

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 13 日現在

機関番号：20101
研究種目：挑戦的萌芽研究
研究期間：2011 ～ 2012
課題番号：23659098
研究課題名（和文） 異常骨髄幹細胞を標的にしたイマチニブによる糖尿病合併症の治療戦略
研究課題名（英文） Therapeutic strategies for diabetic complications by using Imatinib
研究代表者 藤宮 峯子 (FUJIMIYA MINEKO)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号：10199359

研究成果の概要（和文）：イマチニブは異常な骨髄細胞の末梢臓器への浸潤を防ぎ、肝臓や腎臓のTNF α 産生を抑制する効果があることが判明した。本研究で得られた結果は、糖尿病合併症の治療戦略として極めて重要なものである。

研究成果の概要（英文）：Results showed that imatinib inhibits the infiltration of abnormal bone marrow-derived cells into peripheral organs and blocked TNF α expression in the kidney and liver of diabetic animals. Therefore imatinib has a therapeutic potential for diabetic complications.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・解剖学一般（含組織学・発生学）

キーワード：糖尿病合併症、肝臓、腎臓、イマチニブ、骨髄由来細胞

1. 研究開始当初の背景

糖尿病人口の急激な増加は大きな社会問題となっている。糖尿病でおこる腎障害や脳・心血管障害は死に直結し、また腎透析患者の増加は国の医療経済を大きく圧迫している。この現状を鑑みると、糖尿病合併症に対する効果的な治療法の開発は急務と言える。現在用いられている経口糖尿病薬は、糖尿病合併症の不可逆的な病態に対する効果は少ない。またインスリン投与の適応になる場合でも、血糖値の正常化は得られても臓器不全の改善は見込めないのが現状である。

本研究の斬新さは、糖尿病合併症の原因を、異常骨髄細胞が末梢臓器細胞と細胞融合することで多臓器傷害を引き起こすというセントラルドグマに則って研究を行っている点であり、未分化な骨髄細胞を消失させることで糖尿病合併症を完全治癒に導こうとするものである。

研究代表者による先行研究で2型糖尿病マウス肝臓には、骨髄細胞と肝細胞が融合しTNF α を産生する異常細胞が出現するが、イマチニブの投与で異常細胞は消失した。また同時に肝臓の脂肪変性も改善した。腎臓、血

管、後根神経節などでも異常細胞の消失が見られたことより、高血糖が原因で起こる異常骨髄細胞の末梢臓器への動員がイマチニブで抑制された為と考えた。

イマチニブによって異常骨髄細胞の末梢への動員を抑制することで、糖尿病合併症の治療を行うというアイデアは、慢性骨髄性白血病(CML)の治療中に起こるイマチニブ耐性という現象から発想を得た。つまりイマチニブによって CML 細胞表面の CXCR4 受容体(ケモカイン受容体)が活性化され、骨髄のストローマ細胞から出る SDF-1(ケモカイン)と反応し、CML 細胞はストローマ細胞(ニッチ)に抱きかかえられるためにイマチニブの効果が CML 細胞に及ばないというものである。この現象を逆手にとって、糖尿病で出現する骨髄由来の未分化細胞(骨髄球-単球系)表面の CXCR4 をイマチニブによって活性化し、異常細胞を骨髄ストローマ細胞(ニッチ)にとどめることで多臓器障害をくい止めるというものである(下図)。

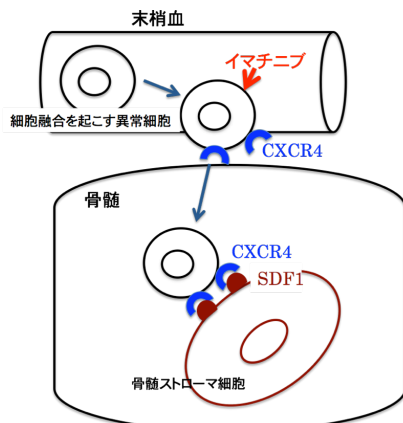


図3 イマチニブの作用で細胞表面のCXCR4受容体が活性化され、骨髄でストローマ細胞に抱きかかえられる。

2. 研究の目的

イマチニブ(グリーベック)は、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤で慢性骨髄性白血病(CML)の治療薬である。イマチニブは、CML

細胞のケモカイン受容体(CXCR4)を活性化し、CML細胞を骨髄に留めるという作用があり、この作用から糖尿病合併症の治療に使えるという着想をもった。これまで研究代表者は、糖尿病の病態において、異常な骨髄由来細胞が末梢臓器に浸潤し、相手の細胞と細胞融合することで臓器障害を起こすことを報告してきた。イマチニブで異常な骨髄細胞の末梢臓器への浸潤を抑制できれば、糖尿病で起こる臓器障害を治癒に導くことができる。

従って本課題の目的は、イマチニブを投与することで、糖尿病性腎障害、肝障害、神経障害、血管障害などの合併症を消失しうることを証明し、その作用機序まで明らかにしようとするものである。

