



Interleukin-18 Reduces Blood Glucose and Modulates Plasma Corticosterone in a Septic Mouse Model.

Yamashita, Hayato

(Degree)

博士 (保健学)

(Date of Degree)

2017-03-25

(Date of Publication)

2019-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6896号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006896>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(様式 3)

論文内容の要旨

専攻領域 病態解析学

専攻分野 病態代謝学

氏 名 山下 勇人

論文題目 (外国語の場合は、その和訳を () を付して併記すること。)

Interleukin-18 Reduces Blood Glucose and Modulates Plasma Corticosterone in a Septic Mouse Model.

(Interleukin-18 はマウス敗血症モデルにおいて血糖値を下げ、血漿中コルチコステロンを調節する)

論文内容の要旨 (1,000字~2,000字でまとめること。)

背景: 敗血症のような急性重症患者では、糖代謝異常がしばしば発生し、インスリン抵抗性を伴う高血糖が惹起される。Interleukin (IL)-18 は、肥満に関連したインスリン抵抗性を緩和するが、敗血症における糖代謝との関連は未だ明らかになっていない。本研究では、敗血症における高血糖に対する IL-18 の影響を検討することを目的とした。方法: 対象には、野生型 (WT; wild type) と IL-18 遺伝子欠損型 (KO; knockout) マウスを用い、cecal ligation and puncture (CLP) による敗血症モデルを作製した。また、リコンビナント IL-18 を前投与した IL-18 KO マウスに対しても同様の CLP を施した。血糖値、血漿中インスリン、グルカゴン、コルチコステロン、肝糖新生関連酵素 (g6pc, pck1) の mRNA 発現量を測定し、肝および骨格筋組織中のインスリンシグナルを検出した。結果: CLP 後、WT と IL-18 KO マウスの両方において高血糖が惹起され、IL-18 KO マウスでは WT に比較して、血漿インスリンとグルカゴンに差がなかったにも関わらず、血糖値が有意に高かった。肝糖新生関連酵素 mRNA 発現量は両群間に差はなかったが、肝および骨格筋インスリンシグナルは WT に比較して IL-18 KO マウスで維持されていた。リコンビナント IL-18 の前投与は、CLP 後の血糖値を有意に低下させた。また、CLP 後の血漿コルチコステロンは、内因性もしくは外因性 IL-18 の存在下において、高値を示した。結論: IL-18 は敗血症誘導性の高血糖下において、インスリンシグナルを調節し、血糖値を下げる。IL-18 は敗血症下において血糖値を調節する重要な因子であることが示唆された。

指導教員氏名: 木戸 良明

(別紙 1)

論文審査の結果の要旨

氏 名	山下 勇人		
論文題目	Interleukin-18 Reduces Blood Glucose and Modulates Plasma Corticosterone in a Septic Mouse Model. Interlukin-18はマウス敗血症モデルにおいて血糖値を下げ、血漿中コルチコステロンを調節する) (外国語の場合は、その和訳を併記すること。)		
審査委員	区分	職 名	氏 名
	主 査	教授	木戸 良明
	副 査	教授	柱本 照
	副 査	名誉教授	宇佐美 眞
	副 査		印
要 旨			
背景: 敗血症のような急性重症患者では、糖代謝異常がしばしば発生し、インスリン抵抗性を伴う高血糖が惹起される。Interleukin (IL)-18 は、肥満に関連したインスリン抵抗性を緩和するが、敗血症における糖代謝との関連は未だ明らかになっていない。本研究では、敗血症における高血糖に対する IL-18 の影響を検討することを目的とした。方法: 対象には、野生型 (WT; wild type) と IL-18 遺伝子欠損型 (KO; knockout) マウスを用い、cecal ligation and puncture (CLP) による敗血症モデルを作製した。また、リコンビナント IL-18 を前投与した IL-18 KO マウスに対しても同様の CLP を施した。血糖値、血漿中インスリン、グルカゴン、コルチコステロン、肝糖新生関連酵素 (g6pc, pck1) の mRNA 発現量を測定し、肝および骨格筋組織中のインスリンシグナルを検出した。結果: CLP 後、WT と IL-18 KO マウスの両方において高血糖が惹起され、IL-18 KO マウスでは WT に比較して、血漿インスリンとグルカゴンに差がなかったにも関わらず、血糖値が有意に高かった。肝糖新生関連酵素 mRNA 発現量は両群間に差はなかったが、肝および骨格筋インスリンシグナルは WT に比較して IL-18 KO マウスで低下していた。リコンビナント IL-18 の前投与は、CLP 後の血糖値を有意に低下させた。また、CLP 後の血漿コルチコステロンは、内因性もしくは外因性 IL-18 の存在下において、高値を示した。結論: IL-18 は敗血症誘導性の高血糖下において、インスリンシグナルを調節し、血糖値を下げる。IL-18 は敗血症下において血糖値を調節する重要な因子であることが示唆された。よって、学位申請者の山下勇人は、博士 (保健学) の学位を得る資格があると認める。			
掲載論文名・著者名・掲載 (予定) 誌名・巻 (号)・頁、発行 (予定) 年を記入してください。 Interleukin-18 Reduces Blood Glucose and Modulates Plasma Corticosterone in a Septic Mouse Model. <u>Yamashita H</u> , Ishikawa M, Inoue T, Usami M, Usami Y, Kotani J. Shock in press			