

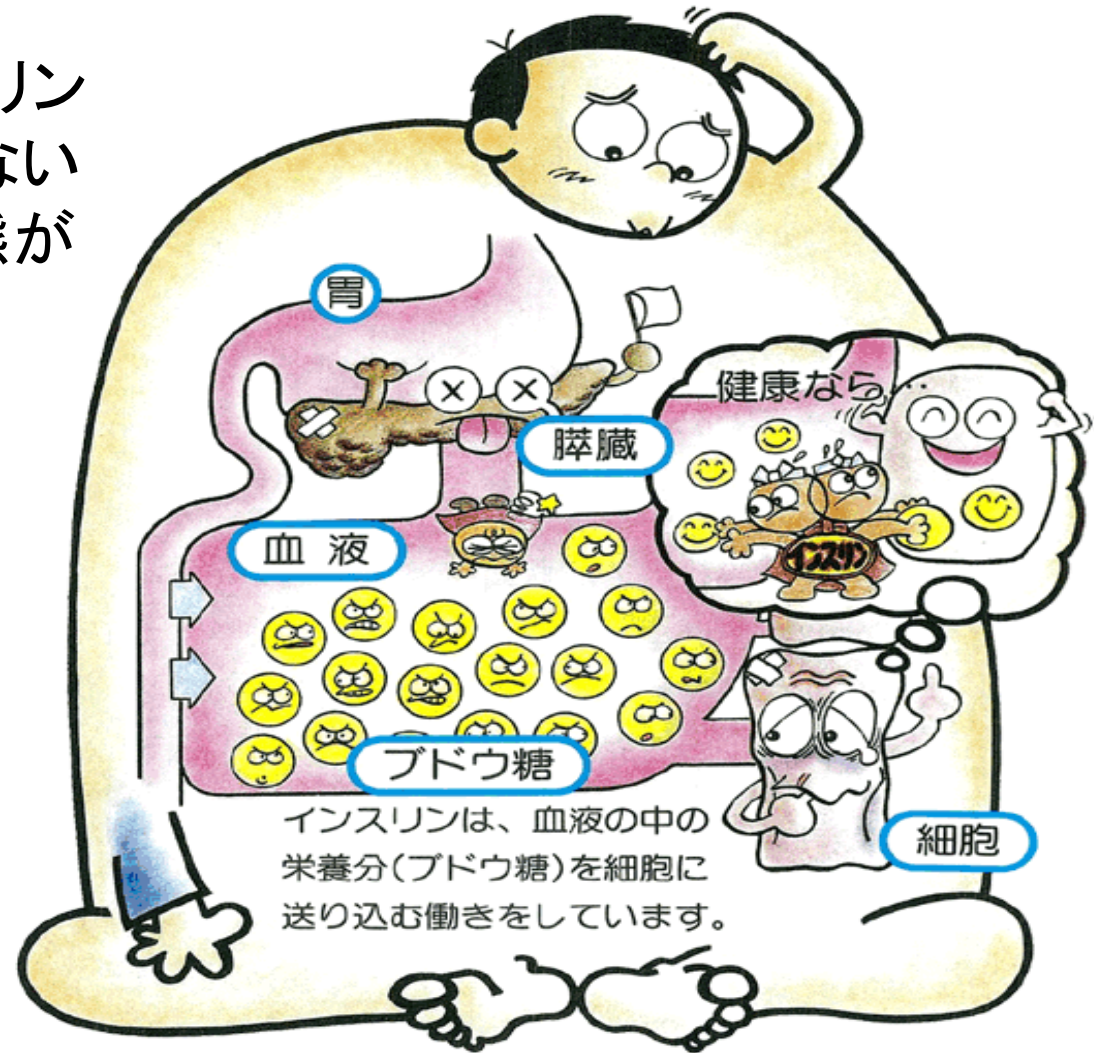
— 糖尿病における創傷治癒遅延の分子メカニズム解明と新規治療法開発への挑戦 —



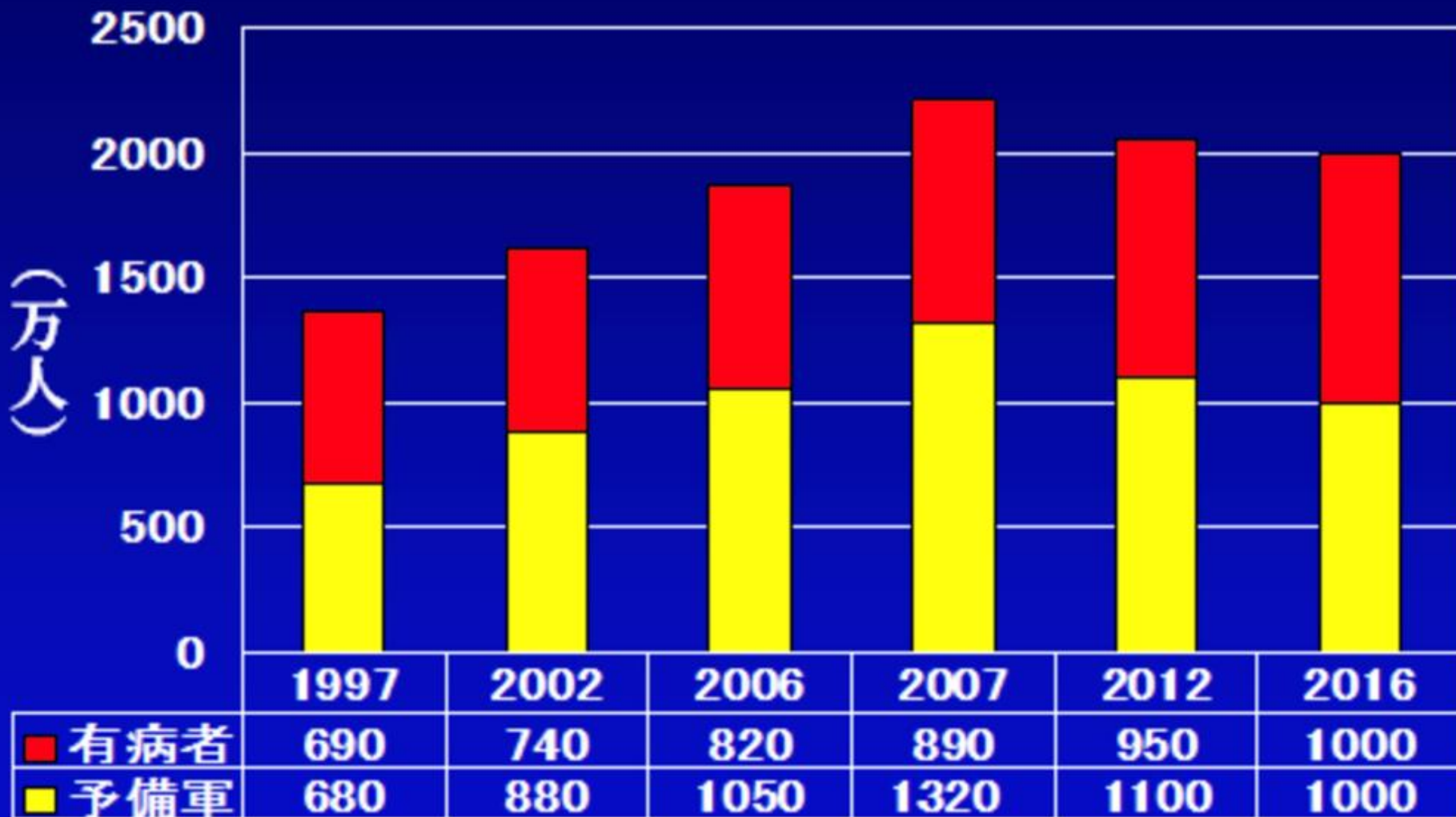
和歌山県立医科大学法医学講座 近藤稔和

糖尿病とは

- 膵臓から分泌されるインスリンというホルモンの働き足りないために、血糖値が高い状態が続く病気。



糖尿病患者・予備軍の年次推移



糖尿病が疑われる成人の推計が2016年に1,000万人に上ったことが、厚生労働省が実施した「2016年国民健康・栄養調査」で分かった。前回(2012年)調査より50万人増え、調査を開始してから最多となった。

