

平成 21 年 5 月 14 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790639

研究課題名 (和文) 血糖変動による動脈硬化発症メカニズム

研究課題名 (英文) Glucose Fructuation and atherogenesis

研究代表者

東 浩介 (AZUMA KOSUKE)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：40420830

研究成果の概要：

糖尿病発症前の段階では血糖変動が生じ、単球の内皮細胞接着が生ずる。この際、内皮細胞では形質転換を生じ、平滑筋細胞としての表現系を同時に有する APEC (Alpha-smooth muscle Positive Endothelial Cell) となることを見出した。本細胞は動脈硬化プラークに一致して高密度に存在しており、通常血管内皮細胞に比較し、より硬度が増加していた。本研究により、動脈硬化発症過程において血管内皮細胞は単球・マクロファージとの相互作用のもとに物理特性を能動的に変化させることが明らかになった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：代謝内分泌学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：動脈硬化学、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、糖尿病、プラーク、NEMOes 法、APEC、原子間力顕微鏡

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化の発症早期において血管内皮細

胞に単球の接着、内皮下への浸潤が生ずる。血糖変動本現象を促進し動脈硬化発症を加速化する。しかし、血管内腔への単球接着は一様ではなく、血流や血圧などの物理的影響が血管内皮細胞に作用することで血管内皮細胞の表現系が変化すると想定される。しかし、このような内皮細胞の変化を検出した報告がこれまで欠如していた。

2. 研究の目的

動脈硬化発症に関わる部位の血管内皮細胞はそれ以外の健常な血管内皮細胞とは異なる表現系を発現することを証明する。さらに、動脈硬化リスク因子との相関を明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) Rodent、およびヒト剖検例胸部大動脈を摘出し、抗平滑筋抗体・抗単球・マクロファージ抗体を用いてホルマウント染色する。これを NEMOes 法により血管内腔面を観察・定量化する。
- (2) 血糖変動・終末糖化産物・腎不全などの負荷を与えたラット、および動脈硬化モデルマウスを用いて同定された細胞密度を検討する。
- (3) 同定された細胞の物理特性を原子間

力顕微鏡により評価する。

4. 研究成果

- (1) 大動脈には α SMA を有する血管内皮細胞が同定された。(APEC; (Alpha-smooth muscle Positive Endothelial Cell)~ マウス・ラット・ヒト) 特に、ヒトにおいては非動脈硬化部分には見られず、粥状硬化部分近傍に認められた。
- (2) 単球接着促進刺激となりうる、種々の刺激は APEC 密度を増加させた。また動脈硬化プラーク直上の血管内皮細胞は APEC であった。
- (3) APEC は正常な血管内皮細胞に比較して細胞膜~細胞質までの弾性が上昇していた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Kosuke Azuma, Kouichiro Ichimura, Tomoya Mita, Shiho Nakayama, Wen Long Jin, Takahisa Hirose, Yoshio Fujitani, Katsuhiko Sumiyoshi, Kazunori Shimada, Hiroyuki Daida, Tatsuo Sakai, Masako Mitsumata, Ryuzo Kawamori and Hirotaka Watada
Presence of α -smooth muscle actin-positive endothelial cells in the luminal surface of adult aorta.
Biochemical and Biophysical Research Communications
Volume 380, 620-626 2009, 査読あり

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東 浩介 (AZUMA KOSUKE)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：19790568

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし