

2020年5月13日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学大学院医学系研究科
国立大学法人東北大学大学院医工学研究科
国立大学法人東北大学病院

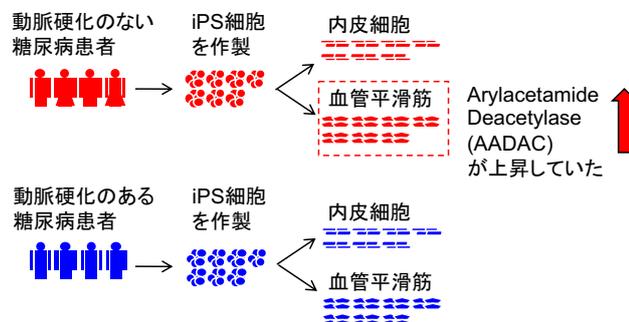
iPS 細胞で疾患の原因に迫る
糖尿病患者由来の iPS 細胞を用いて動脈硬化を抑える因子を発見

【発表のポイント】

- 糖尿病患者のうち動脈硬化などの心血管疾患を持つ患者・持たない患者それぞれの iPS 細胞から血管細胞(内皮細胞と血管平滑筋細胞)を作製し、両者の違いを解析した。
- 心血管疾患を持たない患者由来の血管平滑筋細胞では、小胞体^{注1}内エステラーゼ^{注2}遺伝子の量が心血管疾患を持つ患者由来の細胞よりも上昇しており、これが心血管疾患の進行と関連すると考えられた。
- 疾患特異的 iPS 細胞は、疾患における細胞の機能を解析し、新たな治療薬を探索するために有用であることが示された。

【研究概要】

糖尿病においては、動脈硬化などの心血管疾患を持つ患者と持たない患者がいることが知られていますが、この違いが生じる仕組みについては未だ明らかにされていませんでした。東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学分野・医学系研究科病態液性制御学分野の豊原敬文特任助教と阿部高明教授らのグループは米国ハーバード大学と共同で、糖尿病患者由来の iPS 細胞を用いて、糖尿病における合併症の一つである動脈硬化を抑制する仕組みを発見しました。心血管疾患を示さない糖尿病患者由来の iPS 細胞から作製した血管平滑筋細胞においては、小胞体内エステラーゼの遺伝子の発現が上昇しており、心血管疾患の進行を抑える役割をしていることが明らかとなりました。疾患特異的 iPS 細胞は、疾患における細胞の機能を解析し、新たな治療薬を探索するために有用であることが示されました。



本研究成果は、2020年5月14日午前11時(現地時間、日本時間5月15日午前0時)米国科学会誌 Cell Stem Cell(電子版)に掲載されます。

【詳細な説明】

糖尿病は動脈硬化などの心血管疾患の重大なリスク因子です。糖尿病患者の中には心血管疾患になりやすい人となりにくい人がいることが知られていますが、その仕組みは十分に解明されていませんでした。どうして心血管疾患になりにくい人がいるのか、その仕組みを解明することができれば、心血管疾患に対する新たな治療法の開発につながると期待されますが、そのために患者から血管などの組織を採取することは困難です。そこで、体内のあらゆる細胞や組織に分化する能力を持つヒト多能性幹細胞 (Induced pluripotent stem cell: iPS 細胞) を利用することで、糖尿病患者の遺伝情報を保ったまま血管などの目的とする細胞を作製し、心血管疾患になりにくい仕組みの解明に役立てることが期待されていました。

今回、東北大学大学院医工学研究科の分子病態医工学分野・医学系研究科病体液性制御学分野豊原敬文特任助教と阿部高明教授らのグループは、ハーバード大学 Beth Israel Deaconess Medical Center の Chad Cowan 博士グループと共同で、慢性的な進行した糖尿病に罹患しているにも関わらず動脈硬化などの心血管疾患を持たない患者群と、糖尿病になってからの時間が短いにも関わらず動脈硬化を示した患者群から iPS 細胞を作製し、さらに、血管細胞 (内皮細胞と血管平滑筋細胞) に分化させて、遺伝子発現を比較しました (図 1)。その結果、心血管疾患を示さない糖尿病患者の血管平滑筋において、小胞体^{注1}内エステラーゼ^{注2}であるアリルアセタミドデアセチラーゼ (AADAC) の遺伝子の発現が上昇していることを見出しました。そこで、アリルアセタミドデアセチラーゼ遺伝子の発現を人為的に上昇させた血管平滑筋細胞をリポドミクス^{注3}解析した結果、アリルアセタミドデアセチラーゼの活性化は、(1) 中性脂肪などの細胞内貯蔵脂肪を細胞膜のリン脂質に変換することで貯蔵脂肪を減少させること、(2) 血管平滑筋の増殖能・移動能を減少させることで動脈硬化の進行を抑える効果があることを明らかにしました。また、アリルアセタミドデアセチラーゼの発現を血管平滑筋で増強させると、動脈硬化モデルマウス (ApoE ノックアウトマウス) で動脈硬化が軽減すること (図 2)、逆に、アリルアセタミドデアセチラーゼの発現を低下させたマウスでは動脈硬化が悪化することを明らかにしました。

結論: 本研究により動脈硬化を抑える新たな仕組みが解明されたことで、血管平滑筋細胞における脂質代謝が動脈硬化に果たす役割の解明、および、血管平滑筋アリルアセタミドデアセチラーゼの活性化をターゲットとした心血管疾患の治療法の開発につながることが期待されます。また今回の発見により、疾患の仕組みを解明する手法として、疾患患者由来の iPS 細胞を用いた研究が有用である可能性が示唆されました。