糖尿病の合併症

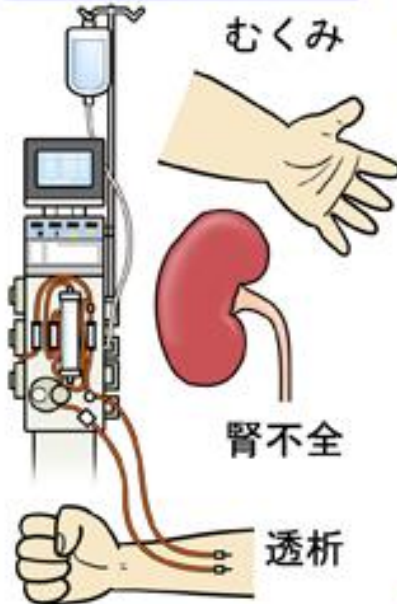
糖尿病網膜症

眼底出血



糖尿病腎症

むくみ



腎不全

透析

糖尿病神経障害

たちくらみ

下痢・便秘

感覚の異常や麻痺

潰瘍

顔面神経の麻痺

尿路感染



創傷治癒のメカニズム

皮膚損傷

↓
血液の凝固塊

↓
好中球

- ・異物の貪食, バクテリアなどの殺傷
- ・サイトカイン, 活性酸素, 蛋白分解酵素などの産生

