

正常肝細胞におけるTNF- α 誘導性PAI-1とビオグリタゾン・セリバスタチンによる制御機構

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19173

学位授与番号	甲第 1818 号
学位授与年月日	平成 18 年 12 月 31 日
氏 名	竹下 有美枝
学位論文題目	Tumor necrosis factor- α -induced production of plasminogen activator inhibitor 1 and its regulation by pioglitazone and cerivastatin in a nonmalignant human hepatocyte cell line (正常肝細胞における TNF- α 誘導性 PAI-1 とピオグリタゾン・セリバスタチンによる制御機構)
論文審査委員	主 査 教 授 山本 博 副 査 教 授 中沼 安二 山岸 正和

内容の要旨及び審査の結果の要旨

肝臓は、糖・脂質代謝のみならず、動脈硬化のリスクにつながる PAI-1 をはじめとする動脈硬化関連分子の生体内最大の産生臓器である。肝臓の脂肪化をもたらすインスリン抵抗性は肥満および 2 型糖尿病の共通病態であるとともに、血漿 PAI-1 レベルや動脈硬化と関連している。本研究では、肥満が肝臓での PAI-1 発現に及ぼす影響と、肥満によるインスリン抵抗性発現の主要因と考えられる TNF- α による肝臓での PAI-1 発現誘導機構とその制御について検討された。

血漿 PAI-1 レベル、および肝生検サンプルにおける PAI-1 遺伝子発現レベルは、2 型糖尿病患者に肥満が加わることで有意に増加した。内臓肥満患者の脂肪組織から分泌されインスリン抵抗性を引き起こす TNF- α は、門脈を介し直接肝臓に作用する。そこで、TNF- α による PAI-1 発現誘導機構を正常肝細胞由来培養 THLE-5b 細胞で検討した。培養上清中の PAI-1 蛋白濃度と PAI-1 mRNA 発現量は TNF- α 刺激により濃度・時間依存性に増加した。TNF- α は肝細胞からの PAI-1 産生を、とりわけチロシンキナーゼ系路を介して、一部は PKC, MAP キナーゼ, チロシンキナーゼ, NF- κ B 経路を介して誘導していた。チアゾリジン系薬剤ピオグリタゾンは、容量依存性に PKC と NF- κ B 経路を介して TNF- α 誘導性 PAI-1 産生を最大 32% 抑制した。一方、HMG-CoA 還元酵素阻害薬セリバスタチンは、濃度依存性にメバロン酸経路を介し TNF- α 誘導性 PAI-1 産生を最大 59% 抑制した。

以上、本研究は、2 型糖尿病患者に肥満が加わることで肝臓における PAI-1 発現が亢進し、血中 PAI-1 濃度の上昇に寄与する可能性をはじめて示した。さらに、培養肝細胞における系を用いてその機序を探る過程で、肥満が肝での PAI-1 発現を高める細胞内経路を同定した。また、肥満糖尿病患者および高脂血症患者に用いられているチアゾリジン系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬が、肝細胞における TNF- α 誘導性 PAI-1 産生を抑制しうることを明らかにした。

本論文は、これらの新知見を示した点で、肥満 2 型糖尿病患者の予後を規定する血管合併症の進展防止に貢献しうる代謝・内分泌学上重要な達成と考えられ、学位論文に値すると評価された。