

[PRESS RELEASE]



No. KPUnews201905

2020年1月22日

神戸薬科大学

企画・広報課

血管老化が脂肪の老化および糖尿病を引き起こす新しいメカニズムの発見

～血管老化が老化関連疾患の直接的原因となることを科学的に証明した世界初の成果～

多くの先進国で人口の高齢化が問題となっていますが、中でも我が国の高齢化率は突出して高くなっています。超高齢化社会を迎えた我が国では平均寿命と健康寿命の間に10年もの開きがある状態が約20年間続いており、多くの日本人は晩年の10年間に不健康な状態で過ごしています。高齢化社会を健全に維持していくためには健康寿命を延伸し、健康長寿を達成することが大切です。そのためには、糖尿病・心不全・癌などの老化関連疾患の発症・進展を予防することが重要ですが、老化がこれら疾患を引き起こす詳細なメカニズムは未だ解明されていません。「人は血管とともに老いる」と言われるように、全ての臓器に存在し、全身を隈なく巡る血管の老化は人の老化において重要な役割を果たすと考えられてきました。しかし、その直接的な因果関係を科学的に証明した報告はほとんど存在しませんでした。

今回私達は全ての血管の内層を覆う血管内皮細胞が老化すると様々な有害物質を分泌して脂肪細胞の早期老化を誘導し、脂肪細胞のインスリン作用不全を引き起こすことを発見しました。さらに私達は世界で初めて血管内皮細胞だけが特異的に老化した遺伝子改変マウスの作出に成功し、このマウスでは脂肪組織が早期老化に陥り、若齢の時から全身のインスリン感受性が低下して糖尿病予備軍になることを明らかとしました。この論文がNature Communicationsの1月24日号電子版に掲載されますので、報告いたします。

今回の発見は、血管の老化が老化関連疾患を引き起こす新しいメカニズムを明らかとした画期的な成果です。将来的には、老化血管内皮細胞を標的とした新しい抗加齢療法（アンチエイジング）の開発につながる人が多いに期待されます。

【発表者】

神戸薬科大学／臨床薬学研究室

准教授 池田 宏二

教授 江本 憲昭

【研究成果のポイント】

- 私達は、血管内皮細胞が老化すると様々な有害物質を分泌し、脂肪細胞の早期老化を誘導することを発見しました。
- 早期老化に陥った脂肪細胞では、インスリンシグナル伝達を仲介する IRS-1(用語解説 1)のタンパク発現が著明に減少し、インスリンが正常に作用できなくなることがわかりました。
- 私達は、世界に先駆けて血管内皮細胞だけが特異的に老化した遺伝子改変マウスの作出に成功しました。
- 血管内皮細胞だけが特異的に老化したマウスでは若齢から脂肪組織が早期老化に陥り、全身のインスリン感受性が低下して糖尿病予備軍になることがわかりました。

【研究の背景】

2007年に超高齢化社会に突入した我が国ではその後も高齢化率の上昇が続き、2030年には65歳以上の人口の割合が30%を突破して国民の約3人に1人が高齢者になると予想されています。高齢化社会を健全に維持していくためのキーワードは「健康長寿」ですが、そのためには、糖尿病・心不全・癌などの老化関連疾患の発症・進展を予防することが重要です。特に糖尿病は脳卒中や心筋梗塞だけでなく、認知症の発症リスクも高めることが良く知られており、その予防・治療が重要です。「人は血管とともに老いる」と言われるように、全ての臓器に存在する人体最大・最長の器官である血管の老化は人の老化において重要な役割を果たすと考えられてきました。しかし、血管老化と老化関連疾患の直接的な因果関係やそのメカニズムはこれまで明らかにされていませんでした。

【研究の内容】

加齢に伴い、体内では様々な細胞が老化します。私達はヒト培養血管内皮細胞を用いて、分裂を繰り返したことによる複製老化、および DNA ストレスによる早期老化モデルを作成し、これら老化血管内皮細胞が分泌する物質を多く含む培養液を作成しました。この培養液で脂肪細胞を培養すると酸化ストレスが誘導されて、脂肪細胞が早期老化に陥ることがわかりました。早期老化を起こした脂肪細胞ではインスリンシグナル伝達を仲介する IRS-1 の発現が減少し、インスリンシグナル伝達不全が引き起こされることも明らかとなりました。

