

糖脂質代謝異常が血管内皮前駆細胞に及ぼす影響

堀谷啓太 岩崎真佳 中野美由紀 岸本広志 塩島一朗

内科学第二講座第3学年

<背景>

末梢血中の血管内皮前駆細胞の数は、将来の心血管イベントや心血管死の予測に非常に有用なバイオマーカーであることが数々の臨床試験で示されている。2型糖尿病や耐糖能異常の患者では心血管疾患の発症リスクが一般成人と比較し2倍以上に上昇しており、これらの患者では末梢血中の血管内皮前駆細胞の数が正常耐糖能と比較し有意に低下していることが知られている。最近の研究で糖・脂肪酸代謝が幹細胞制御において非常に重要な役割を果たしている事が報告されているが、2型糖尿病や耐糖能異常における糖・脂質代謝異常が血管内皮前駆細胞数を減少させる機序は明らかではなく、本研究では2型糖尿病や耐糖能異常における糖・脂質代謝異常が骨髄内の血管内皮前駆細胞にどのような影響を及ぼすか検討した。

<方法と結果>

まず、2型糖尿病や耐糖能異常のどのような糖・脂質代謝異常が血管内皮前駆細胞に強い影響を及ぼすのかを検討する目的で当院に通院中のHbA1cが5.0%~7.9%の患者で、血圧やLDLコレステロール値のコントロールが比較的良好な30人にミールテスト負荷試験を行い、さまざまな代謝指標と末梢血中の血管内皮前駆細胞数との相関を検討した。結果、HbA1cや空腹時血糖値、インスリン抵抗性指標、脂質関連指標ではなく食後血糖値(60分)が最も強い相関を示し、興味深い事に食後高中性脂肪血症の存在は更にその相関を強める事がわかった。次に、これらの食後の代謝異常が骨髄内の血管内皮前駆細胞にどのような影響を及ぼすのか検討する目的でB6マウスを夜間絶食とし、翌朝にグルコースのみ(G群)、脂肪のみ(L群)、グルコースと脂肪の両方を静脈注射する群(GL群)、コントロールとしてPBSを静脈注射する群の合計4群を作成し比較検討を行った。7日間の静脈注射を行った後、マウスの骨髄細胞を採取しフローサイトメーターやCFU assayを行ったところGL群でのみ骨髄細胞が老化様変化を示すことがわかった。骨髄内の造血幹細胞であり、最も幼若な血管内皮前駆細胞とされるlin⁻ sca1⁺ c-kit⁺ (LSK)細胞を検討したところGL群ではp53の発現が増強し、p53の直接の標的遺伝子であるSIRT1の発現が抑制されていること、miR-34bの発現が増強していることを確認した。また、このGL群で認めた骨髄細胞の老化様変化は可逆性であった。

<結語>

食後高血糖+食後高中性脂肪血症は骨髄幹細胞においてp53の発現を増強し、骨髄細胞に可逆性の老化様変化を誘導し、末梢血中の血管内皮前駆細胞数を減少させる可能性が示唆された。HbA1cを指標とした血糖降下療法が確固とした心血管疾患減少効果を示せていない現状において、食後血糖と食後中性脂肪に着目した治療は2型糖尿病や耐糖能異常における心血管疾患抑制に有用であるかもしれない。