

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462730

研究課題名(和文) 糖尿病性皮膚潰瘍の発生予防-皮膚バリア機能破綻機序の解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Mechanism of diabetic complications in the skin

研究代表者

岡野 純子 (Okano, Junko)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50447968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病患者に発症する皮膚潰瘍は、しばしば潰瘍化し治療に難渋する。従って糖尿病皮膚難治性潰瘍に対する新規治療法の開発は、最近注目を浴びてきたものの、「創傷がない糖尿病皮膚」の病態の解析はほとんど行われていなかった。そこで高血糖が主病態である1型糖尿病マウスを用いて、皮膚の機能び分子生物学的解析を行った。その結果、糖尿病マウスは創がない状態でもバリア機能がすでに破綻し、皮膚の増殖および分化を制御する遺伝子の異常が観察された。本研究により、「創傷が生じていなくても高血糖に暴露された皮膚は病態異常が起こっており、難治性潰瘍の基盤となる」という新たな事実がわかった。

研究成果の概要(英文)：Diabetes causes skin complications, including xerosis and foot ulcers. Ulcers complicated by infections exacerbate skin conditions, and in severe cases, limb/toe amputations are required to prevent the development of sepsis. In the present study, we demonstrated that hyperglycemia induces skin barrier dysfunction with alterations of epidermal integrity, using non-wounded skin of type 1 diabetic mice. Disrupted homeostasis in the non-wounded skin could be the underlying mechanisms of non-healing diabetic skin complications.

研究分野：創傷治癒学

キーワード：糖尿病性難治性潰瘍 バリア機能 ホメオスタシス 糖尿病マウスモデル

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者に発症する皮膚潰瘍は、しばしば潰瘍化し治療に難渋する。従って糖尿病皮膚難治性潰瘍に対する新規治療法の開発は、最近注目を浴びてきたものの、「創傷がない糖尿病皮膚」の病態の解析はほとんど行われていなかった。

2. 研究の目的

高血糖が皮膚に及ぼす病態変化を明らかにする。

3. 研究の方法

高血糖が主病態である1型糖尿病マウスを用いて、創がない皮膚の機能び分子生物学的解析を行った。

4. 研究成果

糖尿病マウスは創がない状態でもバリア機能がすでに破綻し、皮膚の増殖および分化を制御する遺伝子の異常が観察された。

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8件)

1. Hyperglycemia induces abnormal gene expression in hematopoietic stem cells and their progeny in diabetic neuropathy Katagi M, Terashima T, Okano J, Urabe H, Nakae Y, Ogawa N, Udagawa J, Maegawa H, Matsumura K, Chan L and Kojima H.
FEBS letters (6), 588, 1080-86, 2014.

2. Roles of retinoic acid signaling in normal and abnormal development of the palate and tongue

Okano J, Udagawa J, Shiota K.
Congenital anomalies (54), 2, 69-76, 2014.

3. Epidermis-dermis junction as a novel location for bone marrow-derived cells to reside in response to ionizing radiation

Okano J, Kojima H, Katagi M, Nakae Y, Terashima T, Nakagawa T, Kurakane T, Okamoto N, Morohashi K, Maegawa H, Udagawa J.

Biochemical and Biophysical Research Communications (4) 461, 695-701, 2014.

4. Erythropoietin Receptor Antagonist Suppressed Ectopic Hemoglobin Synthesis in Xenografts of HeLa Cells to Promote Their Destruction

Yasuda Y, Fujita M, Koike E, Obata K, Shiota M, Kotani Y, Musha T, Tsuji-Kawahara S, Satou T, Masuda S, Okano J, Yamasaki H, Okumoto K, Uesugi T, Nakao S, Hoshiai H, Mandai M.

Plos One (4), 10, e0122458, 2015.

5. Hyperglycemia Induces Skin Barrier Dysfunctions with Impairment of Epidermal Integrity in Non-Wounded Skin of Type 1 Diabetic Mice

Okano J, Kojima H, Katagi M, Nakagawa T, Nakae Y, Terashima T, Kurakane T, Kubota M, Maegawa H, Kojima H.

