



令和 4 年 1 2 月 9 日

報道関係各位

国立大学法人弘前大学

糖尿病性神経障害の新規発症機序の解明について
～未だ根治的治療法がない糖尿病性神経障害の新規治療法の確立に期待～

【本件のポイント】

- ・弘前大学大学院医学研究科分子病態病理学講座（遅野井 祥 助教、水上 浩哉 教授）を中心とする国内多機関共同研究グループは、モデルマウスとライブイメージング技術を用いて糖尿病性神経障害における新規発症、進展機序を解明しました。
- ・脂肪組織におけるインスリン抵抗性¹は糖尿病の原因のひとつです。インスリン抵抗性は全身の様々な臓器でおきますが、糖尿病性神経障害における末梢神経のインスリン抵抗性の意義は今まで不明でした。
本研究において糖尿病性神経障害では終末糖化産物²の受容体³である RAGE⁴の活性化により炎症細胞であるマクロファージ⁵が催炎症性性質（M1）に分化して末梢神経でインスリン抵抗性を引き起こし、その結果、神経細胞の神経突起における末梢から細胞体への物質輸送が抑制され、糖尿病性神経障害が発症、進展することが解明されました。
- ・糖尿病性神経障害は糖尿病合併症の中でも最も頻度が高く、早期に発症し、最悪の場合、足の切断が必要になります。
本研究成果は、未だ根治的治療法がない糖尿病性神経障害に対して、マクロファージの RAGE を抑制することによる新規治療法の確立につながることが期待され、糖尿病患者の QOL や予後の改善や医療経済負担の削減につながります。
- ・この成果は米国の科学誌である JCI insight 誌に掲載予定です（令和 4 年 12 月 9 日掲載）。

【本件の概要】

本邦において総国民の 1/6 に相当する国民が 2 型糖尿病⁶またはその疑いであり、医療経済的に大きな問題となっています。2 型糖尿病ではその合併症が問題となり、患者の予後に直結します。糖尿病性神経障害は糖尿病合併症の一つであり、糖尿病患者で最も早期から発症し、最も頻度が高いことが知られています。その症状に足の痛み、痺れなどがあり、適切に治療しないと感覚の鈍麻、潰瘍⁷の形成などがおき、最悪足の切断となります。しかしながら、多くの患者がいるにもかかわらず根治的治療法は未だ確立されていません。そこで治療標的となる新規病態の解明が精力的に行われています。

インスリン抵抗性とは 2 型糖尿病の脂肪組織などで血糖降下ホルモンであるインスリンの効果が減少し、血糖が上昇する状態です。糖尿病性神経障害でも末梢神経でインスリン抵抗性がおこる



ことが知られていましたが、その意義は不明でした。弘前大学大学院医学研究科分子病態病理学講座（遅野井 祥 助教、水上 浩哉 教授）を中心とする国内多機関共同研究グループは、早期の糖尿病性神経障害マウスモデルにおいて、1. 炎症性細胞の一種であるマクロファージが催炎症性性質（M1）を獲得してサイトカイン⁸などを神経に放出し、神経のインスリン抵抗性を引き起こすこと、2. マクロファージの催炎症性性質への分化は、RAGEという細胞表面の受容体が活性化すること、3. その結果、末梢神経における末梢側から中枢側への栄養因子などの物質輸送機能が低下し、神経機能が低下すること、4. RAGE遺伝子欠損マウスでは糖尿病にしても神経周囲のマクロファージは抗炎症性マクロファージ(M2)になり、神経の物質輸送機能が低下せず、神経障害を発症しないことを見出しました（図1）。

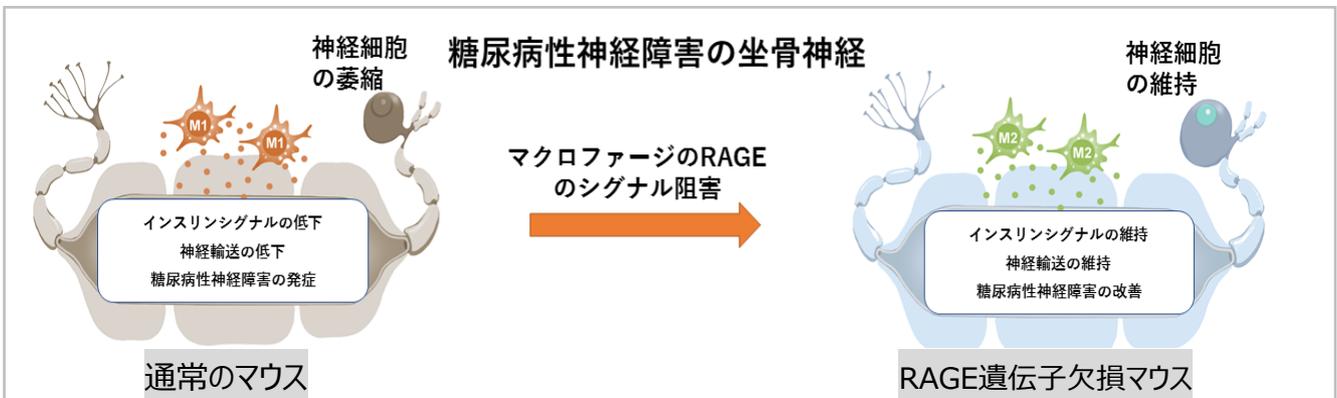


図1.本研究のまとめ。

糖尿病性神経障害では催炎症性のM1マクロファージが神経周囲に集まり、インスリン抵抗性を引き起こす。その結果、神経輸送能力の低下、神経細胞機能の減弱、神経障害が発症する。マクロファージのRAGEを欠損させ、そのシグナルを阻害すると、神経に抗炎症性のM2マクロファージが集まり、インスリン抵抗性はおこらず、神経輸送能力も維持され、糖尿病性神経障害の発症は抑制される。

さらに、この末梢神経における物質輸送機能の低下の発見にあたり、生きたままの培養感覚神経細胞を動画で観察するライブイメージングという新しい技術が用いられました。ライブイメージングでは、物質輸送を経時的に動画で見ることができます。催炎症性M1マクロファージと神経細胞を一緒に培養することにより、神経細胞突起における末梢から細胞体への物質輸送機能の低下が確認されました（図2）。

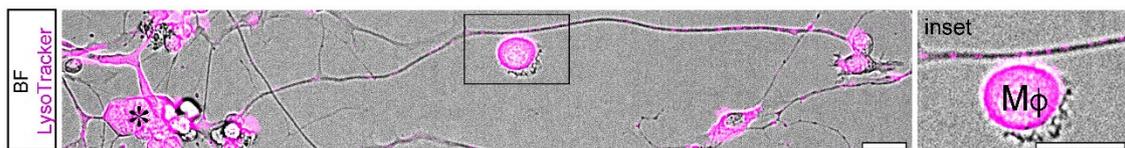


図2.培養神経細胞突起における物質輸送。

神経細胞体（*）からのびる神経突起内にドット状に見えるピンク色の輸送物質が認められる。黒枠ではマクロファージ（Mφ）が神経突起周囲に存在している。論文内の動画では催炎症性マクロファージの存在下で、これらピンク色ドットとして観察される輸送物質の神経細胞体への輸送がうまく行われていないことが確認できる。



ライブイメージング技術ではマクロファージのみならず、他の細胞種との共培養が可能のため、様々な疾患の病態解明も可能です。さらに、糖尿病治療薬など様々な薬物の神経細胞における輸送能力に対する効果を評価することなどにも応用できます。

本研究成果は神経組織ではなく、マクロファージの RAGE を制御することにより糖尿病性神経障害における神経組織インスリン抵抗性の解除、その発症、進展を阻止できることが見出されたことに大きな意義があります。今後、マクロファージの RAGE を阻害することを基にした糖尿病性神経障害に対する新規治療法確立が期待され、糖尿病患者の QOL や予後の改善、医療経済負担の削減につながります。

【研究プロジェクトについて】

本研究は文部科学省の科学研究費助成事業（18K16220）により行われました。

【論文情報】

論文名：RAGE activation in macrophage and development of experimental diabetic polyneuropathy

著者：遅野井祥*1,2, 水上浩哉*1#, 竹内祐貴*1,2, 須川日加里*3, 小笠原早織*1, 高久静香*4, 佐々木崇矩*1, 工藤和洋*1, 伊藤巧一*5, 三五一憲*4, 永井竜児*3, 山本靖彦*6, 大門眞*2, 山本博*7, 八木橋操六*1

*1 弘前大学大学院医学研究科 分子病態病理学講座, *2 弘前大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科学講座, *3 東海大学農学部バイオサイエンス学科 食品生体調節学研究室, *4 東京都医学総合研究所疾患制御研究分野 糖尿病性神経障害プロジェクト, *5 弘前大学大学院保健学研究科 生体検査科学領域, *6 金沢大学医薬保健研究域医学系 血管分子生物学, *7 公立小松大学

#責任著者

雑誌名：JCI insight

【用語解説】

1. インスリン抵抗性

2型糖尿病において生体で唯一の血糖降下ホルモンであるインスリンの効果が低下すること。脂肪組織や肝臓などでみられ、血糖上昇の大きな原因となる。

2. 終末糖化産物

advanced glycation endproducts (AGEs) の日本語訳。ブドウ糖などがタンパク質と酵素の介在なしに結合してできる物質のこと。糖尿病では高血糖になるため、体内で終末糖化産物がで



きやすい。終末糖化産物は様々な組織に沈着して、正常組織を傷害することが知られている。

3. 受容体

外界や体内からのホルモンや脂質などの何らかの刺激を受け取り、情報として利用できるよ
うに変換する仕組みを持った構造のこと。

4. RAGE

Receptor for advanced glycation endproductsの略。終末糖化産物の受容体。終末糖化産物
は組織に沈着するのみならず、細胞表面にあるRAGEに結合することにより、細胞の炎症をおこ
すシグナルを活性化させる。

5. マクロファージ

炎症にかかわる細胞の1種。マクロファージが活性化すると催炎症性形質（M1）、もしくは
抗炎症性形質（M2）になる。そのバランスで炎症を制御し、様々な病態に関与する。

6. 2型糖尿病

肥満、運動不足などの悪い生活習慣に関連して成人で発症する最も頻度が高い糖尿病のタイ
プ。

7. 潰瘍

皮膚の一部が欠損して深い傷を作っている状態。

8. サイトカイン

細胞から分泌される低分子のタンパク質で生理活性物質の総称。細胞間の相互作用に関与
し、受容体を介して周囲の細胞に影響を与える。

【情報解禁日時】 あり （令和4年12月9日 午前2時（日本時間））

【取材に関するお問い合わせ先】

（所属）	弘前大学大学院医学研究科 分子病態病理学講座
（役職・氏名）	教授・水上浩哉
（電話・FAX）	0172-39-5025
（E-mail）	hirokim@hirosaki-u.ac.jp