

Mechanisms for the Development of Diabetic Angiopathy and Its Prevention

糖尿病性血管症の発症と防止の分子機構



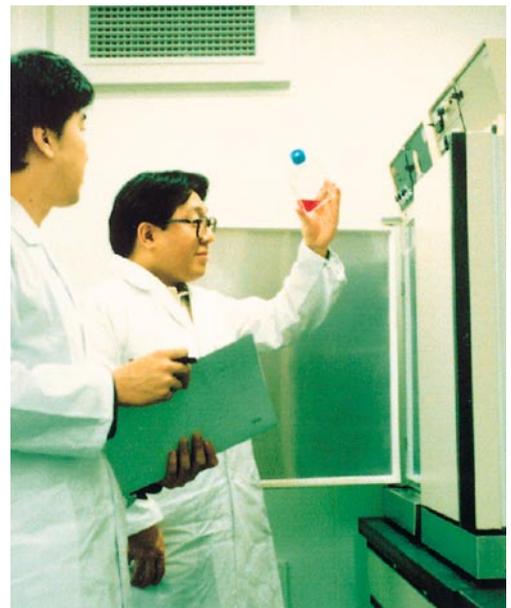
プロジェクトリーダー 山本 博
金沢大学 医学部 教授



1. 研究の目的

近年糖尿病患者は増加の一途を辿り、わが国における罹患人口は平成10年現在約690万人と推定されています。糖尿病という病気が怖いのは、高血糖の結果全身各部の血管が侵されるためです。糖尿病患者では、心臓や脳の血管障害によるいわゆる血管死が死因の第一位を占めますし、生前のquality of lifeを損ねる元凶も網膜症、腎症をはじめとする血管合併症です。したがって、このような糖尿病性血管症がなぜ起こり、どう防ぎ得るかの解明は、近未来に解決すべき国民的医学課題の一つでありましょう。

本プロジェクトでは、細小血管の恒常性維持とその破綻のメカニズムを明らかにしてきた金沢大・山本らが、腎系球体硬化症研究の徳島大・土井らと共同して、糖尿病性細小血管症特に網膜症、腎症の発症、進展の仕組みを解明することを目指します。私達はこれまで、網膜症、腎症に特徴的な血管細胞変化の少なくとも一部は、糖尿病状態で加速的に形成・蓄積される後期糖化反応生成物（advanced glycation endproducts, 以下AGE）の作用によることを突き止めました。この作用を仲介する細胞側因子の実体やAGEという環境因子への応答性を決定する遺伝素因の解明が進めば、糖尿病性血管合併症に対する新しい予防・治療原理の開発も可能になるのではないかと期待されます。

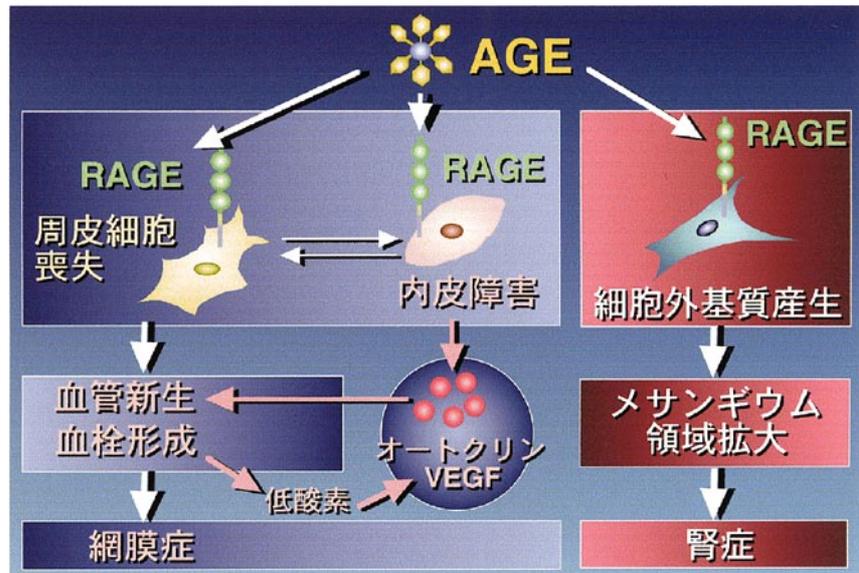


2. 研究の内容

網膜症と腎症は糖尿病性細小血管症の代表病型で、前者では血管内皮細胞と周皮細胞、後者ではメサンギウム細胞の変化が重要と考えられます。私達のこれまでの研究で、AGEが内皮細胞で血管新生を誘導する一方、周皮細胞喪失を来し得ること、AGEによってメサンギウム基質の産生亢進が起こることが見出されました。また、これらのAGE作用は、細胞膜表面に存在する特異レセプターであるRAGE (receptor for AGE)によって仲介されるものと推定されました。

そこで、私達のプロジェクトではさらに以下のような研究を進めています。

- (1) RAGEの機能的役割: RAGEトランスジェニック/遺伝子欠損マウスを作製し、これらの動物モデルに糖尿病を誘発した場合に網膜症や腎症が増悪/軽減されるかどうかを調べようとしています。これにより、糖尿病性細小血管症の発症、進展におけるAGE-RAGE系の役割がin vivoで検証されます。
- (2) AGEレセプター後の細胞内シグナリング: AGEリガンドがRAGEに結合した後の細胞内情報伝達経路については未だ明らかではありません。私達は、RAGEが受容したシグナルを細胞内に伝えるセカンドメッセンジャー分子を含め、AGEレセプター後の情報伝達を担う因子の探索を進めています。
- (3) 血管新生制御機構: 私達は先に、血管新生の主要因である低酸素が細小血管細胞自体によって産生される血管内皮増殖因子のオートクリン/パラクリン作用を介して内皮細胞増殖と管腔形成を誘導することを明らかにしました。ごく最近、血管内皮増殖因子が周皮細胞増殖因子活性をもつこともわかりました。アンチセンスディスプレイ法という新しい機能性遺伝子スクリーニング法も考案し、これを用いて血管新生制御に関係する新規因子の分離を試みています。内皮細胞と周皮細胞の増殖制御を司るオートクリン/パラクリン因子の全容を明らかにしたいと考えています。
- (4) 腎系球体硬化症発症機構: これまでの研究でマトリックス蛋白の発現誘導に関与する新しい転写因子が発見されましたので、この因子の活性化機構を調べています。コラーゲン特異的な分子シャペロンであるheat shock protein 47 (HSP47) と腎症発症との関わりも追求しています。
- (5) 予防・治療原理: 上記研究で糖尿病性網膜症・腎症の発症、進展に重要な役割をはたすと考えられる新規因子が同定されれば、それらを分子標的とする糖尿病性血管症予防、治療のための新原理を追求します。また、糖尿病患者には合併症を起こしやすい患者群と起こしにくい群とが存在することが知られていることから、それらの遺伝因子と糖尿病性合併症への易罹患性/抵抗性との関わりについても検討します。



試験管内での検討

- ・レセプター後情報伝達
- ・血管新生制御因子
- ・マトリックス転写因子

トランスジェニック/遺伝子欠損動物モデルでの検討

- ・RAGE, HSP47 ほか

臨床応用に向けた検討

- ・分子標的選択
- ・予防・治療原理
- ・易罹患性/抵抗性素因

3. 研究の体制等

期 間: 1997年8月～2002年3月

構 成: プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名、リサーチアソシエイト2名ほか。

実施場所: 金沢大学医学部生化学第二講座と徳島大学医学部臨床検査医学で互いに協力して研究を進めています。