

Free fatty acid stimulates autophagy in pancreatic beta-cell via JNK signal independently of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress

| | |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: English 出版者: 公開日: 2010-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小宮, 幸次 メールアドレス: 所属: |
| URL | https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2000986 |

順天堂大学 博士 (医学)
氏名 小宮 幸次

論文題目 Free fatty acid stimulates autophagy in pancreatic beta-cell via JNK signal independently of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress (膵β細胞において遊離脂肪酸は小胞体ストレス、酸化ストレスを介さずに JNK シグナルを介してオートファジーを誘導する)

論文内容の要旨

オートファジーは、栄養飢餓時の細胞内アミノ酸供給および恒常的な細胞内の代謝回転調節を担っている重要な機構と考えられ、様々な臓器においてその重要性は報告されている。我々は以前の研究においてインスリン抵抗性モデルである db/db マウスおよび高脂肪食負荷 C57B6 マウスの膵β細胞内でオートファゴソーム形成促進を認め、インスリン抵抗性存在下でオートファジーが誘導されることを見出している。しかし、そのメカニズムの詳細は明らかにされていない。そこで今回、膵β細胞におけるオートファジー誘導の候補因子としてインスリン抵抗性存在下で上昇し、インスリン抵抗性に対する代償的膵β細胞機能亢進のメディエーターの候補として考えられている遊離脂肪酸(FFA)に着目し、FFA と膵β細胞オートファジー活性との関連に関して検討を行った。ラットインスリノーマ細胞株である INS-1 細胞を用いてオートファジー誘導を LC3 type2 の発現量の変化で評価したところ、不飽和脂肪酸であるオレイン酸(OA)と飽和脂肪酸であるパルミチン酸(PA)において負荷濃度・時間依存的にオートファジーの誘導が観察された。PA では OA より強くオートファジーが誘導され、この FFA 誘導性オートファジーは他の細胞種(C2C12 (muscle), HepG2 (liver), SK-N-SH (neuron))においても認められた。INS-1 細胞における FFA 誘導性オートファジーのメカニズムについて各種阻害薬を用いて検討したところ、FFA 代謝産物やカルシウム代謝、酸化ストレス、小胞体ストレス、p38MAPK の明らかな関与は認められなかったが、JNK 阻害薬は PA による LC-3 type2 の発現量の増加を明らかに抑制した。また各種抗体を用いた Western blotting による検討では、従来よりオートファジー誘導に関与していると考えられている Akt-mTOR, AMPK の関与(canonical pathway)は認められなかった。

以上より膵β細胞における FFA によるオートファジー誘導には JNK が関与している可能性が示唆された。