Plos One (11) 11, e016621, 2016

6. 糖尿病性皮膚潰瘍の発生予防 皮膚バリア機能破綻機序の解明と新規治療法の開発

岡野純子

Medical Science Digest 42, 5-6, 2016.

7. Impaired homeostasis in intact skin of type 1 diabetic mice

Okano J, Suzuki M, Katagi M, Terashima T, Nakae Y, Kojima H.

Japanese Journal of Plastic Surgery (1), 61, 100-107, 2018.

8. Gene Therapy for Neuropathic Pain through siRNA-IRF5 Gene Delivery with Homing Peptides to Microglia

Terashima T, Ogawa N, Nakae Y, Sato T, Okano J, Maegawa H, Kojima H.

Molecular Therapy (11), 1, 203-15, 2018.

[学会発表](計44件)

骨髄移植に際する放射線照射が表皮組織に与える影響

岡野純子、小島秀人、樫美和子、中江由希、

寺島智也、小川暢弘、浦部博志、宇田川潤
第13回日本再生医療学会総会、2014

ナノダイヤモンドを用いた膵管上皮への遺伝子輸送システムの開発

小島秀人、中江由希、Li Zhao、樫美和子、

寺島智也、岡野純子、小松直樹、宇田川潤、

前川聡

第13回日本再生医療学会総会、2014.

標的化ナノダイヤモンドベクターの開発：DRG神経細胞への遺伝子輸送ベクター

中江由希、小島秀人、寺島智也、樫美和子、

小川暢弘、岡野純子、Zhao Li、小松直樹、

前川聡

第13回日本再生医療学会総会、2014

糖尿病性神経障害を誘導する異常な骨髄幹細胞の同定

樫美和子、小島秀人、中江由希、寺島智也、

岡野純子、宇田川潤、前川聡
第13回日本再生医療学会総会, 2014.

X-ray irradiation induces immigration of bone marrow cells into epidermis.

岡野純子、小島秀人、榎美和子、中江由希、寺島智也、小川暢弘、浦部博志、宇田川潤
第119回日本解剖学会総会, 2014.

Hyperglycemia-induced abnormal HSC in diabetic neuropathy

榎美和子、中江由希、寺島智也、岡野純子、宇田川潤、前川聡、小島秀人
第8回日本エピジェネティクス研究会年会, 2014.

レチノイン酸分解酵素 Cyp26b1 の口蓋発生における役割

岡野純子、塩田浩平、宇田川潤、坂井靖夫
第54回日本先天異常学会, 2014.

糖毒性が表皮バリア機能に及ぼす影響の検討

岡野純子、小島秀人、榎美和子、中江由希、宇田川潤
第6回日本創傷外科学会, 2014.

高血糖曝露状態が引き起こす皮膚バリア破綻に関する解析

岡野純子、小島秀人、榎美和子、中江由希、宇田川潤
第23回日本形成外科学会基礎学術集会, 2014.

糖尿病壊疽潰瘍の新規病態基盤の解明

倉兼猛、岡野純子、小島秀人、榎美和子、中江由希、寺島智也、古川祐嗣、岡本直樹、宇田川潤
開学40周年記念・滋賀医科大学シンポジウム, 2014.

糖尿病における創傷治癒遅延の病態基盤となる表皮細胞の変化

岡野純子、小島秀人、榎美和子、中江由希、寺島智也、倉兼猛、宇田川潤
第14回日本再生医療学会総会, 2015.

骨髄由来細胞の遊走能を応用した遺伝子輸送システム開発への試み～神経難病治療を目指して～

寺島智也、小川暢弘、中江由希、榎美和子、岡野純子、前川聡、小島秀人
第14回日本再生医療学会総会, 2015.

ナノダイヤモンドを用いた遺伝子輸送システムの開発

小島秀人、藤野和典、中江由希、磯田翔、中村太志、田中里佳、LiZhao、榎美和子、岡野純子、小松直樹、江口豊、前川聡
第14回日本再生医療学会総会, 2015.

