

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	小 谷 紀 子
主 論 文 題 名				
FCoR-Foxo1 Axis Regulates α -Cell Mass through Repression of <i>Arx</i> Expression (FCoR-Foxo1 axisは <i>Arx</i> の発現を制御し膵 α 細胞量を調節する)				
(内容の要旨)				
<p>膵内分泌前駆細胞が膵α細胞およびβ細胞へ分化を遂げる過程は厳密にコントロールされており、多くの転写因子が関与する。しかしその詳細の機序についてはまだ解明されていない。Foxo1はさまざまなインスリン感受性臓器において糖代謝、エネルギー代謝に重要な働きを示す転写因子であり、種を超えて保存されている。Foxo1 CoRepressor (FCoR) はFoxo1と結合する新規蛋白質として同定された。FCoRはacetyltransferase domainを有しており、脂肪細胞においてFCoRはFoxo1をアセチル化することでその活性を制御した[1]。</p> <p>FCoRは胎生期よりインスリン陽性細胞およびグルカゴン陽性細胞において発現を認めた。<i>Fcor</i>ノックアウトマウス (<i>FcorKO</i>) では糖代謝異常、グルカゴン分泌の亢進そして膵α細胞量の増加を認め、α細胞への分化を誘導する転写因子である<i>Aristaless-related homeobox</i> (<i>Arx</i>) 遺伝子の発現が有意に上昇した。<i>FcorKO</i>のβ細胞特異的にFCoRを過剰発現した<i>FcorKO-βFcor</i>では糖代謝は正常化し、α細胞量および<i>Arx</i>発現量も正常化を認めた。さらに、<i>FcorKO</i>では、膵β細胞からα細胞への変換を認めた。これより、FCoRは<i>Arx</i>の発現を制御することでα細胞量を調整し、FCoRが膵β細胞の維持に必要であることが示唆された。α細胞量は胎生17.5日より、<i>Arx</i>陽性細胞は胎生15.5日より増加することを認めたことから、FCoRは膵内分泌細胞の分化の過程から<i>Arx</i>の発現およびα細胞量の調整に関与することが示唆された。</p> <p><i>Arx</i>の発現はプロモータ領域のメチル化によって抑制される[2]。<i>FcorKO</i>では<i>Arx</i>プロモータ領域のメチル化は減少し、β細胞特異的 <i>Foxo1 KO</i>では<i>Arx</i> プロモータ領域のメチル化は増加した。また、<i>FcorKO</i> のβ細胞特異的に <i>Foxo1</i> をknockoutしたマウス (<i>DKO</i>) では、<i>FcorKO</i>と比較して、<i>Arx</i> プロモータ領域のメチル化は増加し、<i>Arx</i> の発現は低下、α細胞量の有意な減少を認めた。膵β細胞の<i>Arx</i> プロモータ領域には転写抑制因子複合体が結合し、<i>Arx</i> の発現を抑制する[2]。<i>FcorKO</i> ではFoxo1は<i>Arx</i> プロモータ領域に結合し、転写抑制因子複合体の一つであるDNA methyltransferase 3a (Dnmt3a) の結合は解離した。これより<i>FcorKO</i>ではDnmt3aがDNAから解離されることにより、プロモータ領域のメチル化が減少し、<i>Arx</i> の発現が誘導されることが示唆された。単離膵島において<i>FcorKO</i> ではアセチル化Foxo1の減少を認めた。つまり、FCoR非存在下では脱アセチル化したFoxo1が活性型として核内で<i>Arx</i>の発現を誘導すると考えられる。</p> <p>以上の結果より、FCoRはFoxo1の活性を抑制することで<i>Arx</i>の発現を制御し、α細胞量を調整しており、胎生期よりFCoRとFoxo1は協調して膵α細胞およびβ細胞のidentityの維持に関与すると考える。</p>				
引用文献				
[1] Nakae J, et al., <i>EMBO J.</i> 2012;31(10):2275–2295.				
[2] Dhawan S, et al., <i>Dev Cell.</i> 2011;20(4):419–429.				