↓
マクロファージ

- ・死滅した細菌や好中球, 組織残骸の貪食
- ・種々の生理活性物質

↓
上皮細胞, 線維芽細胞, 血管内皮細胞

- ・サイトカイン, 増殖因子

↓
肉芽組織の形成

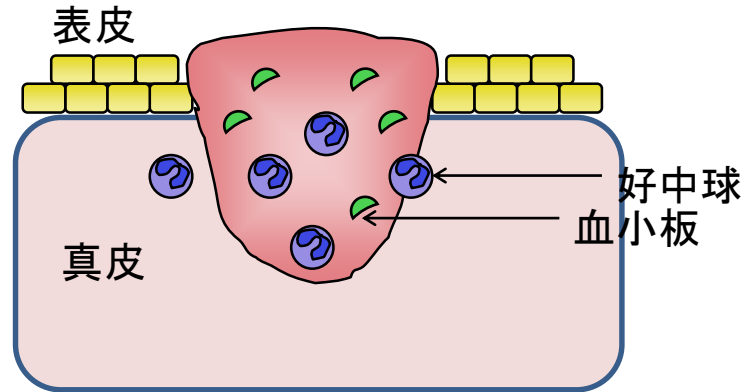
- ・線維芽細胞の増生, 血管新生, 細胞外マトリックスの再構築

↓
コラーゲンの蓄積

↓
治癒の完成

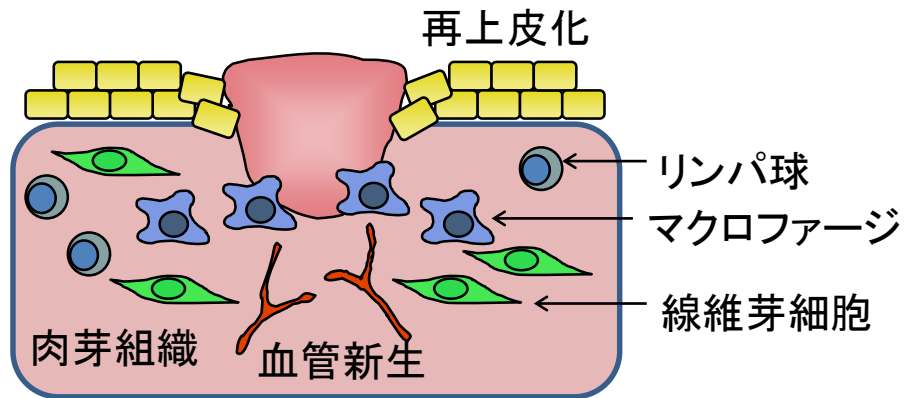
