

Banyu Foundation Research Grant 2012—女性研究者支援—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	滋賀医科大学 解剖学講座 生体機能形態学部門
氏 名	岡野 純子
研究テーマ	糖尿病皮膚壊疽/潰瘍に生じる感染機序の解明および新しい治療法の開発

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

研究目的

糖尿病性皮膚壊疽潰瘍による下腿切断は、糖尿病合併症の中で腎透析に次ぐ高額医療である。本病態は、末梢血管/神経障害から生じると説明され、高血糖が直接表皮組織に及ぼす病態解析に焦点をあてた研究はほとんどない。そこで、本研究では高血糖が

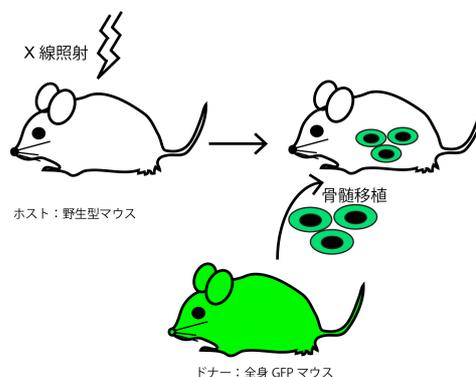
- i) 表皮バリアを構成し、一般細菌から表皮を保護する表皮細胞、
- ii) 皮膚免疫を担当し、抗原提示細胞として機能するランゲルハンス細胞

に及ぼす病態機序を明らかにすることで、糖尿病性皮膚壊疽潰瘍に必発する一般細菌感染症における効果的な治療につなげることを目標とした。

研究手法

i) 薬剤(ストレプトゾトシン: STZ)誘発性の1型糖尿病マウスモデルを作製し、血糖を経時的に測定しながら、表皮の解析を行った。

ii) 申請者らが用いている骨髄細胞を可視化するモデル(右図)を用いて、表皮に遊走する骨髄由来細胞を同定し、さらに高血糖に曝露される標的細胞と時期に注目して、(イ)骨髄細胞生着後に高血糖に曝露されたモデル、(ウ)骨髄細胞のみ高血糖に曝露された(糖毒性メモリーが骨髄だけに刻まれる)モデル、を作製し、骨髄由来細胞の表皮組織への動態および表皮の表現型を観察した。



研究成果

i) 高血糖は表皮の基底細胞層に作用して基底細胞に特異的に発現するケラチン5、ケラチン14の発現を限弱させることにより表皮バリア機能を障害することが判った。現在投稿すべく執筆中である。

ii) 1型糖尿病マウスモデルにおいて、ランゲルハンス細胞(LCs)が有意に減少していることは判ったが、骨髄由来のLCsを含む骨髄由来細胞を可視化したモデルで、ホストの骨髄細胞を排除するのに必要な放射線量がトリガーとなり、表皮に骨髄由来LCsが遊走することが判った。この成果を論文にまとめ、現在投稿中である。



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2014年10月9日、10日	第23回日本形成外科学会基礎学術集会 岡野純子、小島秀人、榎美和子、中江由希、倉兼猛、諸橋啓太、宇田川潤 「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」
2	2014年7月26日、27日	第54回日本先天異常学会 岡野純子 口蓋の正常・異常発生に関わる分子機構
3	2014年7月24日、25日	第6回日本創傷外科学会 岡野純子、小島秀人、榎美和子、宇田川潤 「糖毒性が表皮バリア機能に及ぼす影響の検討」
4	2014年3月27日-29日	第119回日本解剖学会総会 岡野純子、小島秀人、榎美和子、寺島智也、小川暢弘、浦部博志、宇田川潤「X-ray irradiation induces immigration of bone marrow cells into epidermis.」
	2014年3月4日-6日	第13回日本再生医療学会総会 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 「骨髄移植に際する放射線照射が表皮組織に与える影
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	現在査読中	Erythropoietin receptor antagonist suppressed ectopic hemoglobin synthesis in xenografts of HeLa cells, leading to their destruction (Plos one)
2	現在投稿中	Bone-marrow derived cells dissociated in the preparation of epidermal sheets: a pitfall in analyses of bone-marrow cells in the skin (Journal of Investigative Dermatology)
3	今年中投稿	Hyperglycemia impairs keratinocyte homeostasis, leading to skin barrier dysfunction in type 1 diabetic mice
4	今年発表予定 (2015年3月)	第14回日本再生医療学会総会 岡野純子、小島秀人、榎美和子、中江由希、寺島智也、宇田川潤 「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」
	今年発表予定 (2015年4月)	第58回日本形成外科総会・学術集会 岡野純子、小島秀人、榎美和子、中江由希、宇田川潤 「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」
	今年発表予定 (2015年3月)	第120回日本解剖学会総会・全国学術集会/第92回日本生理学大会合同大会 諸橋啓太、岡野純子、小島秀人、寺島智也、榎美和子、中江由希、宇田川潤 “Circadian Rhythm in Skin”