

平成 26 年 7 月 2 日

各報道機関担当記者 殿

血管新生を阻害する”ヘパトカイン”を同定！

糖尿病で血管新生が悪くなるメカニズムのひとつを解明

糖尿病患者では新たな血管を作って血流を増やす働き（血管新生※1）が低下しており、血流の低下から足切断や皮膚潰瘍などの合併症が起こることが知られています。しかし、**糖尿病が血管新生を低下させるメカニズムは完全には理解されていませんでした。**

金沢大学医学系研究科博士課程 大学院生 石倉 和秀，医薬保健学総合研究科 御簾博文 特任助教，医薬保健研究域医学系 金子 周一 教授，篁 俊成教授を中心とするグループは、これまでに肝臓が産生するさまざまな機能未知の分泌タンパクを”ヘパトカイン”と呼ぶことを提唱し、**今回、糖尿病で過剰に作られるセレノプロテインP（※2）と呼ばれるヘパトカインが、血管新生を低下させることを見出しました。**セレノプロテインPは、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）（※3）の働きにブレーキをかけることで、血管内皮細胞の増殖を阻害することが分かりました。また、動物を用いた実験では、セレノプロテインPが増えることで足の動脈の虚血（血管が詰まる状態）からの回復が遅くなることや、逆にセレノプロテインPを減らしたマウスで血流が早く回復することを見出しました。

以上のことから、**糖尿病患者の体内では、ヘパトカインであるセレノプロテインPが肝臓で過剰に作られるようになり、このセレノプロテインPが血管新生を低下させることで足切断などの合併症が起こりやすくなると考えられます。**今回の発見により、**セレノプロテインPの働きを下げる薬剤の開発が糖尿病患者の合併症に対する新たな治療につながる****ことが期待されます。**

この研究成果は7月2日午前9時（イギリス夏時間）に、欧州糖尿病学会誌 Diabetologia オンライン版に掲載されます。

【掲載論文】

(著者)

*Kazuhide Ishikura, *Hirofumi Misu, *Masafumi Kumazaki, Hiroaki Takayama, Naoto Matsuzawa-Nagata, Natsumi Tajima, Keita Chikamoto, Fei Lan, Hitoshi Ando, Tsuguhito Ota, Masaru Sakurai, Yumie Takeshita, Kenichiro Kato, Akio Fujimura, Ken-ichi Miyamoto, Yoshiro Saito, Satomi Kameo, Yasuo Okamoto, Yoh Takuwa, Kazuhiko Takahashi, Hiroyasu Kidoya, Nobuyuki Takakura, Shuichi Kaneko, and Toshinari Takamura

(*equal contribution)

(石倉 和秀, 御簾 博文, 熊崎 雅史, 高山 浩昭, 長田 直人, 田島 奈津美, 近本 啓太, 蘭 菲, 安藤 仁, 太田 嗣人, 櫻井 勝, 竹下 有美枝, 加藤 健一郎, 藤村 昭夫, 宮本 謙一, 斎藤 芳郎, 亀尾 聡美, 岡本 安雄, 多久和 陽, 高橋 和彦, 木戸屋 浩康, 高倉 伸幸, 金子 周一, 篁 俊成) .

(論文名)

Selenoprotein P as a diabetes-associated hepatokine that impairs angiogenesis by inducing VEGF resistance in vascular endothelial cells

(糖尿病関連ヘパトカイン・セレノプロテイン P は, 血管内皮細胞に VEGF 抵抗性を起こし血管新生を障害する)

(掲載誌)

Diabetologia (欧州糖尿病学会誌)

【研究内容に関する問い合わせ】

御簾 博文 (みす ひろふみ)

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

特任助教

TEL:076-265-2234

E-mail : hmisu@m-kanazawa.jp

【広報担当】

本庄 淑子 (ほんじょう よしこ)

金沢大学総務部広報室

TEL:076-264-5024

E-mail:koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

木谷 麻衣子 (きだに まいこ)

金沢大学医薬保健系事務部総務課医学総務係

TEL:076-265-2109

E-mail : t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp

【研究概要】

我々の研究グループはこれまでに、肝臓が生体内最大級の活性物質の産生工場であることに注目し、肝臓由来の分泌タンパク”ヘパトカイン”が様々な疾患の原因になっていると考えて研究をすすめてきました(図1)。その中で、セレノプロテインPと呼ばれるヘパトカインが2型糖尿病患者(※4)で増えていることを報告しました(Cell Metabolism 2010)。研究グループは今回、SePの血管に対する作用を検討し、以下のことを明らかにしました。

1. セレノプロテインPタンパク処置は、血管内皮細胞の増殖および遊走を低下させる(図2)。
2. セレノプロテインPは、血管内皮細胞で血管内皮細胞成長因子(VEGF)のシグナル伝達を障害する。
3. 肝臓でのセレノプロテインP産生を遺伝子操作で増やしたマウスでは、皮膚につくった潰瘍の治りが悪くなる(図3)。
4. セレノプロテインPを生まれつき半分に低下させたマウスでは、足の血管を縛った後の血流の回復が良くなる(図4)。

以上の結果から、2型糖尿病患者では、肝臓で過剰に作られたセレノプロテインPが血管新生を低下させることで、様々な合併症が起こることが分かりました(図5)。肝臓でのセレノプロテインPの産生を落とす薬剤や、血管でのセレノプロテインPの作用を落とす薬剤を見つけることが、足切断、皮膚潰瘍などの糖尿病合併症に対する新たな治療薬の開発につながると考えられます。

<参考図>

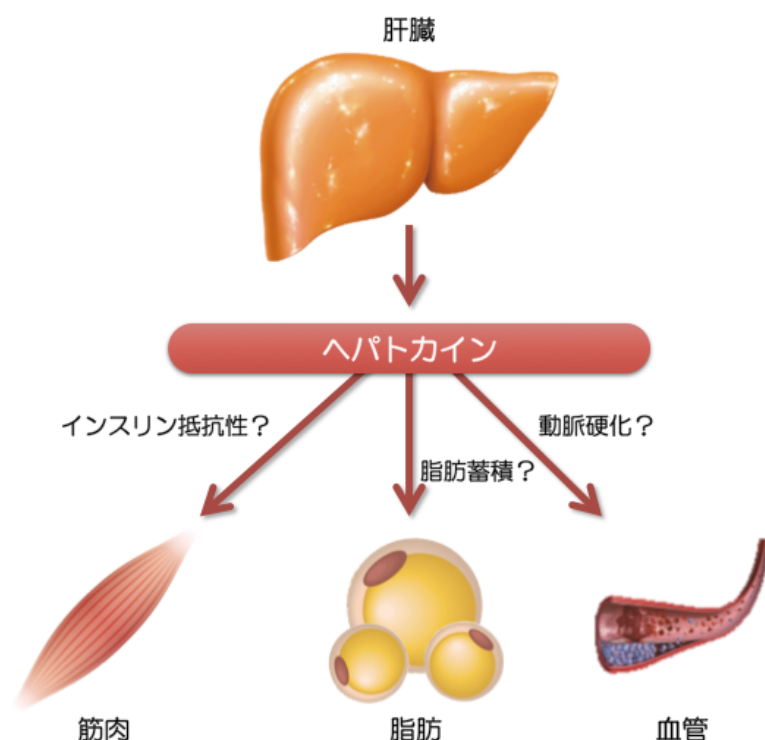
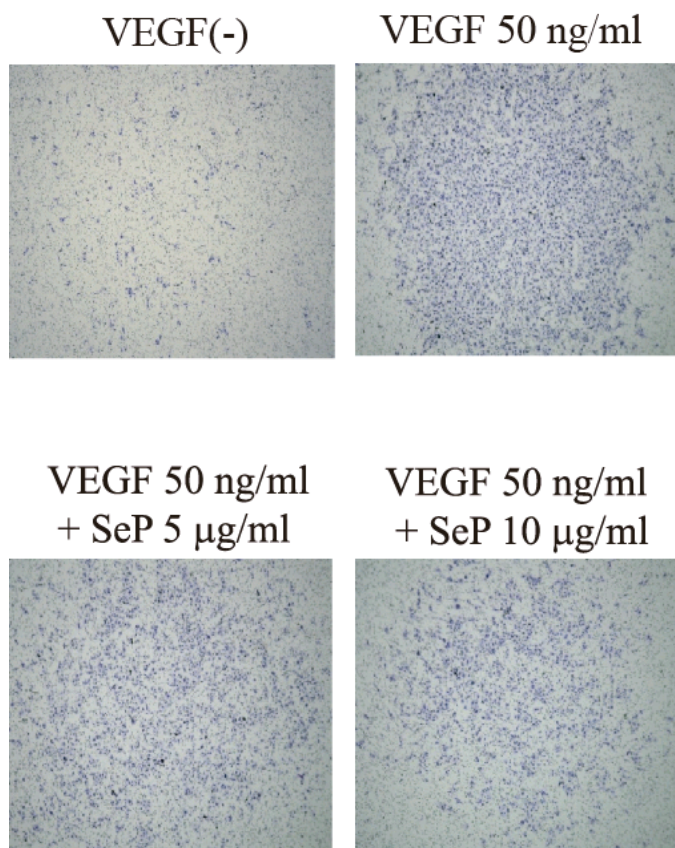


図1 肝臓由来ホルモンである“ヘパトカイン”が生活習慣病をつくる

肝臓から血液へと流れ出た“ヘパトカイン”が、全身を巡って様々な病気の原因となる。

図2 ヘパトカインセレノプロテインPによる血管内皮細胞の遊走の低下



血管内皮細胞に成長因子 VEGF を処置すると、細胞の遊走（※5）が認められる（右上図）。しかし、糖尿病患者の血中濃度と同じ濃度でセレノプロテインP (SeP) タンパクを同時処置すると、この細胞遊走は低下する（右下図）。

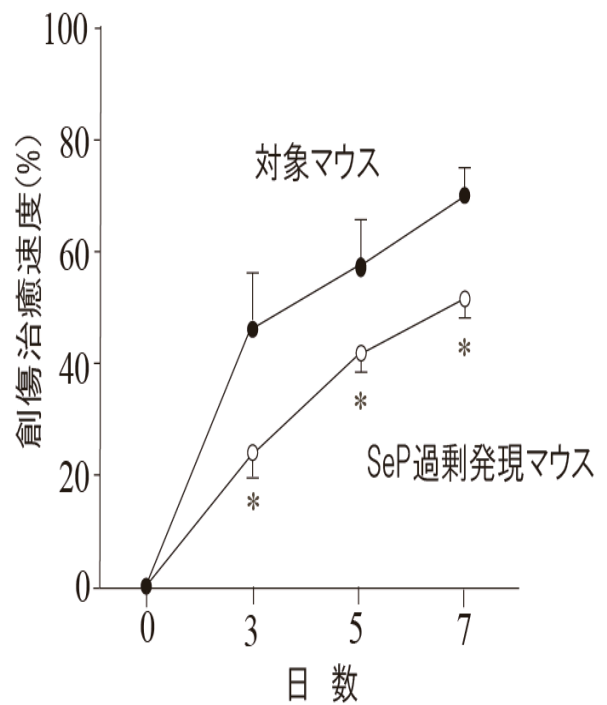
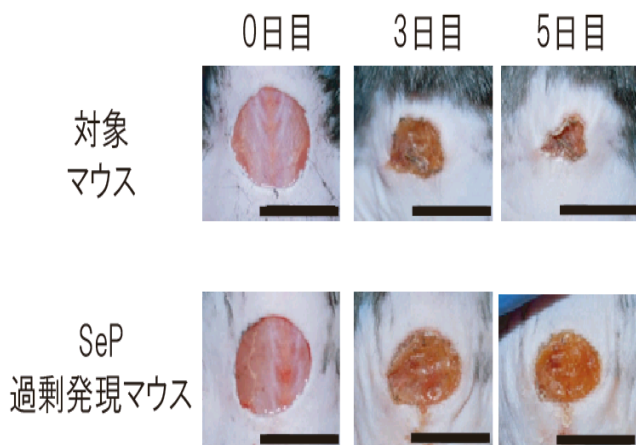