12-24 時間

炎症期



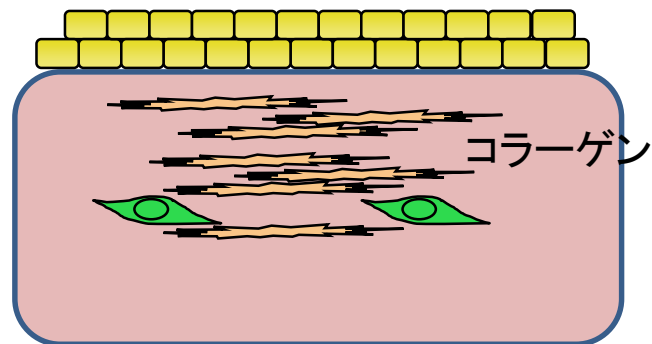
3-7 日

増殖期

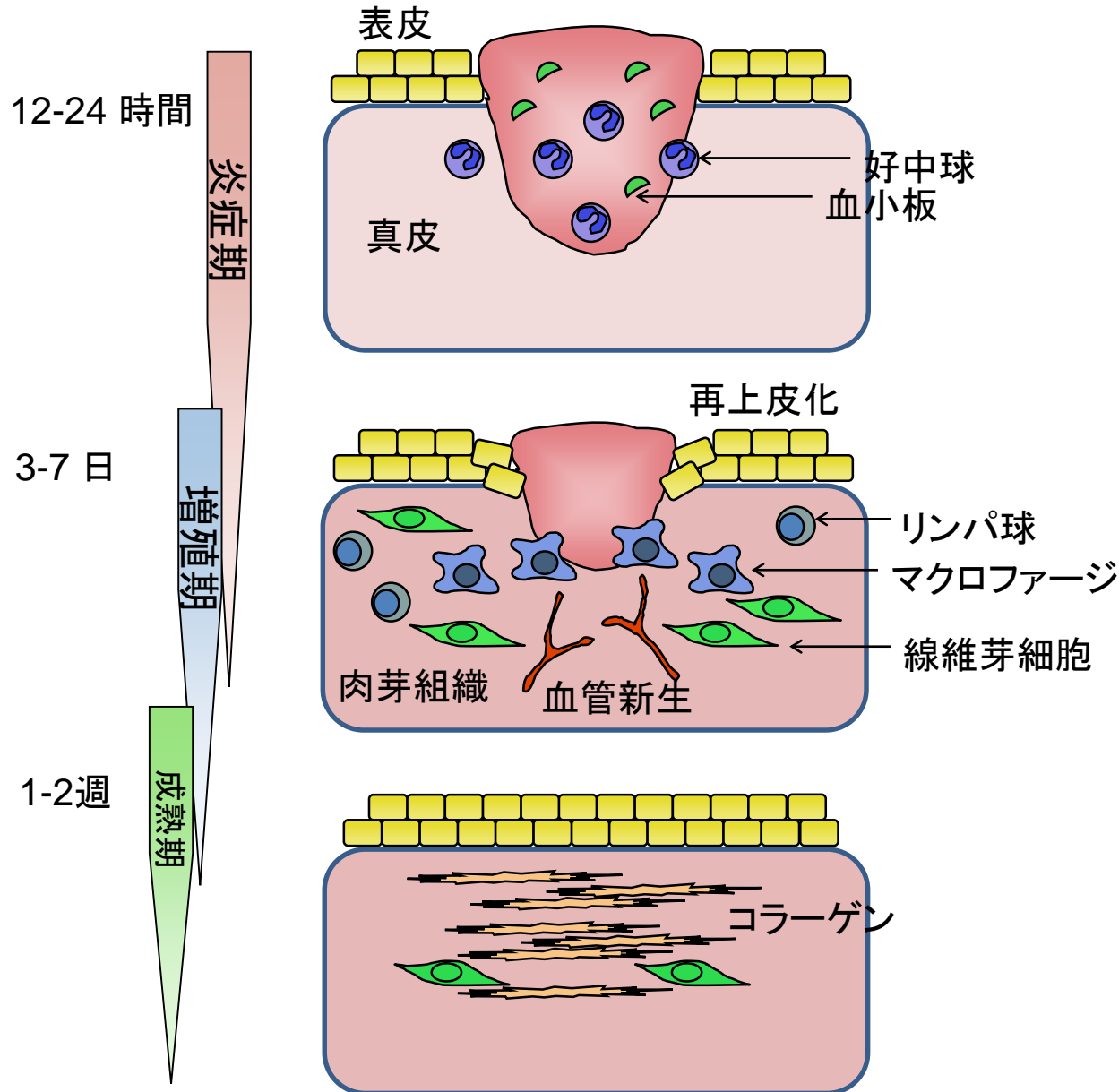


1-2 週

成熟期



創傷治癒の影響要因



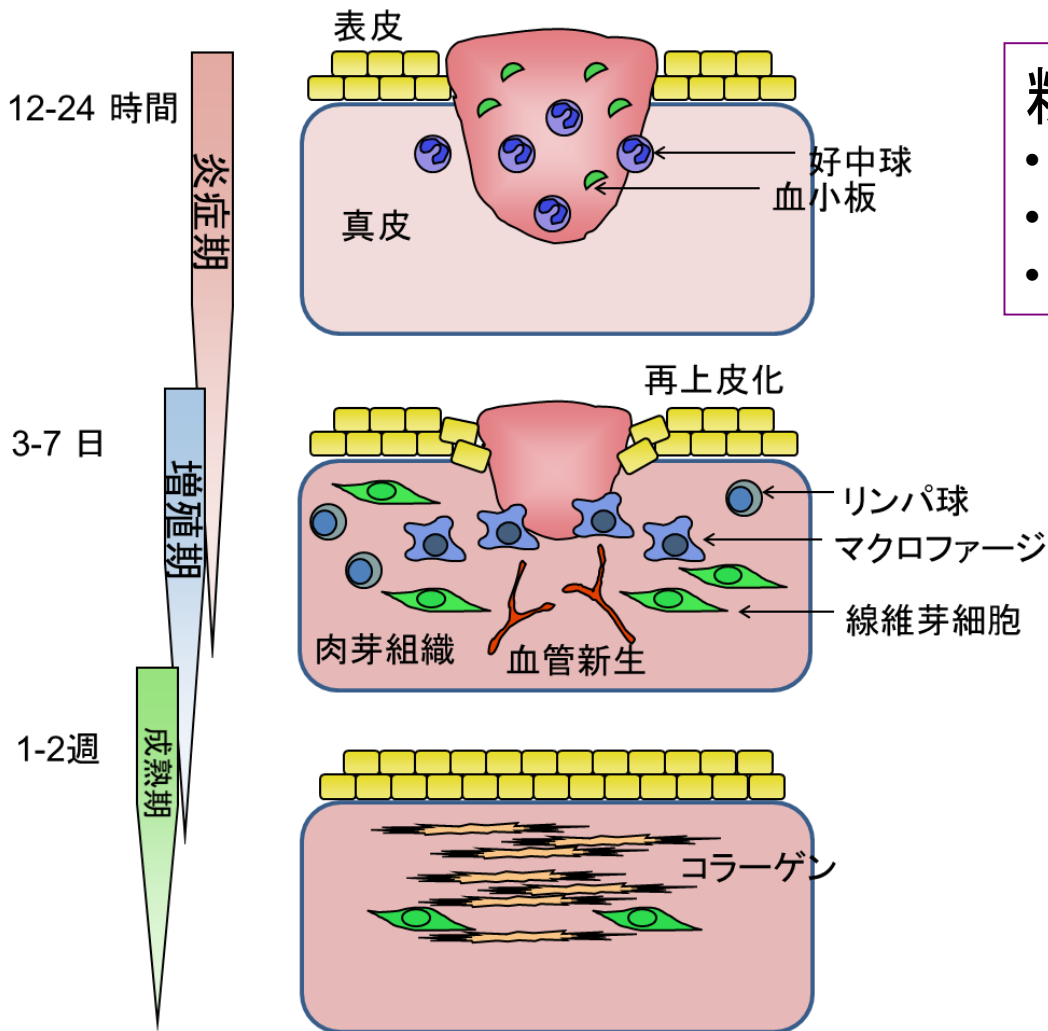
全身的要因

- 酸素
- 栄養・ビタミン・微量元素
