

プレス通知資料(研究成果)



報道関係各位

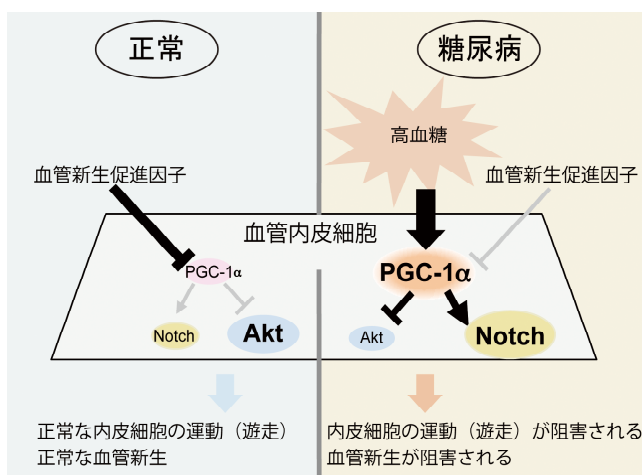
平成26年2月3日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「糖尿病で血管再生能力が衰える原因を解明」 — 重症下肢虚血・難治性皮膚潰瘍への治療応用の可能性 —

ポイント

- 組織の血流が途絶えて酸素や栄養の供給が不足する(虚血)と、新たな血管を作って血流供給を増やす能力(血管新生・血管再生)が生体には備わっています。
- 糖尿病患者では重症下肢虚血を合併しやすく、下肢切断原因の首位を占め大きな社会問題となっています。糖尿病における血管新生能の低下がその原因の1つとして考えられますが、これまでその詳細な機序は不明でした。
- 本研究では、肝臓や筋肉において糖尿病の進行に大きな役割を果たすと考えられている PGC-1 α という分子に注目して、その血管内皮細胞(血管の内腔側に面する単層の細胞)における役割を検討しました。
- 糖尿病マウスから採取した血管内皮細胞および糖尿病患者から採取した血管内皮前駆細胞では、一貫して PGC-1 α の量が上昇していました。
- マウスの血管内皮で PGC-1 α の働きを上昇させる操作を加えたところ、下肢虚血後の血流回復や皮膚の創傷治癒能力が損なわれ、糖尿病血管障害と類似する病態を呈しました。
- 逆に血管内皮における PGC-1 α の働きを抑えたマウスでは、糖尿病になっても正常と変わらない血管新生能力を維持できることが分かりました。
- 本研究成果により、糖尿病に合併する重症下肢虚血や難治性皮膚潰瘍の病態解明および有効な診断・治療法の開発につながる可能性が期待されます。



血管内皮でPGC-1 α の働きを抑制したマウスでは

- ・糖尿病になっても創傷治癒速度が低下しない。
- ・糖尿病になっても虚血後の血流回復が正常。

東京医科歯科大学・歯と骨のグローバル COE および分子内分泌代謝学分野の澤田直樹特任講師(現シカゴ大学准教授)の研究グループは、ハーバード大学(Zolt Arany 准教授)、順天堂大学(田中里佳准教授)、徳島大学(佐田政隆教授)、東京大学などとの共同研究により、糖尿病に伴う血管内皮機能障害および血管新生能異常の原因が、高血糖による PGC-1 α 分子の増加によることをつきとめました。

この研究は、文部科学省科学研究費補助金、武田科学振興財団、日本糖尿病財団、臨床薬理研究振興財団、アストラゼネカ社、成人血管病研究振興財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団ならびに米国 NIH などの支援のもとに行われたもので、その成果は、国際科学誌 Cell Metabolism に、2014 年2月4日正午(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。

【図1】本研究成果の模式図

【研究の背景】

重症下肢虚血は糖尿病患者の 10-15%に認められ、下肢切断原因の首位を占める病態であり、有効な治療法の開発が社会的急務となっています。糖尿病患者で下肢の虚血をきたし重症化しやすい背景には、虚血に反応して新たな血管を作り血流回復させるための能力(血管新生能)が大きく減弱していることが関与していますが、その原因は不明でした。