図3 セレノプロテインPが皮膚潰瘍の治癒におよぼす影響

セレノプロテインPを過剰発現させたマウスでは、背部の皮膚潰瘍の治癒速度が通常のマウスと比較して遅くなる。

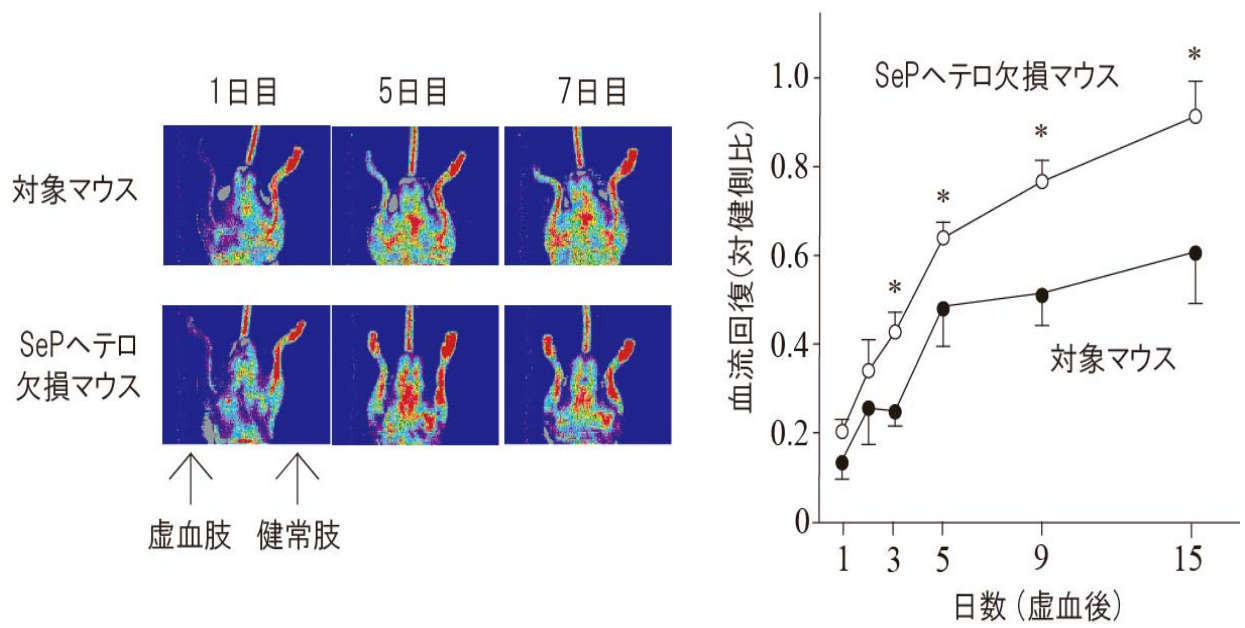


図4 セレノプロテインPが下肢虚血におよぼす影響

マウスの大腿の動脈を縛って、下肢の虚血を作成した。セレノプロテインPを正常の半分に減らしたマウスでは、虚血からの血流回復が早かった。

【用語解説】

※1. 血管新生

生体内における既存の血管から新たな血管をつくって血流を増やす働きは血管新生と呼ばれる。糖尿病患者では血管新生が低下しており、血流の低下に関連して足切断や難治性皮膚潰瘍などの合併症が起こることが知られている。

※2. セレノプロテインP (SeP)

セレノプロテインPは、主に肝臓からつくられる分泌タンパクのひとつである。必須微量元素であるセレン (Se) を多く含んでいることから、セレノプロテインPはセレンを肝から全身へと輸送するホルモンであると考えられてきた。しかしながら2010年に当研究グループは、セレノプロテインPがインスリン抵抗性を誘導して血糖値を上昇させる”ヘパトカイン”であることを明らかにした。今回の研究ではじめて、セレノプロテインPは血管内皮細胞にVEGF抵抗性を起こすことで血管新生を低下させることが明らかとなった。

※3. 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)

血管内皮細胞増殖因子は、血管新生を促進する最も強力な分泌タンパクである。VEGFは、主に血管内皮細胞にある受容体に結合し、その刺激が細胞内に伝達されることで、細胞分裂や遊走、分化が起こる。

※4. 2型糖尿病患者

血糖値が上昇する疾患が糖尿病である。糖尿病のうち、インスリン抵抗性とインスリン分泌不全の両者から発症するものを2型糖尿病、膵インスリンβ細胞の破壊で発症するものを1型糖尿病と呼ぶ。

※5. 遊走

血管内皮細胞は、血管新生が起こるときに血管外スペースを移動する。この移動は遊走と呼ばれる。血管内皮細胞の遊走はVEGFを代表とする様々な液性因子によって生じる。