- ホルモン
- 疾患
- 放射線
- 薬物
- ストレス
- 概日リズム

局所要因

- 感染
- 死細胞・壊死組織
- 異物
- 部位
- 創部の疾患
- 化学的刺激
- 乾燥
- 温度
- pH
- 手技・処置
- 術後処置

糖尿病における創傷治癒



糖尿病(高血糖)の影響

- 免疫細胞の機能低下
- 動脈硬化による血流障害
- 神経障害による皮膚バリア機能低下



創傷治癒が遅延する

糖尿病合併症としての皮膚病変

糖尿病の足に起こる病気

▼壊疽



皮膚や皮膚組織が死滅して変色する。

▼潰瘍



皮膚が欠損した状態。感染すると周囲が赤くなり膿が出てくる。



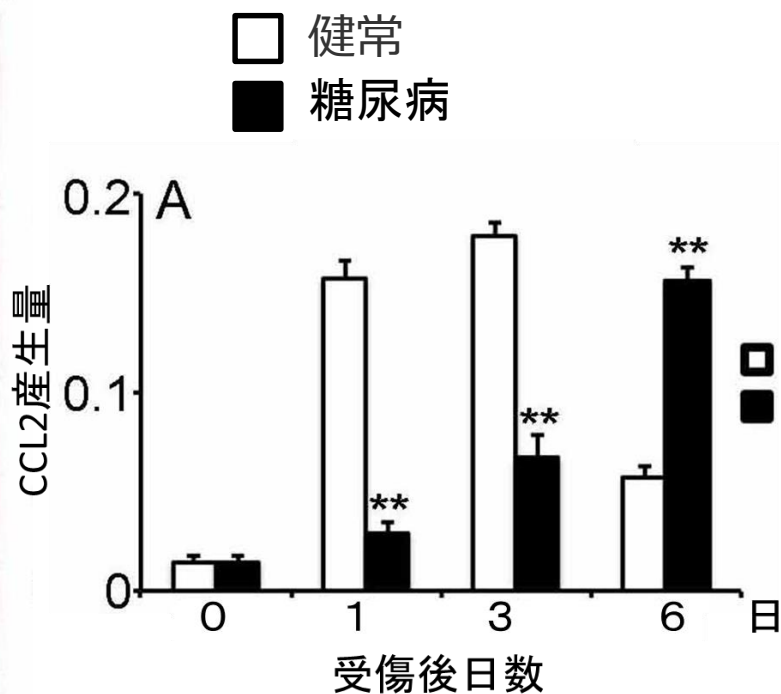
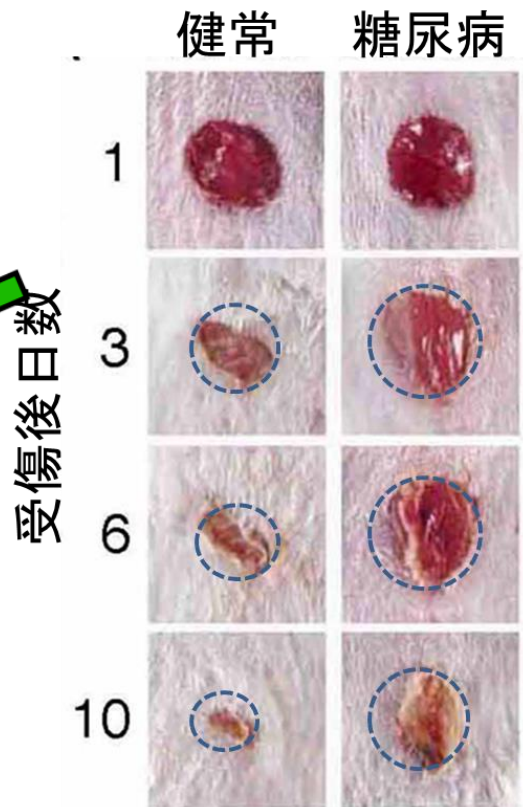
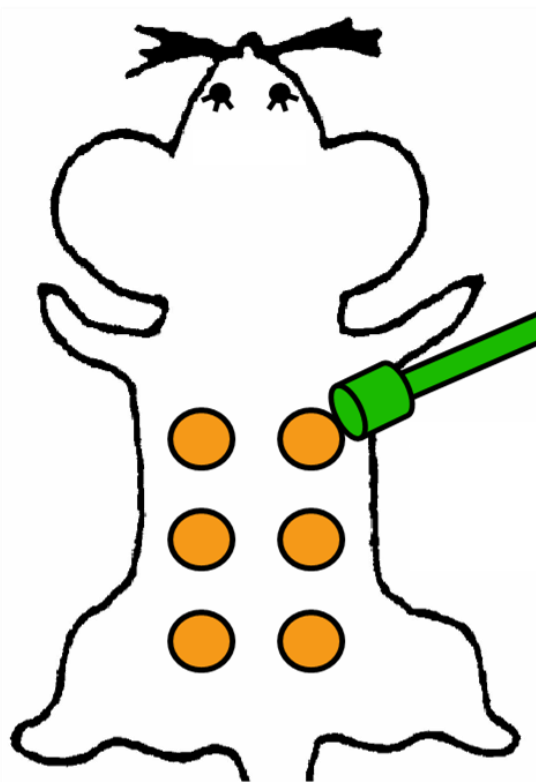
CCL2というケモカインとは