【用語説明】

- 注1. 小胞体:細胞小器官の一つで、脂質やステロイドの合成、タンパク質の成熟化を担う。
- 注2. エステラーゼ:エステル結合を持つエステルを水との化学反応で酸とアルコールに分解する酵素。AADAC は中性脂肪を加水分解するリパーゼとしても働く。
- 注3. リピドミクス:生体内の脂肪酸、中性脂肪、リン脂質などの脂肪成分を網羅的に分析し、脂質代謝の変化やその機序を解析する方法。

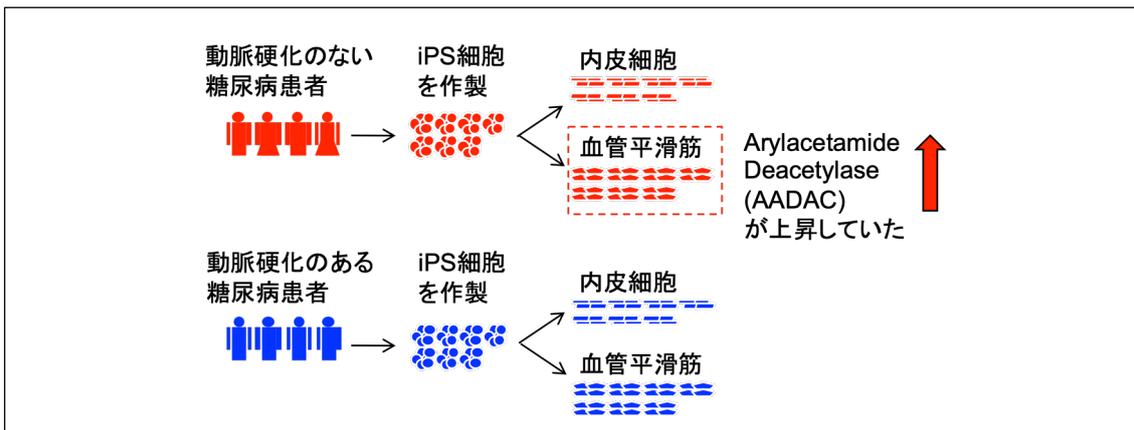


図 1. 糖尿病患者より iPS 細胞を作製し血管細胞に分化して遺伝子を比較した

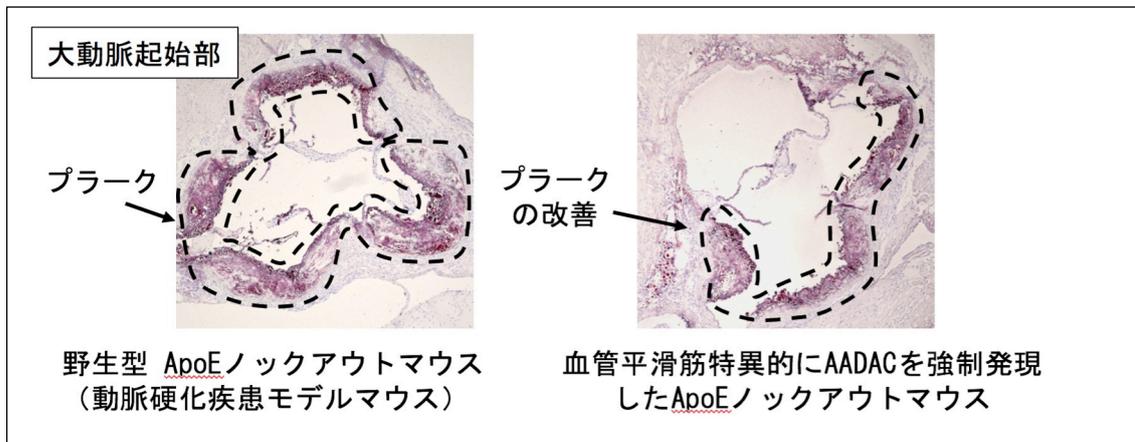


図 2. AADAC の強制発現による ApoE ノックアウトマウスの動脈硬化の改善

【論文題目】

Title: Patient hiPSCs identify vascular smooth muscle arylacetamide deacetylase as protective against atherosclerosis

Authors: Takafumi Toyohara*, Filip Roudnický, Mary HC Florido, Toshiaki Nakano, Haojie Yu, Shunsuke Katsuki, Min jin Lee, Meissner Torsten, Max Friesen, Lance S Davidow, Leon Ptaszek, Takaaki Abe, Lee L Rubin, Alexandre C Pereira, Masanori Aikawa, Chad A Cowan*. *Corresponding authors.

タイトル: 患者由来 iPSC 細胞による血管平滑筋内アシルアセタミドデアセチラーゼの動脈硬化抑制作用の解明

著者名: 豊原 敬文*, Filip Roudnický, Mary HC Florido, 中野 敏昭, Haojie Yu, 香月 俊輔, Min jin Lee, Meissner Torsten, Max Friesen, Lance S Davidow, Leon Ptaszek, 阿部 高明, Lee L Rubin, Alexandre C Pereira, Masanori Aikawa, Chad A Cowan*.

*責任著者

掲載誌名: Cell Stem Cell

DOI:未定

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学分野
助教 豊原敬文

電話番号: 022-717-7163

Eメール: toyohara@med.tohoku.ac.jp

東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学分野
東北大学大学院医学系研究科病体液性制御学分野
教授 阿部 高明

電話番号: 022-717-7163

Eメール: takaabe@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
東北大学病院広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp