

後藤 理英子 氏の学位論文審査の要旨

論文題目：

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)

膵 α 細胞からの GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) の分泌は IL-6 (Interleukin-6) 刺激により増加する。また、IL-6 プロモーターの GRE (Glucocorticoid response element) にステロイド-GR (Glucocorticoid receptor) 複合体が結合すると IL-6 の遺伝子発現は抑制される。申請者は膵島の鉱質コルチコイド受容体 (MR, Mineralocorticoid receptor) 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。

申請者は、①アルドステロン過剰状態 (Aldosterone 群) および MR 拮抗薬エプレレノンの投与下 (E+A 群) におけるラットの膵組織学的変化、②膵 α 細胞株の Aldosterone 群および E+A 群における MR 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。①Aldosterone 群のラットの膵島面積は有意に縮小、E+A 群のラット膵 α 細胞で IL-6 が発現した。②E+A 群の膵 α 細胞に MR、PC1/3 mRNA が増加し、培養上清の IL-6 および活性型 GLP-1 分泌が増加した。ルシフェラーゼアッセイの結果、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 MRE 配列を必要とした。③原発性アルドステロン症患者の活性型 GLP-1 濃度はエプレレノン投与後有意に増加した。これらの結果より、膵 α 細胞の MR は IL-6 プロモーターの GRE に結合し IL-6 の発現を誘導、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。

審査の過程において 1) アルドステロン過剰状態における低カリウム血症やインスリン抵抗性が耐糖能異常に寄与するか、2) 腸管 L 細胞と膵 α 細胞から分泌される GLP-1 の相違点、3) MR シグナルがグルカゴン分泌に及ぼす影響、4) リガンドの非存在下で MR 活性化が可能か、5) アルドステロン-GR 複合体が IL-6 遺伝子発現に関与する可能性、6) 全身性 IL-6 と局所 IL-6 の相違点、7) 腫瘍由来の細胞が結果に及ぼす影響、8) アルドステロンによる膵島面積縮小の機序、9) 遺伝子発現と蛋白分泌の相違点、10) 膵 α - β 細胞間のパラクリン作用は可能か、などについて様々な質疑応答が交わされ、申請者からは概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究の結果は膵 α 細胞からの IL-6、GLP-1 の分泌における MR の役割を示したものであり、新たな糖尿病の発症機序の解明や治療戦略の可能性を示した点において学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長 病態生化学担当教授

山 島 和 也