

研究成果報告書の概要

講座等名	内科学第二講座	事業推進者名	塩島 一郎
所属部門	代謝部門		
分担研究課題	食後高血糖・高中性脂肪血症が骨髄機能に及ぼす影響		
キーワード	血管内皮前駆細胞 (EPC)、骨髄老化、p53、JMJD3		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	5名		
研究組織 (本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割)			
<ol style="list-style-type: none"> 1) 塩島 一郎：全体の総括 2) 岩崎 真佳：臨床研究の遂行、EPC 数測定 3) 堀谷 啓太：マウス骨髄機能解析 4) 岸本 広志：臨床検体の解析 5) 和田 健作：動物モデル作成 			
研究成果の概要 (令和元 (2019)・令和2 (2020) 年度の研究成果について)			
<p>血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell: EPC) は骨髄から血中に動員されて血管内皮細胞に分化しうる細胞で、血管内皮修復作用や動脈硬化抑制作用を有する。糖脂質代謝異常を含めた冠危険因子は循環血中の血管内皮前駆細胞数を減少させ、血管内皮機能低下や将来の心血管イベント増加につながる事が知られている。また、食後の高血糖や高中性脂肪血症が重要な動脈硬化促進因子であることも以前から報告されている。しかしながら食後高血糖・高中性脂肪が骨髄環境や造血幹細胞におよぼす影響についてはよく知られていない。</p> <p>本研究ではまず正常耐糖能および糖尿病・耐糖能異常の患者に対して糖・脂質を同時に負荷し、血中の血管内皮前駆細胞数と相関する糖脂質パラメーターについて検討した。その結果、糖尿病や耐糖能異常を有する患者群では正常耐糖能のグループと比べて有意に循環血中の血管内皮前駆細胞数が減少しており、また、単変量解析・多変量解析によって、食後 60 分後の血糖値が循環血中の血管内皮前駆細胞数と最も良好な相関を示すこと、および、食後高中性脂肪血症を有する患者群では、食後 60 分後の血糖値と循環血中の血管内皮前駆細胞数との相関がより良好なものになることを見いだした。</p> <p>次にマウスを用いて食後高血糖・高中性脂肪血症のモデルを作成し、食後高血糖および食後高中性脂肪血症が、血管内皮前駆細胞のニッチである骨髄環境へ及ぼす影響を検討した。夜間絶食後翌朝に糖液・中性脂肪液を静脈内投与することを 1 週間継続して、食後高血糖・高中性脂肪血症のマウスモデルを作成した。このマウスの骨髄を解析したところ、造血幹細胞数の増加、造血幹細胞分化能の低下、顆粒球系細胞数の増加、リンパ球系細胞数の減少、p53 の発現増加が認められた。これらの特徴は老化した骨髄でみられる所見と一致しており、食後高血糖と食後高中性脂肪血症が同時に存在することにより骨髄老化がおこり、それが血管内皮前駆細胞数減少の原因である可能性が示唆された。また、RNAseq 解析では JmJc ファミリーのヒストン脱メチル化酵素のうち、JMJD3 の発現が食後高血糖・高中性脂肪血症により増加しており、JMJD3 の阻害薬である GSK-J4 を投与すると食後高血糖・高中性脂肪血症に骨髄老化が誘導されなくなることから、食後高血糖・高中性脂肪血症のような metabolic stress が epigenetic regulation を介して骨髄老化をきたす可能性が考えられた。</p> <p>血管内皮前駆細胞は障害を受けた血管内皮の修復に重要な役割を果たしており、その機能障害は心血管疾患の発症に関与することが知られている。また、糖尿病患者における高中性脂肪血症はスタチンでは治療できない residual risk のひとつとして知られているが、現時点ではスタチンと同等のリスク軽減効果を持つ薬剤は知られていない。食後高血糖・食後高中性脂肪血症が血管内皮前駆細胞およびそのニッチである骨髄の機能に及ぼす影響とそのメカニズムが明らかになれば、糖尿病における大血管障害抑制のための新たな治療法開発につながる事が期待される。</p>			