

令和4年11月21日	発表者 保科 智之
【Journal】 <i>FEBS Open Bio</i> 2022 , <i>12</i> , 175-191	
【Title】 Chemical inducer of regucalcin attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in pancreatic MIN6 β -cells and RAW264.7 macrophages	
【Affiliation & Authors】 Laboratory of Molecular Biology, Faculty of Pharmacy, Meijo University, Nagoya, Japan Tomiyasu Murata, Kazunori Hashimoto, Susumu Kohno, Chiaki Takahashi, Masayoshi Yamaguchi, Chihiro Ito, Itoigawa Masataka, Roji Kojima, Kiyomi Hikita and Norio Kaneda	
<p>【Abstract】 2型糖尿病は、その特徴として膵臓β細胞からのインスリン分泌の欠損と末梢組織におけるインスリン抵抗性が知られている。また、糖尿病患者の lipopolysaccharide (LPS) の血清濃度は健常者と比較すると高く、LPS が 2 型糖尿病発症の危険因子であることが示唆されている。LPS は nuclear factor-κB (NF-κB) を活性化することにより炎症メディエーターを産生させる。そして産生された炎症メディエーターによりβ細胞の機能が抑制され、インスリン分泌機能の低下につながる。したがって、LPS によるβ細胞の炎症を制御することは、2 型糖尿病の治療への応用に期待できる。先行研究において筆者らはシイノキカズラ <i>Derris trifoliata</i> Lour.の茎から derrisfolin A を単離した。さらに、derrisfolin A が RAW264.7 細胞での LPS 誘導性炎症反応を抑制することを見だし、regucalcin (RGN) の発現を上昇させていることを発見した。そこで本研究では、MIN6 細胞、RAW264.7 細胞を用いて derrisfolin A が発現誘導した RGN が LPS 誘導性炎症反応を抑制することを検証した。また、MIN6 細胞、RAW264.7 細胞を共培養し、RGN が LPS 刺激により RAW264.7 細胞から産生されるサイトカインによる MIN6 細胞への影響を阻害することを検証した。</p> <p>まず、MIN6 細胞、RAW264.7 細胞において derrisfolin A の添加により RGN の発現量が増加した (WB)。また、両細胞をそれぞれ derrisfolin A で前処理後、LPS によって発現が誘導される mRNA 量 (Nos2, IL-1β, Tnf) をリアルタイム RT-PCR 法により分析したところ、mRNA 量が減少した。また、CRISPER-Cas9 により RGN 遺伝子をノックアウトした MIN6 細胞と RAW264.7 細胞を作製した。その細胞で LPS 誘導性炎症反応を検証したところ、LPS 誘導性炎症反応の抑制には RGN が必要であることが示唆された。また、MIN6 細胞と RAW264.7 細胞の共培養条件下では、MIN6 細胞のアポトーシスの割合と、培地中の炎症メディエーターの量が、単独培養条件に比較し増加した。さらに、共培養条件下で derrisfolin A を前処理すると MIN6 細胞のアポトーシスの割合と、培地中の炎症メディエーターの量が低下した。</p> <p>以上の結果より、derrisfolin A は RGN の発現を誘導することにより、MIN6 細胞、RAW264.7 細胞での炎症反応を抑制し、共培養条件下での RAW264.7 細胞が産生するサイトカインのパラクラインによる MIN6 細胞のアポトーシスの誘導と炎症反応を抑制することが強く示唆された。この結果より derrisfolin A は 2 型糖尿病の治療薬への応用が期待できる。</p>	