

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月24日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791718

研究課題名（和文） 糖尿病性潰瘍におけるAGEs・RAGEの関与の検討

研究課題名（英文） Study of AGEs and RAGE in the occurrence of diabetic foot ulcer

研究代表者 安田 聖人

(YASUTA MASATO)

福井大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00362054

研究成果の概要（和文）：AGEsとは終末糖化産物（advanced glycation end products）のことであり、高血糖が持続することで産生され、糖尿病の様々な合併症の原因と考えられている。糖尿病性足潰瘍もその合併症の一つである。糖尿病性足潰瘍の様々な部分にAGEsが存在するかどうかを確かめたところ、潰瘍や癒痕、治癒途中の盛り上がった肉芽組織などにもAGEsが存在しており、潰瘍の発生と治癒の遅延に関与している可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：Hyperglycemia forms a substance known as Advanced glycation end products (AGEs), and AGEs cause damage in the diabetes complications. Diabetic foot ulcer is one of the diabetes complications. We confirmed that AGEs are in various part of a diabetic foot ulcer. Diabetic foot ulcer and wound healing delay may be caused by AGEs.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・形成外科学

キーワード：創傷治癒、AGEs、RAGE、糖尿病性足潰瘍

## 1. 研究開始当初の背景

近年、糖尿病患者は増加の一途を辿っている。糖尿病予備軍も含めると約2000万人の糖尿病患者が存在することが明らかとなった。それに伴い糖尿病性足潰瘍患者も増加しており、感染により生命が脅かされたり、下肢切断によりADLが著しく低下するなど、そのコン

トロールは糖尿病患者のQOLを維持する上で非常に重要である。

AGEsとは終末糖化産物（advanced glycation end products）のことであり、高血糖が持続することで産生され、糖尿病の様々な合併症の原因と考えられている。糖尿病性足潰瘍も合併症の一つであり、同様にAGEs、RAGEの関与が

予想される。

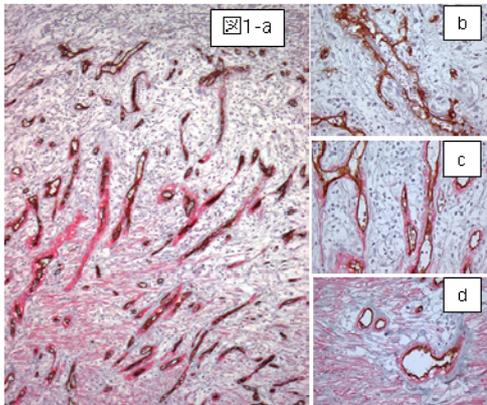
## 2. 研究の目的

皮膚潰瘍や肉芽組織での AGEs や RAGE 発現に関する検討はなされておらず、この研究で、糖尿病性足潰瘍の発症と病態に対する AGEs の関わりを解析し、足潰瘍の予防と速やかな治癒を目指すものである。

## 3. 研究の方法

福井大学皮膚科ではこれまで、静脈鬱滞性潰瘍、糖尿病性潰瘍など様々な難治性潰瘍の治療を行ってきた。その過程において難治性潰瘍部位の病理標本や治療経過中の不良肉芽の病理標本、また良性肉芽の病理標本など、多種多様の創傷治癒経過中の肉芽病理組織標本をパラフィンブロックとして保存している。

健全なヒト創傷上の良性肉芽組織は表面のフィブリンマトリックスとその下層の線維性組織という二層性のシンプルな組織構築を持っており、とくにフィブリンマトリックス内はほぼ表面を先端とする未熟な新生血管のみが実質臓器として存在している (図 1)。



肉芽組織の最表面には周皮細胞の covering がない内皮細胞のみの血管が存在し、新生血管に特徴的な、管腔を持たない細胞が枝を伸ばす sprouting、管腔内に仕切りができ複数の管腔へ分葉する intersusception の像が認められる (b)。そのすぐ下層では未熟な周皮細胞が内皮細胞をぶ厚く覆う pericyte abundant とされる新生血管に特徴的な像が確認できる (c)。

このように肉芽組織は血管内皮細胞、周皮細胞、AGEs、RAGE の検討に適した材料であるといえる。

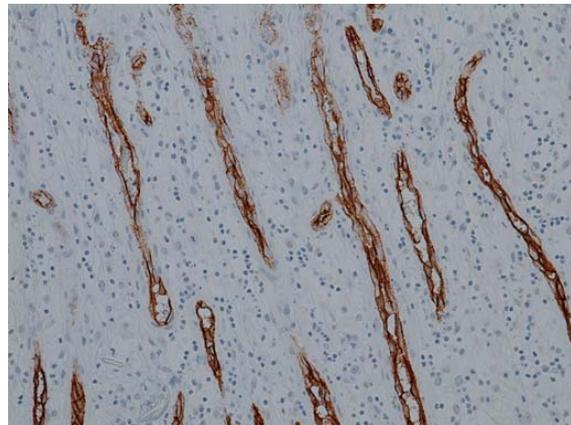
これらのパラフィンブロックを薄切し未染色スライドを作成する。CD31、 $\alpha$ -SMA での免疫組織化学染色を行い、