PGC-1 α は遺伝子情報をもとにタンパク質を作り出す効率を調節する分子であり、骨格筋、心筋、脂肪、脳などで、細胞内のエネルギー産生を促進させる働きをもつことが知られています。一方、糖尿病において肝臓の PGC-1 α 分子の量が持続的に上昇する結果、血糖値の上昇に繋がること、さらに骨格筋ではインスリンの作用が減弱する原因にも関与することなどが報告されており、糖尿病の発症進展において PGC-1 α が重要な役割を担う可能性が示唆されています。しかし従来、血管の細胞における PGC-1 α の役割は不明でした。

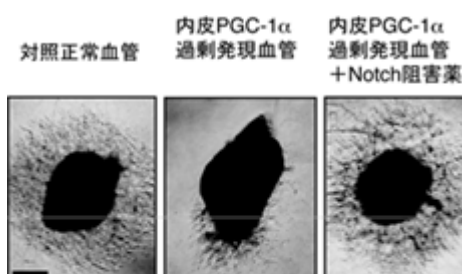
【研究成果の概要】

1. 糖尿病を発症すると、血管内皮(内皮前駆細胞)で PGC-1 α の量が増加することを発見しました。

薬剤性(ストレプトゾシン)、食餌性(高脂肪食)、遺伝性(db/db マウス、ob/ob マウス)による種々の糖尿病マウスを用いて検討したところ、それら全てにおいて、血管内皮における PGC-1 α の量が健常マウスに比べ約 1.5-3 倍に増加していました。さらに2型糖尿病患者の血液から採取した内皮前駆細胞(血管内皮へと分化する力をもつ細胞)においても同様に、健常者に比べ PGC-1 α の量が増加していました。内皮細胞に高濃度の糖を加えると PGC-1 α が増加することから、糖尿病で内皮細胞の PGC-1 α の量が上昇する原因は、主に血液中の糖濃度が上昇することが原因であることがわかりました。

2. PGC-1 α が血管新生を抑えることを発見しました。

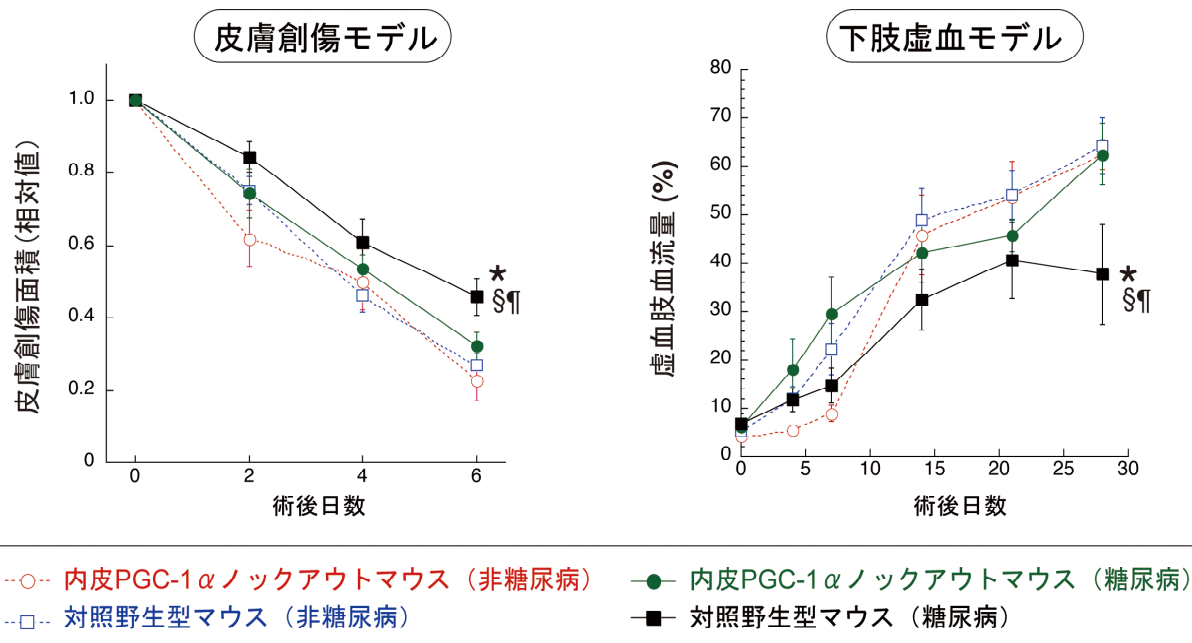
糖尿病マウスの内皮細胞および糖尿病患者からの内皮前駆細胞を培養すると、内皮細胞運動能の低下を認めました。そこで健常なヒトおよびマウスの内皮細胞に PGC-1 α を強制的に増加させる操作(過剰発現)を加えたところ、糖尿病の内皮と類似した運動能の低下を認めました。さらに内皮で PGC-1 α を過剰発現させた血管を培養すると、内皮細胞の動きを止める細胞膜分子 Notch が活性化され、新たな毛細血管を作り出す能力(血管新生)が抑制されることを見いだしました(図2, 血管からの毛細血管形成モデル)。逆に、PGC-1 α を欠損するマウスの内皮は、内皮運動能が上昇し、強い毛細血管形成能を示すことを見いだしました。



