

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：37107

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07170

研究課題名（和文）糖尿病における創傷治癒遅延に対するプロスタグランジンD2の役割

研究課題名（英文）Involvement of hematopoietic PGD2 synthase and DP1 receptor for delayed wound healing in streptozotocin-induced diabetic mice

研究代表者

鎌内 朋子（森山朋子）（Kamauchi, Tomoko）

第一薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：90400134

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：高血糖状態の皮膚においては表皮ランゲルハンス細胞で造器型PGD合成酵素（HPGDS）の発現が増加していることを証明した。HPGDS阻害剤を糖尿病マウスに投与すると創傷治癒が促進することが分かった。また、PGD2受容体であるDP1受容体はケラチノサイトに発現しており、糖尿病マウスにDP1受容体拮抗薬を投与すると部分的に創傷治癒遅延が改善することが分かった。これらの成果から、高血糖状態の皮膚では表皮ランゲルハンス細胞でHPGDSにより産生されたPGD2がケラチノサイトのDP1受容体を介して創傷治癒遅延に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病性皮膚潰瘍といった創傷治癒遅延は、非常に難治性であり、重症になると患部の切断を避けられない。また切断後はQOLが低下するばかりか感染症等を高頻度に発症し、生命予後は不良であり、糖尿病性皮膚潰瘍に対する有効な治療薬の開発が社会的急務となっている。本研究において、高血糖状態の皮膚では表皮ランゲルハンス細胞でHPGDSにより産生されたPGD2がケラチノサイトのDP1受容体を介して創傷治癒遅延に関与していることが示唆された。従ってHPGDS阻害薬やDP1受容体拮抗薬が糖尿病性皮膚潰瘍の治療薬になることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated that the expression of hematopoietic PGD synthase (HPGDS) is increased in epidermal Langerhans cells in hyperglycemic skin. We found that administration of an HPGDS inhibitor to diabetic mice promoted wound healing. We also found that the DP1 receptor, a PGD2 receptor, is expressed in keratinocytes, and administration of a DP1 receptor antagonist to diabetic mice partially ameliorated delayed wound healing. These results suggest that in hyperglycemic skin, PGD2 produced by HPGDS in epidermal Langerhans cells is involved in delayed wound healing via the DP1 receptor in keratinocytes.

研究分野：薬理学

キーワード：プロスタグランジンD2 糖尿病性皮膚潰瘍 プロスタグランジン合成酵素

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病性皮膚潰瘍といった創傷治癒遅延は、非常に難治性であり、重症になると患部の切断を避けられない。また切断後はQOLが低下するばかりか感染症等を高頻度に発症し、生命予後は不良である。現在、糖尿病性皮膚潰瘍に対する有効な治療薬の開発が社会的急務となっている。

プロスタグランジン(PG)D₂は炎症反応の中心的役割を担うプロスタグランジンのひとつであり、造血系細胞の細胞膜アラキドン酸を基質としてシクロオキシゲナーゼ(COX)とHPGDSの触媒で産生され、PGD₂受容体(DP1とDP2)を介して作用し、癌の血管新生や免疫細胞の浸潤に関わることが報告されている。代表者は糖尿病性皮膚潰瘍の発症において、高血糖状態の皮膚に発現する造血管型PGD₂合成酵素(HPGDS)が重要であることを見出した。従って、PGD₂が糖尿病による創傷治癒遅延に関わる重要な因子であり、HPGDS阻害薬や受容体拮抗薬でPGD₂の働きを制御することで創傷治癒を促進することができると考えた。

2. 研究の目的

高血糖状態の皮膚においてHPGDSの発現が誘導され、HPGDSを阻害すると創傷治癒が促進されることから、PGD₂は創傷治癒遅延や血管新生抑制に関わる重要な因子である可能性が考えられる。本研究では、PGD₂シグナルを軸とした創傷治癒遅延のメカニズムを解明し、HPGDS阻害薬を新規創傷治癒促進薬として創出する。

