

糖尿病性潰瘍の新しいメカニズム:皮下脂肪の細胞老化が鍵

～創部皮下脂肪の細胞老化が創傷治癒を制御する可能性を発見～

ポイント

- ・糖尿病で創傷が生じると、皮下脂肪で有害な老化細胞が出現することを解明。
- ・皮下脂肪で起こる細胞老化が、糖尿病性潰瘍の原因となる可能性を明らかに。
- ・老化細胞を標的とした新しい糖尿病性潰瘍治療の発展に繋がることが期待。

概要

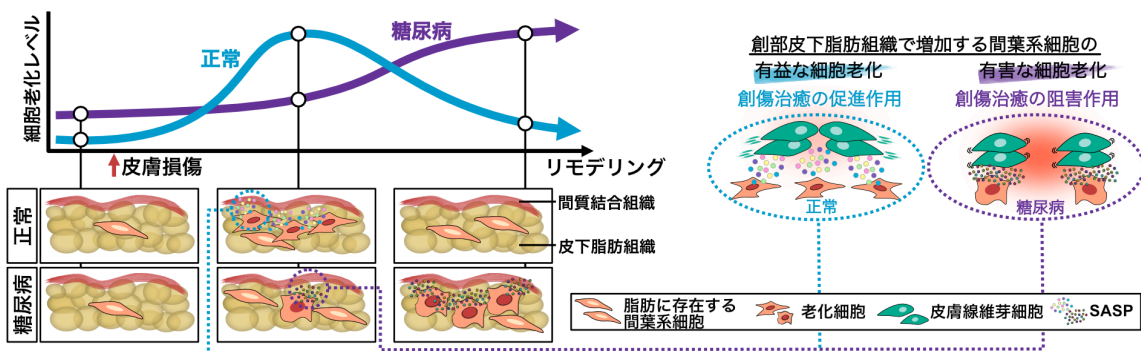
北海道大学大学院保健科学研究院の千見寺貴子教授、札幌医科大学医学部解剖学第2講座の齋藤悠城講師及び札幌医科大学大学院医学研究科博士課程の北愛里紗氏らの研究グループは糖尿病の皮下脂肪でおこる細胞老化*1が難治性の創傷を引き起こす可能性を新たに見出しました。

糖尿病患者に創傷が生じると、治りにくい傷（難治性創傷）となって感染や壊死を生じ、最悪の場合は下肢の切断にいたることが知られています。しかし、なぜ糖尿病では傷が治りにくいのか、その病態メカニズムは十分に明らかにされていません。

研究グループは、糖尿病モデルマウスと正常マウスに創傷を作り、創傷が治るプロセスをそれぞれ解析しました。すると、正常マウスの皮下脂肪では、傷ができると速やかに老化細胞が出現し、修復が進むにつれて老化細胞が消失しましたが、糖尿病モデルマウスでは異なるタイプの老化細胞が出現し、老化細胞が消失せず存在し続けることがわかりました。この細胞老化の現象は糖尿病患者検体を解析した結果でも同様でした。次に、糖尿病モデルマウスと正常マウスの細胞老化の違いを検討するため、細胞老化随伴分泌形質（SASP*2）という現象に着目して解析を行いました。正常マウスの皮下脂肪でおこる老化細胞は、SASPによって傷の修復を促進する一方で、糖尿病モデルマウスのSASPでは傷の修復を阻害することが明らかになりました。

本研究成果は、糖尿病の皮下脂肪における有害な老化細胞が、傷の修復を阻害することを明らかにしました。今後、より詳細な老化細胞の特性の解析を続けることで、老化細胞を標的とした新しい糖尿病性潰瘍治療の発展に繋がることが期待されます。

なお、本研究成果は、2022年4月5日（火）公開の *Communications Biology* 誌にオンライン掲載されました。



本研究の概要図。創傷治癒過程の皮下脂肪組織に有益な老化細胞と有害な老化細胞を同定し、糖尿病における創傷治癒治癒の遅延メカニズムを解明

【背景】

近年、「細胞老化」という現象が注目を集めています。細胞老化は、細胞にダメージが加わった時、異常な増殖を防ぐための生体防御システムの一つで、自らの増殖を止めるとサイトカインやケモカインなど様々な因子の分泌現象（細胞老化関連分泌形質:SASP）を起こします。このSASPによって、老化細胞は免疫細胞を誘導し、また自らを貪食させることでクリアランスされて、組織の修復・再生を促します。しかし、老化細胞が損傷部位に蓄積することで、慢性炎症を引き起こすことが報告されて以降、慢性炎症で有害化する細胞老化の解明に注目が集まっています。

研究グループでは、糖尿病でこの細胞老化の制御機構が異常となることで創傷治癒が遅延することが、糖尿病性潰瘍の原因ではないかと考えました。

【研究手法】

2型糖尿病モデルマウス（db/db マウス）の背部に創傷を作成し、治癒過程の皮膚及び皮下脂肪組織を採取しました。採取した組織で遺伝子発現解析及び組織学的解析を中心に行い、細胞老化因子の発現レベル、老化細胞の局在や出現タイミングなどを解析しました。また、創傷治癒過程の皮下脂肪組織が産生するSASP因子を半網羅的に解析しました。ついで、得られたSASP因子を含む培養液で正常な皮膚線維芽細胞を培養し、創傷治癒アッセイを実施し、創傷治癒過程で細胞老化を起こす脂肪組織の機能的解析を試験管内で検討しました。

【研究成果】

はじめに、2型糖尿病モデルマウス（db/db マウス）の背部に創傷を作成し、2日後、8日後の創部皮膚及び創部皮下脂肪組織を採取し解析したところ、糖尿病モデルマウスとコントロールマウス共に細胞老化因子及びSASP因子の発現亢進を認めました。検出した複数の因子にて詳細な分析を行ったところ、正常な創傷治癒と糖尿病モデルでの創傷治癒の間では、創部皮下脂肪組織において細胞老化因子やSASP因子の発現パターンが大きく異なることが明らかになりました（図1）。この結果から、皮下脂肪における細胞老化のタイプの違いが創傷治癒に影響を与えているのではないかと考えました。

次に、糖尿病の皮下脂肪が創傷治癒を阻害しているのかを明らかにするために、糖尿病モデルマウスの皮下脂肪を正常なマウスの皮下に移植して、創傷治癒のプロセスを観察しました。すると、糖尿病モデルマウスの皮下脂肪が移植されたマウスでは創傷治癒が遅延すると同時に、皮下脂肪の細胞は創傷部にはほとんど遊走しないことがわかりました（図2）。

この結果から、皮下脂肪の細胞は創部まで遊走して創傷治癒に影響するのではなく、SASPによる分泌因子によって創傷治癒を制御していることが推察されました。そこで、創傷部の皮下脂肪をそれぞれ正常及び糖尿病モデルマウスから採取して分泌する因子を解析したところ、創傷後2日の時点で正常の皮下脂肪からは大量のサイトカインや成長因子を含むSASPを分泌する一方、糖尿病では分泌されるSASP因子の種類が少なく、さらに正常とは異なる種類のSASPを分泌することがわかりました（図3）。

最後に、これらのSASP因子を含む培養液で正常な皮膚線維芽細胞を培養し、培養器の中で人工的に創傷を作製したところ、正常のSASPは線維芽細胞の遊走を高めて傷の治りを促進する一方で、糖尿病のSASPは線維芽細胞の遊走を抑制して、傷の治りを制限することがわかりました（図4）。

【今後への期待】

研究グループでは、創傷部の皮下脂肪でおこる老化細胞が、正常な皮膚の創傷治癒に促進的に機能することを明らかにすると同時に、糖尿病では有害な老化細胞が皮下脂肪に蓄積して、創傷治癒を阻害することを明らかにしました。今後、より詳細な老化細胞の特性の解析を続けることで、難治性の糖尿病性潰瘍のさらなる病態解明と新しい治療法の開発に繋がることが期待されます。

論文情報

論文名 Altered regulation of mesenchymal cell senescence in adipose tissue promotes pathological changes associated with diabetic wound healing (脂肪組織における間葉系細胞の細胞老化は糖尿病性創傷の病的変化を促進する)

著者名 北愛里紗¹, 齋藤悠城^{2*}, 三浦倫寛³, 宮島真貴³, 山本瀬菜³, 佐藤吏紗³, 四柳高敏¹, 藤宮峯子², 千見寺(齋藤)貴子^{2,4*} (1札幌医科大学医学部形成外科学講座, 2札幌医科大学医学部解剖学第二講座, 3北海道大学大学院保健科学院, 4北海道大学大学院保健科学研究院, *責任著者)

雑誌名 Communications Biology (国際科学雑誌)

DOI doi.org/10.1038/s42003-022-03266-3

公表日 2022年4月5日(金)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院保健科学研究院 教授 千見寺貴子(ちけんじたかこ)

TEL 011-706-3382 FAX 011-706-3382 メール chickenji@pop.med.hokudai.ac.jp

札幌医科大学医学部解剖学第二講座 講師 齋藤悠城(さいとうゆうき)

TEL 011-611-2111 FAX 011-618-4288 メール yuki.saito@sapmed.ac.jp

配信元

北海道大学社会共創部広報課(〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

札幌医科大学経営企画課企画広報係(〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目)

TEL 011-611-2111 FAX 011-611-2237 メール kouhou@sapmed.ac.jp

【参考図】

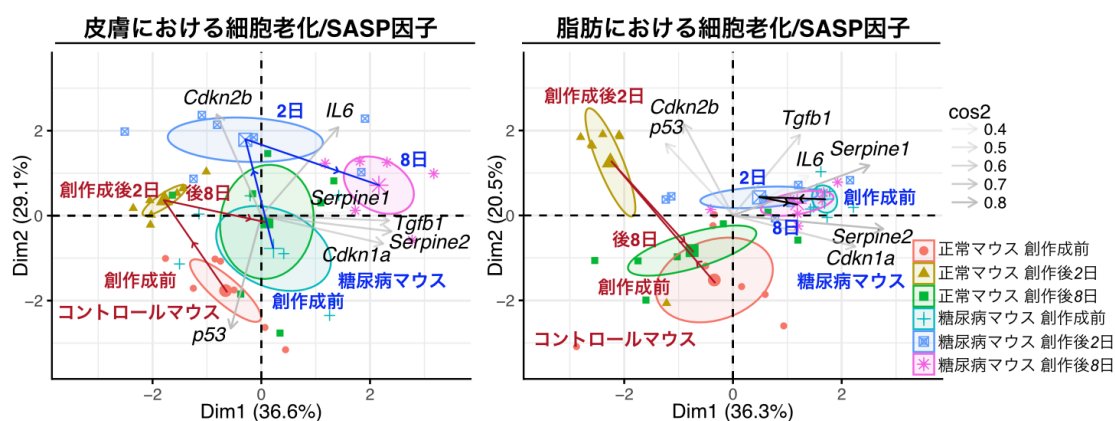


図 1. 正常マウスと糖尿病モデルマウスの皮膚及び脂肪組織における細胞老化/SASP 因子の発現と主成分分析。正常な創傷治癒過程で細胞老化/SASP 因子のダイナミックな変化を認めた。