【図2】血管内皮でPGC-1 α を過剰発現するマウスでは血管からの毛細血管形成が著明に抑制されるが、Notch阻害薬(DAPT)により血管新生能は正常化する。

3. 「血管内皮細胞における PGC-1 α の活性上昇」が、糖尿病における下肢虚血後の血流回復の低下や、皮膚創傷の治癒速度の低下の原因となっていることをつきとめました。

遺伝子操作により血管内皮の PGC-1 α を強制的に増加させたマウスを作成しました。このマウスでは、①頸動脈の内皮を機械的に傷害した後の内皮再生速度が低下、②背中の皮膚に創傷を作成した後の治癒速度が低下、③大腿動脈摘出による下肢虚血後の血流回復能力が低下しました。これらはいずれも、糖尿病で認められる症状と一致するものです。一方、血管内皮における PGC-1 α の量を正常の3割程度に減少させたマウスを作成したところ、このマウスでは、糖尿病を発症させても糖尿病のないマウスとほぼ同様の健常な速度で創傷が治癒しました。また、下肢虚血術後においても健常マウスと同等の正常な血流回復力を呈しました(図3)。以上の結果から、血管内皮 PGC-1 α の働きを抑えることにより、糖尿病による血管新生能の障害を防ぐことが可能であることをつきとめました。



【図3】マウスで血管内皮PGC-1 α の働きを抑制すると、糖尿病により減弱する皮膚創傷治癒能力(左)および下肢虚血後の血流回復(右)が正常化する。

【研究成果の意義】

糖尿病患者の多くで認められる血管内皮機能の異常や血管新生能の低下の発症機序には今なお不明な点が多く、有効な治療法が確立されていません。そのために重症下肢虚血や難治性皮膚潰瘍がもたらされ、下肢切断にまで至るケースが少なくありません。本研究結果から、糖尿病・高血糖により血管内皮 PGC-1 α の働きが亢進する結果、血管新生促進因子に対する内皮細胞の反応が低下し、新しく血管を作り出す力が損なわれることが解明されました。糖尿病における血管新生異常は、重症下肢虚血に加え、心筋梗塞をおこした後の心機能悪化にも深く関与します。本研究結果は、血管内皮の PGC-1 α を標的とすることにより、糖尿病血管合併症の新たな治療法開発に道を拓くものであると考えます。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

米国シカゴ大学

内科学循環器部門 澤田 直樹(サワダ ナオキ)

TEL: +1-773-702-5884

E-mail: nsawada@medicine.bsd.uchicago.edu

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp