

学位論文の内容の要旨

菊池 司 印

FoxO1 Gain of Function in the Pancreas Causes Glucose Intolerance, Polycystic Pancreas, and Islet Hypervascularization

(膵臓特異的 FoxO1 の過剰発現は耐糖能障害、膵嚢胞形成、ラ氏島内微小血管の過形成を引き起こす)

【背景と目的】

2型糖尿病の発症には末梢臓器におけるインスリン抵抗性と、膵β細胞の障害という2つの要因がある。しかしながら、最近の遺伝子改変動物を用いた研究から、β細胞の障害もまたβ細胞自身におけるインスリン抵抗性が原因と考えられるようになってきた。β細胞におけるインスリンシグナル経路ではIRS2/PI3kinase/Akt/FoxO1を介したものが重要である。インスリン受容体基質の一つであるIRS2の欠損マウスはβ細胞の減少と末梢臓器のインスリン抵抗性によって2型糖尿病を発症する。私が所属する研究室ではインスリンシグナル下流の転写因子FoxO1 (Forkhead box-containing protein, O-subfamily1)に着目した研究を行っており、前述したIRS2欠損マウスをFoxO1欠損マウスと交配すると、β細胞数の減少が回復し、糖尿病が改善するという結果を報告している。また、Pdx1はβ細胞の分化、増殖の調節に最も重要な転写因子であるが、FoxO1はPdx1プロモーターとの結合をFoxA2と競合することで、Pdx1遺伝子の転写を抑制することも明らかとなっている。以上のことからFoxO1は膵細胞の発生、分化、増殖に重要な役割を担っていると考えられた。そこで、本研究ではFoxO1の膵臓における役割をin vivoで検討するために膵特異的FoxO1トランスジェニックマウスを作製し、解析を行った。

【方法】

FoxO1はインスリンシグナル下流でAktによるリン酸化を受け、核外に移行して不活性型となるため、過剰発現による効果を期待し難い。そこで本研究では、Aktによるリン酸化部位のセリンとスレオニンアラニンとアスパラギン酸に置換したFoxO1変異体(FoxO1-ADA)をPdx1プロモーターの制御化に過剰発現する膵臓特異的恒常的活性型FoxO1トランスジェニックマウス(TGマウス)を作製した。TGマウスに対して血糖値測定、各種負荷試験、血中ホルモン濃度測

定、単離ラ氏島を用いた遺伝子解析、組織学的解析を行った。

【結果と考察】

TG マウスは雄の約 30%で糖尿病を発症した。また正常血糖のマウスも糖負荷試験では耐糖能障害を認め、高脂肪高シヨ糖食負荷によって有意な血糖値上昇を示した。一方でインスリン耐性試験では野生型マウスとの有意な差は見られなかった。組織学的解析の結果、TG マウスの膵臓では膵外分泌腺房細胞の顕著な減少が見られ、腺房細胞が脂肪細胞に置き換わっていた。また TG マウスのラ氏島では、 β 細胞の有意な減少と、 α 細胞の増加傾向が認められた。糖負荷時の血中インスリン濃度の上昇が TG マウスでは障害されていた。これらのことから、TG マウスにおける糖尿病の発症は β 細胞量減少によるインスリン分泌不全が原因と考えられた。単離ラ氏島を用いた定量 RT-PCR の結果、TG マウスでは Pdx1 の発現が減少していた。また α 細胞量の増加傾向に伴なって、TG マウスの血中グルカゴン濃度は有意に上昇していた。

一方、組織学的解析の結果、TG マウスのラ氏島では微小血管の増加が観察され、 β 細胞では血管内皮増殖因子 VEGF-A の発現が顕著に増強していた。in vitro 解析の結果、FoxO1 は VEGF-A のプロモーター領域に結合して転写を直接調節することが確認された。ラ氏島内微小血管は高血糖状態における β 細胞の機能維持に貢献すると考えられる。TG マウスでは β 細胞量の著明な減少の割には糖尿病の発症率及び重篤度は軽度であったが、FoxO1 による微小血管の増加によって代償された可能性がある。

また TG マウスでは膵管様構造の増加と加齢に伴った膵嚢胞の形成が認められた。膵嚢胞は膵炎や膵癌に続発して見られる場合がほとんどであるが、TG マウスの膵臓には炎症や悪性化を示す所見は認められなかった。未だ原因不明とされている特発性膵嚢胞の発症に FoxO1 が関与する可能性が示唆された。

【結論】

本研究から FoxO1 は膵臓で β 細胞のみでなく α 細胞、外分泌腺房細胞、血管内皮細胞、膵管細胞の分化増殖を制御することが示された。また糖尿病の発症と膵嚢胞の形成に FoxO1 が関与する可能性が示唆された。