3. 研究の方法

実験で使用するすべてのマウスにストレプトゾトシン(STZ)で糖尿病を誘発し、背部皮膚に8mm径の傷を与え創傷モデルを作製した。

(1) HPGDS由来のPGD₂産生場所と産生細胞の特定

HPGDSは、末梢組織において、肥満細胞、皮膚のランゲルハンス細胞、抗原提示細胞や活性化したマクロファージに高発現する。そこで、PGD₂産生細胞を特定するために、受傷後の皮膚切片を作製し、HPGDSに特異的な抗体を用い免疫染色を行った。また、ターゲットとする細胞に特異的なマーカー(マクロファージ:CD68、iNOS、肥満細胞:CD45⁺、ランゲルハンス細胞:ランゲリン、EpCAM)に対する特異的な抗体を用いた免疫組織学的解析を行い、創傷時のPGD₂産生細胞を特定した。

(2) 糖尿病マウスの皮膚におけるPGD₂受容体(DP1受容体、DP2受容体)の関与

糖尿病マウスの皮膚におけるPGD₂受容体(DP1受容体、DP2受容体)発現についてmRNA発現量と測定し、発現部位を確認するために、PGD₂受容体(DP1受容体、DP2受容体)に特異的な抗体を用い免疫染色を行った。

(3) 創傷治癒遅延に対するDP1受容体拮抗薬、DP2受容体拮抗薬の効果

糖尿病マウスの背部皮膚に傷を与えたのち、DP1受容体拮抗薬、DP2受容体拮抗薬を腹腔内投与し、創傷治癒に対する効果を検討した。

4. 研究成果

(1) HPGDS由来のPGD₂産生場所と産生細胞の特定

ストレプトゾトシン(STZ)誘発性糖尿病マウスの皮膚においてHPGDS mRNAの発現が非糖尿病マウスに比べ有意に増加していた。STZ誘発性糖尿病マウスは非糖尿病マウスに比べ傷の治りが遅いが、STZ誘発性糖尿病マウスにHPGDS阻害薬を経口投与すると創傷治癒促進効果がみられた。また、HPGDS由来のPGD₂産生場所と産生細胞の特定を行った。その結果、HPGDSは表皮ランゲルハンス細胞に発現していることが分かった。

(2) 糖尿病マウスの皮膚におけるPGD₂受容体(DP1受容体、DP2受容体)の関与

糖尿病マウスの皮膚におけるPGD₂受容体(DP1受容体、DP2受容体)発現についてmRNA発現量を測定した結果、非糖尿病マウスに比べDP1受容体mRNAの発現量に有意な差は見られなかったが増加傾向にあった。DP2受容体mRNAは非糖尿病マウスに比べ糖尿病マウスにおいて有意に増加していることが分かった。また、それぞれの受容体の局在について特異的な抗体を用いて調べた結果、DP1受容体はケラチン-5陽性細胞に発現していることが分かった。DP2受容体は皮膚に発現しているもののどの細胞に発現しているかについては特定できていない。

(3) 創傷治癒遅延に対する DP1 受容体拮抗薬、DP2 受容体拮抗薬の効果

糖尿病マウスの背部皮膚に傷を与えたのち、DP1 受容体拮抗薬、DP2 受容体拮抗薬を 1 日 1 回腹腔内投与し、創傷治癒に対する効果を検討した。その結果、DP1 受容体拮抗薬では部分的に創傷治癒遅延を改善する効果が認められた。また、DP2 受容体拮抗薬においても同様に検討した結果、有意な差は認められなかった。

以上の結果から、高血糖の皮膚ではランゲルハンス細胞の HPGDS によって産生される PGD₂ がケラチノサイトに発現する DP1 受容体に作用し、創傷治癒遅延に関与している可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鎌内 朋子、裏出 良博、有竹 浩介
2. 発表標題 糖尿病における創傷治癒遅延に対するプロスタグランジンD2の関与
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鎌内 朋子、松本 晴樹、裏出 良博、有竹 浩介
2. 発表標題 糖尿病における創傷治癒遅延に対するプロスタグランジンD2合成酵素の関与について
3. 学会等名 第95回薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鎌内朋子、窪田敏夫、有竹浩介
2. 発表標題 糖尿病における創傷治癒遅延に対するプロスタグランジンD2の関与
3. 学会等名 日本創傷治癒学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	有竹 浩介 (Aritake Kosuke) (70390804)	第一薬科大学・薬学部・教授 (37107)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------