積していること、さらに、その集積するマクロファージはM1タイプであることが明らかとなった。マウス膵B細胞株とマクロファージ株との共培養実験において膵B細胞株のNkx6.1をノックダウンさせると、マクロファージの遊走が亢進していた。さらに、Nkx6.1

(書式12)

をノックダウンさせた脾 B 細胞株ではケモカイン CX3CL1 の発現が亢進していた。これらより出産後脾 B 細胞において Nkx6.1 の発現量が低下し、ケモカインの発現亢進を介して自らの細胞周囲にマクロファージを遊走させることが示唆された。

以上より、本研究において出産後の脾 B 細胞では Nkx6.1 の発現低下を契機にアポトーシスシグナルとマクロファージの遊走という 2 つの複合的な経路が機能し始めることを発見した。脾 B 細胞除去という目的のために、自らの細胞内のみならず他の細胞へも働きかけるといふ、緻密でかつ組織包括的な制御メカニズムが存在することが明らかとなった。脾 B 細胞において、Nkx6.1 のような単一の転写因子によりアポトーシスとマクロファージ遊走が誘導されること、それ加えて転写因子 Nkx6.1 の低下がこのような作用をもつことは新しい視点である。本研究は脾 B 細胞に着目したものであるが、明らかとなったメカニズムは、組織や臓器の量を制御する普遍的なメカニズムにも迫る可能性をもったものであると考えられる。

審査結果の要旨

博士論文題目 膵β細胞がその特性を失うことによって起こるアポトーシスシグナルの活性化とマクロファージの遊走は出産後の膵β細胞量減少に寄与する

所属専攻・分野名 医科学専攻 糖尿病代謝内科学分野

学籍番号 B5MD5022 氏名 遠藤 彰

周産期において膵β細胞量はダイナミックに変化する。妊娠中短期間のうちに膵β細胞量は増加するが、出産後その量は急激に減少し元の量まで低下するとされる。しかし、出産後の膵β細胞量減少においてそれを制御するメカニズムの詳細は知られておらず、本研究ではその妊娠出産モデルを用い膵β細胞量減少メカニズムの解析を行った。

まず、細胞死を始めとした細胞量減少につながる事象を検討した。細胞死の主要因としてアポトーシスが知られているが、出産後まず膵島内において caspase-3 に代表されるアポトーシスシグナルが活性化していることを見出し、さらに、細胞系譜追跡実験から膵β細胞量減少には膵β細胞の脱分化、分化転換や上皮間葉転換が主たる要因として関与していないことを明らかとした。このためアポトーシスが出産後の膵β細胞量減少に主に関わっているとした。

次に、膵β細胞量を減少させるシグナルを検証するため、膵β細胞の特性や機能を維持させる転写因子の解析を行った。そうしたところ、出産後に膵β細胞量が減少する過程で、膵β細胞の特性や機能維持に関わる転写因子 Nkx6.1 の発現量が減少していた。また、マウス膵β細胞株を用いた実験において Nkx6.1 をノックダウンさせるとアポトーシスシグナルが活性化されたため、Nkx6.1 の発現量低下が出産後の膵β細胞のアポトーシスに関わっていることが示唆された。

また出産後の膵島において、マクロファージが集積していること、さらに、その集積するマクロファージは M1 タイプであることが明らかとなった。マウス膵β細胞株とマクロファージ株との共培養実験において膵β細胞株の Nkx6.1 をノックダウンさせると、マクロファージの遊走が亢進していた。さらに、Nkx6.1 をノックダウンさせた膵β細胞株ではケモカイン CX3CL1 の発現が亢進していた。これらより出産後膵β細胞において Nkx6.1 の発現量が低下し、ケモカインの発現亢進を介して自らの細胞周囲にマクロファージを遊走させることが示唆された。

以上より、本研究において出産後の膵β細胞では Nkx6.1 の発現低下を契機にアポトーシスシグナルとマクロファージの遊走という2つの複合的な経路が機能し始めることを発見した。膵β細胞除去という目的のために、自らの細胞内のみならず他の細胞へも働きかけるといふ、緻密でかつ組織包括的な制御メカニズムが存在することが明らかとなった。膵β細胞において、Nkx6.1 のような単一の転写因子によりアポトーシスとマクロファージ遊走が誘導されること、それ加えて転写因子 Nkx6.1 の低下がこのような作用をもつことは新しい視点であり、学位には十分な研究成果であると考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。