インスリンは血糖値を下げるために必要不可欠なホルモンであり、インスリンの作用不全は糖尿病を引き起こします。細胞実験の結果から、血管内皮細胞の老化は脂肪細胞老化を引き起こして全身の糖代謝を直接的に障害する可能性が示唆されましたが、実際に生体内においても同様の現象が起こるかどうか、マウスを用いた実験で検証する必要があります。一般的に老化研究では高齢のマウスを使用することが多いですが、高齢マウスでは血管だけでなく様々な臓器・細胞の老化が同時並行で進行しているため、血管老化の影響だけを選別して解析することは不可能です。そこで私達は血管内皮細胞だけが特異的に老化したマウスの作出を試みました。テロメア結合タンパクである TERF2（用語解説 2）の優性阻害変異体（ドミナントネガティブ）（用語解説 3）は強い DNA ストレスを誘導することで細胞老化を引き起こすことが報告されています。そこで私達は血管内皮細胞特異的に TERF2 ドミナントネガティブを発現するトランスジェニックマウスを作成しました。このマウスでは若齢から血管内皮細胞だけが特異的に老化しており、その遺伝子発現様式の変化は自然老化に近いことが確認できました。この血管内皮特異的老化マウスは 10 週齢の時点では野生型と同等のインスリン感受性を示しましたが、20 週齢になるとインスリン感受性が野生型より明らかに悪化することがわかりました。さらに、20 週齢の血管内皮特異的老化マウスでは脂肪組織が早期老化に陥り、IRS-1 の発現が低下して脂肪のインスリンシグナル伝達が障害されていることを明らかとなりました。また血管内皮特異的老化マウスに抗酸化剤を投与しておくことで脂肪の早期老化が起らず、全身のインスリン感受性低下が予防できることもわかりました。加えて、血液循環を共有するパラビオーシスモデルを用いた研究の結果、血管内皮特異的老化マウスで認める糖代謝異常は血液中に存在する分泌因子（群）によって引き起こされることを明らかとなりました。

以上、血管内皮細胞の老化は酸化ストレスによって脂肪細胞の早期老化を引き起こし、その結果、全身のインスリン感受性を低下させ、老化に伴う糖尿病発症の原因となることを明らかとなりました。

【考察と治療への応用】

超高齢化社会を迎えた我が国では老化に関連する疾患を予防し、健康長寿を達成することが非常に大切です。今回の研究成果から、血管内皮細胞の老化が全身のインスリン感受性を低下させ、糖尿病（予備軍）の原因となることがわかりました。糖尿病の罹患率は年齢とともに増大し、心血管疾患や心不全・腎不全を発症・悪化させるだけでなく認知症のリスクを2倍程度も上昇させます。この加齢に伴う糖尿病の発症に、血管の老化が原因的な役割を果たすことから、老化血管内皮細胞を標的とした全く新しい抗加齢療法の開発が期待されます。また本研究成果は、臨床医学の父と言われ近代アメリカ医学の基礎を確立したウィリアム・オスラー博士が100年以上前に残した名言である「人は血管とともに老いる」という言葉が、「人が老いると血管も老いる」という意味ではなく、「人の老化において血管の老化が中心的・原因的役割を果たしている」ことを示唆する言葉であったことを世界で初めて科学的に証明した画期的な成果と言えます。

【用語解説】

（1）IRS-1

Insulin receptor substrate 1 (IRS-1)はインスリンで刺激されたインスリン受容体に結合し、チロシン残基のリン酸化によって活性化されてPI3K/Aktなど下流のシグナル伝達分子の活性化を引き起こす。その結果、糖の取り込みや脂肪の分解抑制などインスリン作用が発揮される。

（2）TERF2

Telomere repeat-binding factor 2 (TERF2)はDNAを収容する染色体の末端に存在するテロメアに結合するタンパク質である。染色体の末端はDNAが剥き出しにならないよう、ループ構造を形成しており、TERF2はこのループを形成するためのホックのような役割を果たしている。従って、TERF2の機能が障害されると染色体末端が剥き出しとなり、染色体同士が絡み合って強いDNAストレスが発生する。

（3）優性阻害変異体（ドミナントネガティブ）

遺伝子の変異体が正常遺伝子の働きを阻害する作用を有し、その阻害作用が優位になると遺伝子産物が正常に機能できなくなるような遺伝子変異体をドミナントネガティブと呼ぶ。ドミナントネガティブ体を過剰発現させると、その遺伝子の機能が障害されるため、目的遺伝子の働きを特異的に阻害することができる。

【発表雑誌】

雑誌名：Nature Communications （2020年1月24日号電子版に掲載予定）

論文名：Endothelial progeria induces adipose tissue senescence and impairs insulin sensitivity through senescence associated secretory phenotype

【参照 URL】

Nature Communications 誌ウェブページ (<https://www.nature.com/ncomms/>)

<<本件に関するお問い合わせ先>>

神戸薬科大学 臨床薬学研究室

准教授 池田 宏二

E-mail: ikedak@kobepharma-u.ac.jp

神戸薬科大学 企画・広報課

電話 078-441-7505

E-mail: kikaku@kobepharma-u.ac.jp
