

平成27年1月

## 松上紘生 学位論文審査要旨

主 査 西 村 元 延  
副主査 久 留 一 郎  
同 山 本 一 博

### 主論文

VEGF secretion by adipose tissue-derived regenerative cells is impaired under hyperglycemic conditions via glucose transporter activation and ROS increase

(脂肪組織由来再生細胞によるVEGF分泌は、グルコース輸送体の活性化及びROSの増加を介して、高血糖条件下で損なわれる)

(著者：松上紘生、原田雄輔、倉田康孝、山本康孝、大月優貴、八浦妃佐子、井上裕美子、森川久未、吉田明雄、白吉安昭、陶山淑子、中山敏、岩畔英樹、山本一博、久留一郎)

平成26年 Biomedical Research 35巻 397頁～405頁

### 参考論文

1. Transplantation of freshly isolated adipose tissue-derived regenerative cells enhances angiogenesis in a murine model of hind limb ischemia

(新鮮単離された脂肪組織由来再生細胞の移植は、虚血肢マウスモデルにおいて血管新生を促進する)

(著者：原田雄輔、山本康孝、辻本俊亮、松上紘生、吉田明雄、久留一郎)

平成25年 Biomedical Research 34巻 23頁～29頁

# 学 位 論 文 要 旨

VEGF secretion by adipose tissue-derived regenerative cells is impaired under hyperglycemic conditions via glucose transporter activation and ROS increase

(脂肪組織由来再生細胞によるVEGF分泌は、グルコース輸送体の活性化及びROSの増加を介して、高血糖条件下で損なわれる)

皮下脂肪由来間葉系幹細胞 (ADRC) は、血管の再生医療に有用な細胞として注目されている。血管再生治療を必要とする患者には糖尿病患者が多く含まれるが、ADRCの血管新生能に高血糖が影響するか否かに関しては明らかになっていない。そこで本研究では、高血糖が培養ADRCの血管新生能に与える影響についてin vitroならびにin vivoで検討した。

## 方 法

ラットの腹部より採取した皮下脂肪からADRCを単離し、正常糖濃度 (グルコース5.5 mM) で第2代まで培養した後、第3代目の培養を高糖濃度群 (グルコース25 mM)、正常糖濃度群及び正常糖濃度・高浸透圧群 (グルコース5.5 mM+マニトール19.5 mM) の3群に分け、第3代目ADRCのグルコーストランスポーター (GLUT) 発現と糖取り込み、VEGFの発現量と分泌量、ROSの発現量を3群間で比較した。また、下肢虚血マウスモデルを用いてその虚血肢に高糖濃度群と正常糖濃度群のADRCを移植し、虚血肢の血流をレーザードップラーで、虚血肢の毛細血管密度を組織標本を用いて測定し両群間で比較した。

## 結 果

ADRCはGLUT1, 2, 4を発現し、その発現量は糖濃度に依存しなかった。高糖濃度群ADRCでは、正常糖濃度群ADRCに比較してVEGF産生能が低く ( $p < 0.05$ )、ROSの発現が多かった ( $p < 0.05$ )。この作用は正常糖濃度・高浸透圧では再現されなかった。GLUTの阻害薬Phroletinは高糖濃度群ADRCの糖取り込みを抑制し ( $p < 0.05$ )、ROSの産生を抑制 ( $p < 0.05$ ) かつVEGFの産生を増加させた ( $p < 0.05$ )。ADRCの虚血肢への移植実験では、高糖濃度群ADRCは正常糖濃度群ADRCに比べ血流増加が有意に少なく ( $p < 0.05$ ) と毛細血管密度も低かった ( $p < 0.05$ )。

## 考 察

高糖濃度下で培養したADRCではVEGFの発現量及び分泌量は抑制されていた。マンニトールを含む高浸透正常糖濃度下で培養したADRCではVEGF発現に影響が見られなかったことから、浸透圧による影響ではないことが示された。高糖濃度への暴露により、ROSの発現が増加する一方、GULT阻害薬Phroletinの投与によりROSの発現が減少し、VEGFの発現量も回復することにより、高糖濃度のADRCへの影響はGLUTを介する細胞内糖濃度の上昇に起因することが示唆された。糖尿病患者に対するADRCを用いた血管再生治療においては、血糖の正常化並びにGULT阻害により血管新生能が改善されると考えられた。

## 結 論

高血糖では、GLUTを介するADRCへの糖取り込み増加によりROSの産生が増加し、VEGFの産生能が低下し、これによりADRC移植による血管新生が障害されることが明らかになった。以上より糖尿病患者におけるADRC移植では、血糖の十分なコントロールが血管新生能向上のために重要であることが示唆された。