痛みを治療するための人工遺伝子治療ベクターの開発

中江由希、小島秀人、寺島智也、榎美和子、小川暢弘、岡野純子、LiZhao、小松直樹、前川聡
第14回日本再生医療学会総会, 2015.

高血糖下で誘導される骨髄幹細胞異常と糖尿病神経障害

榎美和子、寺島智也、岡野純子、中江由希、前川聡、小島秀人
第14回日本再生医療学会総会, 2015.

Circadian Rhythm in Skin

Keita Morohashi, Junko Okano, Hideto Kojima, Tomoya Terashima, Miwako Katagi, Yuki Nakae and Jun Udagawa

Proceedings of the 120th Annual Meeting of the Japanese Association of Anatomists and the 92th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2015

The progeny of bone marrow stem cells with metabolic memory perturbs skin homeostasis

Naoki Okamoto, Junko Okano, Hideto Kojima, Miwako Katagi, Yuki Nakae, Tomoya Terashima, and Jun Udagawa

Proceedings of the 120th Annual Meeting of the Japanese Association of Anatomists and the 92th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2015

表皮に遊走する骨髄由来細胞の実体

岡野純子
第3回ケラチノサイトと免疫を勉強する会, 2015.

糖尿病が皮膚ホメオスタシスに及ぼす影響
- 高血糖に曝露された表皮細胞の病態変化
岡野純子

第58回日本形成外科学会総会・学術集会,
2015.

New gene therapy strategy for
neurodegenerative disease with migration of
BMDCs

寺島智也, 小川暢弘, 中江由希, 榎美和子,
岡野純子, 川合寛道, 前川聡, 小島秀人

第56回日本神経学会学術大会, 2015.

神経障害の不可逆性を作り出す病態基盤の
解明

小島秀人, 寺島智也, 榎美和子, 中江由希,
岸本祥平, 岡野純子

第30回日本糖尿病合併症学会, 2015.

Cutaneous retinoic acid levels determine
hair follicle development and
down-growth

岡野純子, Yasupa Stuart, 坂井靖夫,
Maria Morasso, 宇田川潤

第55回日本先天異常学会/ 第38回日本
小児遺伝学会合同集会, 2015.

皮膚傷害修復に拘る骨髄由来細胞の同定
難治性潰瘍の治療応用を目指して

岡野純子, 小島秀人, 榎美和子, 中江由希,
寺島智也, 石川奈美子, 鈴木義久, 宇田川
潤

第24回日本形成外科基礎学術集会,
2015.

管状構造でないゲル状の人工神経用材料に
よる末梢神経分岐部の神経治癒過程の新発
見

石川奈美子, 鈴木義久, 平井達也, 武田紘

司, 井出千束, 谷原正夫, 岡野純子, 中江
由希

第24回日本形成外科基礎学術集会, 2015.

糖尿病皮膚壊疽潰瘍に対する PRP の有効
利用に関する研究

岡野純子, 榎美和子, 中江由希, 寺島智也,
鈴木義久, 石川奈美子, 宇田川潤, 小島秀
人

第7回他血漿板血漿 (PRP) 療法研究会,
2015.

自家骨髄由来細胞移植による脊髄損傷治療
の臨床研究

鈴木義久, 石川奈美子, 井出千束, 斉藤福
樹, 岡野純子, 小島秀人, 寺島智也, 榎美
和子, 中江由希, 尾前薫

第15回日本再生医療学会総会, 2016.

糖尿病の過食には骨髄由来脳内ミクログリ
アの分化異常が関与する

小島秀人, 榎美和子, 寺島智也, 岡野純子,
中江由希, 鈴木義久

第15回日本再生医療学会総会, 2016

ミクログリア標的化遺伝子輸送システムに
よる神経因性疼痛への新規遺伝子治療法の
開発

寺島智也, 小川暢弘, 榎美和子, 中江由希,
岡野純子, 鈴木義久, 前川聡, 小島秀人

第15回日本再生医療学会総会, 2016.