3. 研究の方法

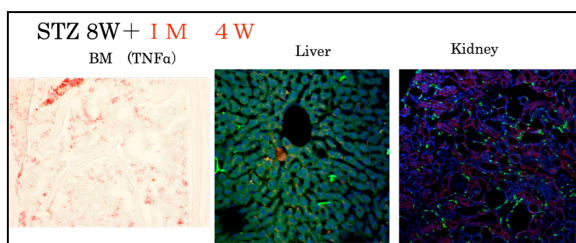
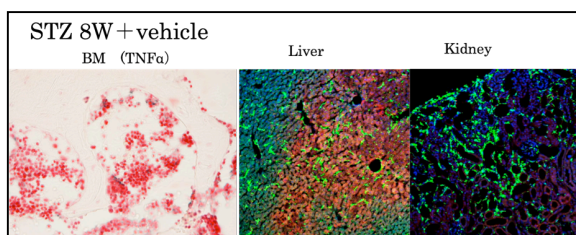
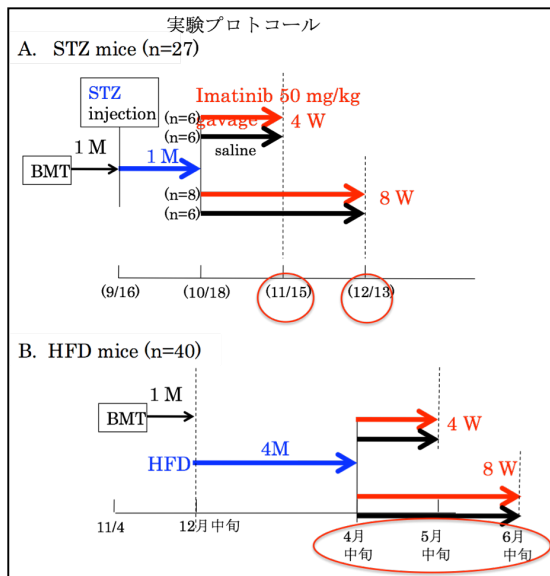
モデル動物として、STZ投与後12週の1型糖尿病マウスおよび高脂肪食(HFD)摂取7ヶ月の2型糖尿病マウスモデルを用い、イマチニブ(50 mg/kg/day)を2週間連続で経口投与した群とvehicle群を作成した。骨髄由来細胞の動態を調べるために、マウスは全てGFPTgマウスから骨髄移植をしたキメラマウスを用いた。肝臓、腎臓の共焦点顕微鏡によるGFP陽性細胞の検出と、TNF α 陽性細胞の分布を画像解析で定量的に解析した。さらに、骨髄単核球をFACSで分離し、CXCR4発現をイマチニブ投与群と対照群で比較検討した。

4. 研究成果

イマチニブ投与で、1型糖尿病モデル(STZ mice)と2型糖尿病モデル(HFD mice)の両方で、肝臓、腎臓への骨髄由来細胞(GFP陽性細胞)の浸潤が抑制され、TNF α 陽性細胞が減少することがわかった。また、骨髄単核球のCXCR4

発現が1型と2型糖尿病モデルマウスで低下し、イマチニブ投与で正常レベルに回復した。

以上の結果より、イマチニブは異常な骨髄細胞の末梢臓器への浸潤を防ぎ、肝臓や腎臓のTNF α 産生を抑制する効果があることが判明した。本研究で得られた結果は、糖尿病合併症の治療戦略として極めて重要なものである。



<上図の説明>

糖尿病動物で肝臓、腎臓に浸潤した骨髄由来細胞(GFP陽性)が、imatinibの投与で減少した。さらに、糖尿病動物の骨髄、肝臓、腎臓ではTNF陽性細胞が増加するが(赤色蛍光もしくはDAB陽性細胞)、imatinibの投与で著明に減少した。

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3件)

- 1) Fujimiya M, Nagaishi K, Yamashita T, Ataka K. Bone marrow stem cell abnormality and diabetic complications. *Anat Rec (Hoboken)*. 査読有、2012 295:917-21. doi: 10.1002/ar.22445.
- 2) Yamashita T, Fujimiya M, Nagaishi K, Ataka K, Tanaka M, Yoshida H, Tsuchihashi K, Shimamoto K, Miura T. Fusion of bone marrow-derived cells with renal tubules contributes to renal dysfunction in diabetic nephropathy. *FASEB J*. 査読有、2012 26:1559-68. doi: 10.1096/fj.11-183194.
- 3) 藤宮峯子 糖尿病合併症における骨髄細胞の意義 循環器内科 査読無、72巻 2012、426-430

[学会発表] (計3件)

- 1) 永石 歓和、安宅 弘司、石川 浩三、藤宮 峯子 骨髄間葉系幹細胞を用いた糖尿病性肝障害に対する新規治療法 日本再生医療学会 2013 横浜
- 2) 永石 歓和、安宅 弘司、石川 浩三、藤宮 峯子 骨髄間葉系幹細胞を用いた糖尿病合

併症の治療 日本解剖学会 2013 高松

- 3) 安宅弘司、永石勲和、石川浩三、藤宮峯子
糖尿病における骨髄幹細胞の異常
日本解剖学会 2013 高松

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤宮 峯子 (FUJIMIYA MINEKO)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：10199359

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：