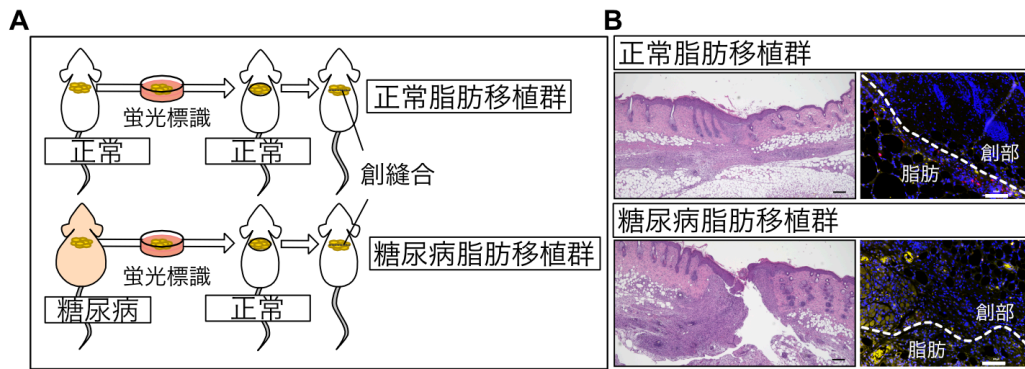


図 2. 糖尿病モデルマウス由来脂肪組織を移植すると、正常なマウス皮膚の創傷治癒が阻害されたが (A), 創傷部に脂肪由来細胞は遊走していなかった (B)。

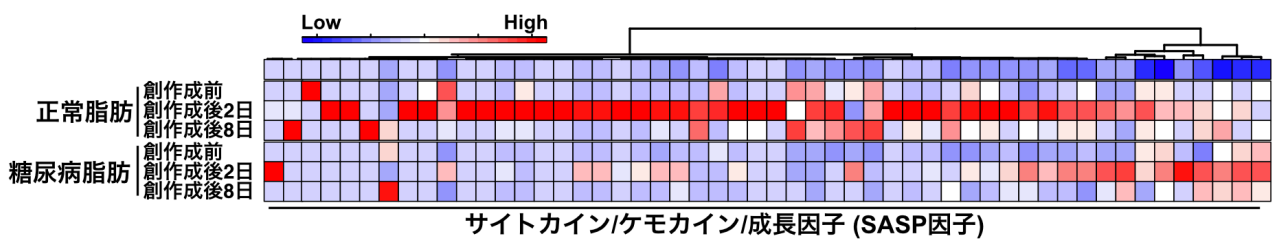


図 3. 創傷治癒過程における脂肪組織が分泌する SASP 因子の解析。正常脂肪組織では多くの SASP 因子の分泌を認めた。

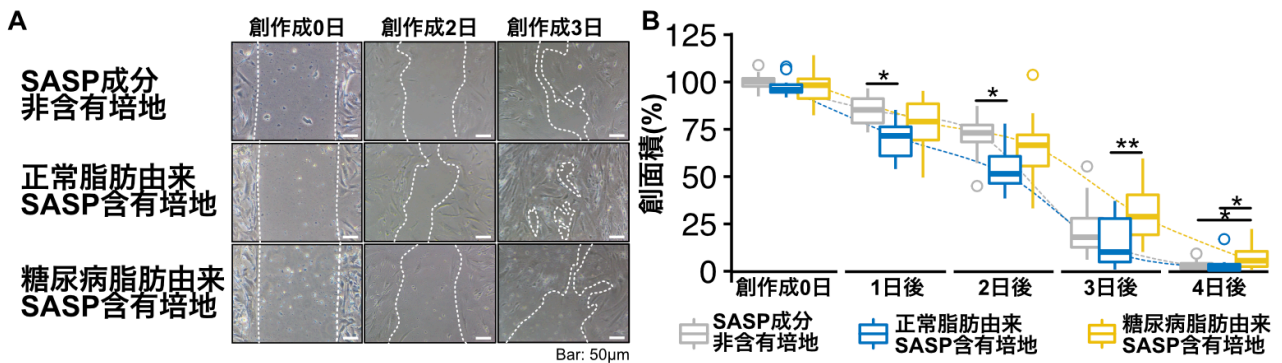


図 4. 創傷治癒アッセイによって、正常脂肪組織由来 SASP が線維芽細胞の創閉鎖を促進する一方、糖尿病脂肪由来 SASP は線維芽細胞の創閉鎖を阻害した (A,B)。

【用語解説】

* 1 細胞老化 … ダメージを受けた細胞が老化することで、Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) と呼ばれる現象を起こし、免疫細胞の動員を増加させる。老化した細胞は免疫細胞によってクリアランスされ、正常な組織リモデリングが完了する。一方、正常にクリアランスされない老化細胞の存在も知られ、それらは慢性炎症を引き起こす。

* 2 SASP … 細胞老化を起こした細胞が様々な分泌因子を産生する現象のこと。分泌因子にはサイトカインやケモカイン、細胞外マトリクス分解酵素などが含まれる。