皮膚の概日リズムは表皮バリア機能と相関
する

岡野純子, 小島秀人, 諸橋啓太, 榎美和子,
寺島智也, 中江由希, 鈴木義久, 宇田川潤

第15回日本再生医療学会総会, 2016.

糖尿病からの骨髄移植は神経障害を発症す
る危険性を有する

榎美和子、寺島智也、岡野純子、鈴木義久、
中江由希、小島秀人

第 15 回日本再生医療学会総会, 2016.

糖尿病によってバリア機能が破綻した皮膚
におけるインスリン効果

岡野純子、榎美和子、寺島智也、石川奈美
子、鈴木義久、小島秀人

第 25 回形成外科学会基礎学術集会, 2016.

シート状の人工神経を用いた末梢神経分岐
部の再生

鈴木義久、石川奈美子、岡野純子、谷原正
夫

第 43 回日本マイクロサージェリー学会,
2016.

糖尿病マウスの皮膚病変に伴う皮膚特異的
な概日リズム破綻

諸橋啓太、岡野純子、小島秀人、榎美和子、
寺島智也、宇田川潤

第 33 回滋賀医大シンポジウム, 2017.

脊髄損傷の自家骨髄由来細胞を用いた治療
法の開発

鈴木義久、石川奈美子、井出千束、岡野純
子、小島秀人、寺島智也、榎美和子、中江
由希

第 16 回日本再生医療学会総会, 2017.

SCF 刺激によるマウス初代培養ミクログ
リア細胞の細胞保護型への誘導

寺島智也、小橋修平、中江由希、榎美和子、
岡野純子、鈴木義久、小島秀人

第 16 回日本再生医療学会総会, 2017.

糖尿病表皮の機能・分化異常は血糖コント
ロールにより治療可能である

岡野純子、鈴木義久、榎美和子、寺島智也、
中江由希、小島秀人

第 16 回日本再生医療学会総会, 2017.

骨髄内に存在する糖尿病幹細胞の同定

榎美和子、寺島智也、岡野純子、中江由希、
鈴木義久、小島秀人

第 16 回日本再生医療学会総会, 2017.

自家骨髄由来細胞移植による脊髄損傷再生
治療

鈴木義久、石川奈美子、岡野純子、武田耕
司、藤田律、沖野尚秀、井出千束

第 60 回日本形成外科学会総会, 2017.

管状構造でないゲル状の人工神経用材料に
よるヒト指神経の再建

鈴木義久、石川奈美子、斉藤晋、岡野純子、
武田耕司、藤田律、沖野尚秀、谷原正夫

第 60 回日本形成外科学会総会, 2017.

傷害された皮膚に遊走する骨髄由来細胞の
形質および機能解析

岡野純子、鈴木義久、榎美和子、中江由希、
寺島智也、石川奈美子、小島秀人

第 26 回日本形成外科学会基礎学術集会,
2017.

脊髄組織および脊髄内細胞標的化遺伝子輸
送システムの開発と神経疾患への分子治療

寺島智也、小橋修平、中江由希、榎美和子、
岡野純子、鈴木義久、小島秀人

第 17 回日本再生医療学会総会, 2018.

糖尿病性神経障害は造血幹細胞疾患である

小島秀人、榎美和子、寺島智也、中江由希、
岡野純子

第 17 回日本再生医療学会総会, 2018.

糖尿病性神経障害を作り出す異常な造血幹
細胞の同定

榎美和子、寺島智也、中江由希、岡野純子、

鈴木義久、小島秀人

第 17 回日本再生医療学会総会，2018.

傷害された皮膚に遊走する骨髄由来細胞の
機能解析（第 2 報）

中江由希、岡野純子、樫美和子、寺島智也、
鈴木義久、小島秀人

第 17 回日本再生医療学会総会，2018.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<https://shiga-keisei.com>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡野 純子 (Junko Okano)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50447968

(2) 研究分担者

小島 秀人 (Hideto Kojima)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：00225434

(3) 連携研究者

森本 尚樹 (Naoki Morimoto)

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40378641