肉芽表層での血管内皮前駆細胞、周皮細胞の分布、新生血管の走行を分析する。また、難治性潰瘍、創傷治癒の各段階での肉芽で比較、検討を行い、創傷治癒の病態を解析する。

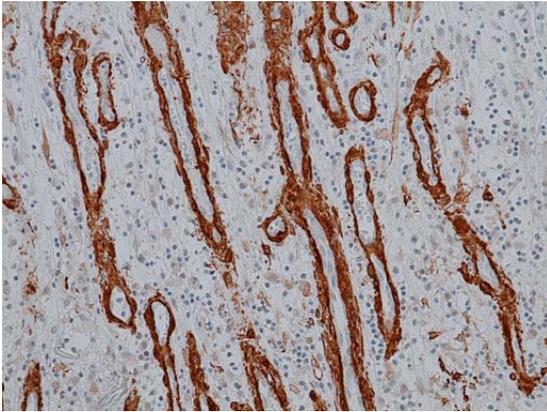
同様に RAGE に対する免疫組織化学染色を行い、発現の分布、基礎疾患、病態による違いを比較検討する。

## 4. 研究成果

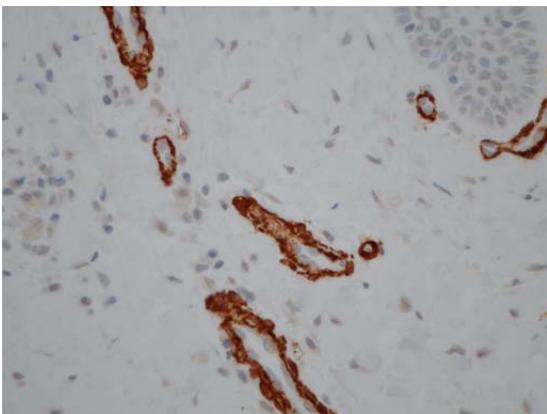
糖尿病性潰瘍の肉芽組織に対して CD34、 $\alpha$  SMA、AGE s、RAGE の染色を行った。下図のとおり血管内皮細胞に一致して CD34 の染色を認め、AGE s も淡く染色されている。周皮細胞に一致して  $\alpha$  SMA の染色を認め、RAGE は内皮細胞・周皮細胞ともに染色を認める。



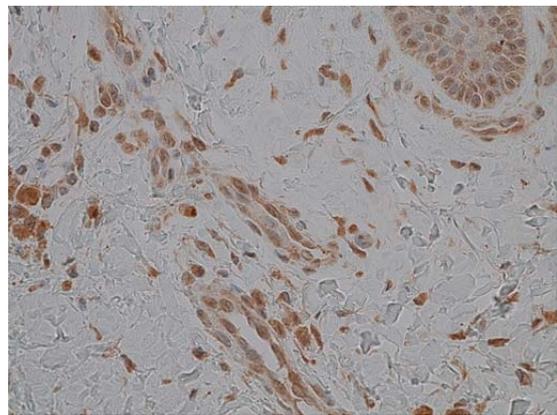
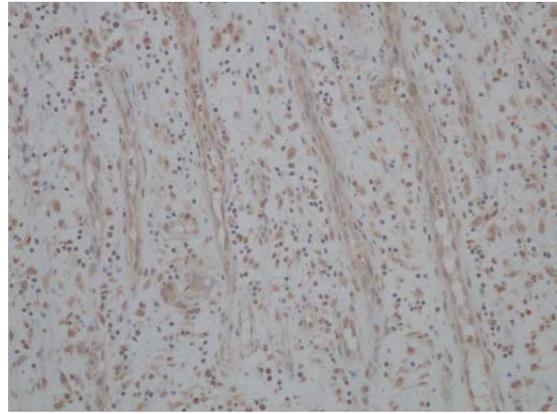
CD34 による染色で、血管内皮細胞が染色された。



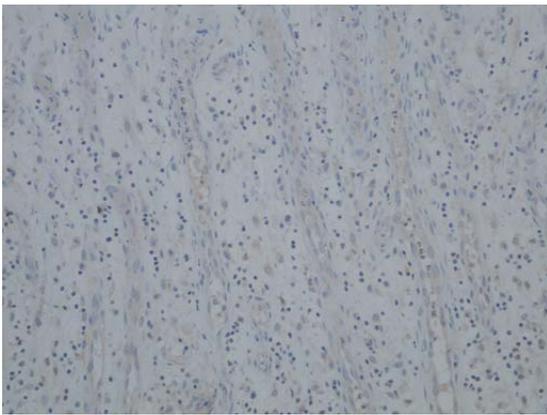
AGEs の染色により血管内皮細胞の一致した部分の染色を認める。



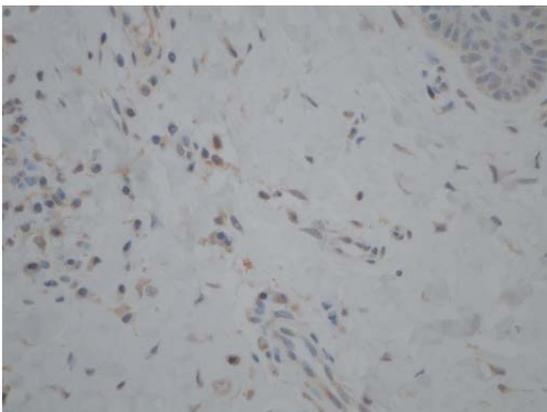
$\alpha$ SMA による染色で、周皮細胞の染色を認める。



RAGE では内皮細胞、周皮細胞を含めて全体的な染色を認める。



上記のとおり染色結果となったが、標本は 50 以上あり、潰瘍の原因による違い、病態による違い、非特異的染色の除外などがまだ十分には検討されていないため、今後も検討を行う予定である。



##### 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 0 件)

〔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〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

安田聖人 (YASUTA MASATO)

福井大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00362054

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

熊切 正信 (KUMAKIRI MASANOBU)

福井大学・医学部・教授

研究者番号：60125309