

学位論文抄録

Mineralocorticoid Receptor May Regulate Glucose Homeostasis through the Induction of Interleukin-6 and Glucagon-Like peptide-1 in Pancreatic Islets

(膵島の鉱質コルチコイド受容体は IL-6 および GLP-1 を介して糖代謝を制御する)

後藤 理英子

指導教員

荒木 栄一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻代謝内科学

Abstract of the Thesis

Background and Purpose: Because the renin-angiotensin-aldosterone system influences glucose homeostasis, the mineralocorticoid receptor (MR) signal in pancreatic islets may regulate insulin response upon glucose load. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) production is stimulated by interleukin-6 (IL-6) in pancreatic α -cells.

Methods: To determine how glucose homeostasis is regulated by interactions of MR, IL-6 and GLP-1 in islets, I performed glucose tolerance and histological analysis of islets in primary aldosteronism (PA) model rodents and conducted in vitro experiments using α -cell lines. I measured active GLP-1 concentration in PA patients before and after administration of MR antagonist eplerenone.

Results: In PA model rodents, aldosterone decreased insulin-secretion and the islet/pancreas area ratio, and eplerenone added on aldosterone (E+A) restored those with induction of IL-6 in α -cells. In α -cells treated with E+A, IL-6 and GLP-1 concentrations were increased and anti-apoptotic signals were enhanced. The E+A-treatment also significantly increased MR and IL-6 mRNA, and these upregulations were blunted by MR silencing using siRNA. Transcriptional activation of the IL-6 gene promoter by E+A-treatment required an intact MR binding element in the promoter. Active GLP-1 concentration was significantly increased in PA patients after eplerenone treatment.

Conclusions: MR signal in α -cells may stimulate IL-6 production and increase GLP-1 secretion. Further studies may lead to the elucidation of novel diabetes mechanisms and to the development of therapeutic strategies.

学位論文抄録

【背景と目的】レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系は糖代謝に影響を及ぼすことが報告されている。また、膵 α 細胞からの Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)の分泌は Interleukin-6 (IL-6)刺激により増加する。本研究では膵島の鉱質コルチコイド受容体を介したシグナルが膵 α 細胞における IL-6 と GLP-1 の分泌に寄与するか検討した。

【方法】アルドステロン過剰状態 (Aldosterone 群) および鉱質コルチコイド受容体拮抗薬エプレレノンの投与 (E+A 群) 下で、①ラットのインスリン分泌および膵組織学的変化、②膵 α 細胞株の鉱質コルチコイド受容体遺伝子と IL-6 遺伝子の発現量、培養上清の活性型 GLP-1 濃度の変化、③原発性アルドステロン症患者のエプレレノン投与前後における血中活性型 GLP-1 濃度の変化を検討した。

【結果】① (ラット) Aldosterone 群でインスリン分泌および膵島面積が減少、E+A 群では膵 α 細胞に IL-6 が発現し、インスリン分泌及び膵島面積が回復した。② (膵 α 細胞株) E+A 群で鉱質コルチコイド受容体遺伝子、IL-6 遺伝子の発現が増加、培養上清の GLP-1 濃度が増加した。Small interfering RNA による鉱質コルチコイド受容体遺伝子発現の抑制は、エプレレノン投与による IL-6 遺伝子発現増加を抑制した。エプレレノン投与による IL-6 遺伝子プロモーターの活性化にはプロモーター上の Mineralocorticoid receptor binding element (MRE)配列を必要とした。③原発性アルドステロン症患者へのエプレレノン投与により活性型 GLP-1 濃度が有意に増加した。

【考察】 膵 α 細胞の鉱質コルチコイド受容体は IL-6 プロモーターの MRE に結合して IL-6 の発現を誘導し、GLP-1 分泌を介して糖代謝に影響を及ぼすことが示唆された。

【結語】膵 α 細胞の鉱質コルチコイド受容体は IL-6、GLP-1 の分泌を誘導することが明らかになった。さらなる検討により新たな糖尿病の発症機序の解明および治療戦略の開発につながる可能性がある。