- CCL2は免疫細胞で産生されるタンパク質の1つ.
- マクロファージという免疫細胞の遊走を調節する.
- 血管新生を促進する.



創傷治癒を促進させる働き？

糖尿病マウスの創傷治癒

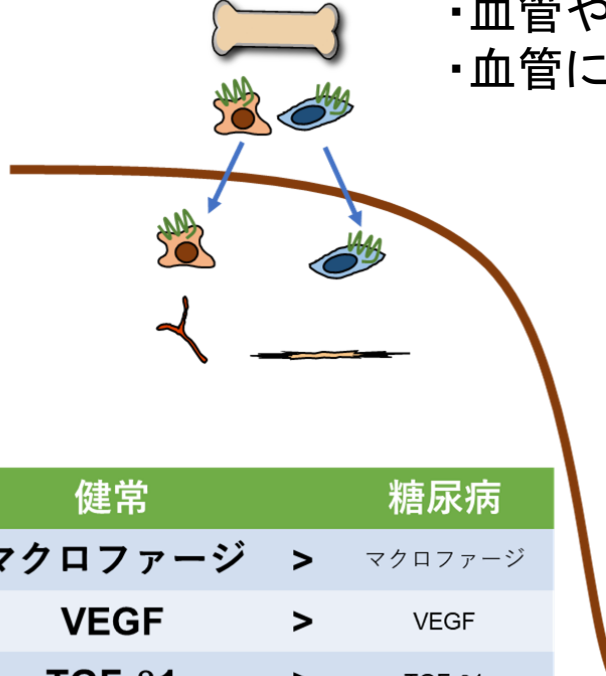


糖尿病マウスではCCL2の産生量が減少に伴い創傷治癒が遅延した

糖尿病マウスの創傷治癒

糖尿病

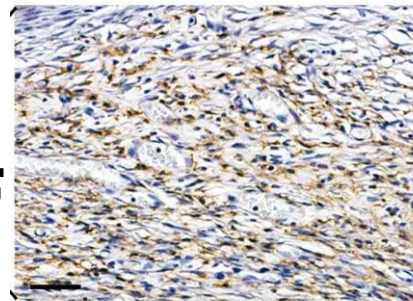
骨髄



糖尿病マウスでは

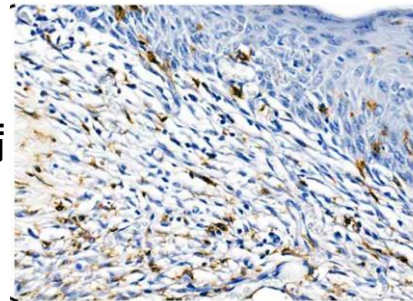
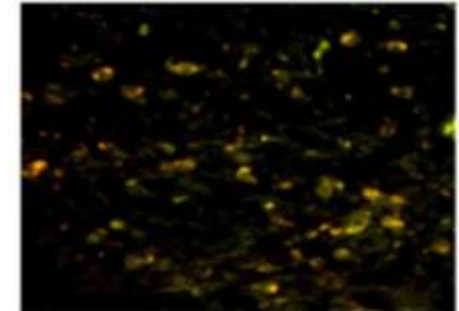
- ・血管やコラーゲンを作らせる物質を産生するマクロファージが少ない
- ・血管になる細胞の(EPC, 血管内皮前駆細胞)が少ない

マクロファージ

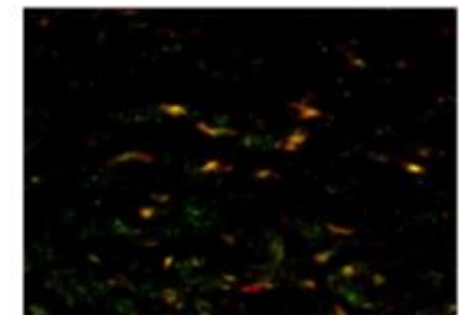


健常

EPC



糖尿病



健常

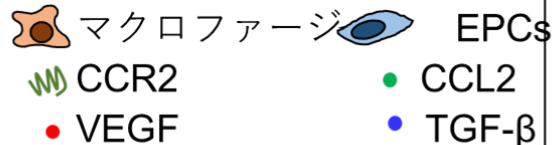
糖尿病

マクロファージ > マクロファージ

VEGF > VEGF

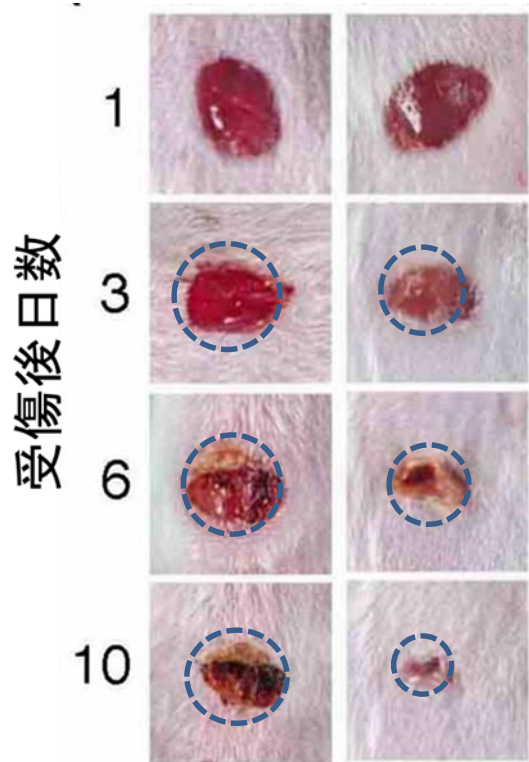
TGF-β1 > TGF-β1

創傷治癒 > 創傷治癒



創傷治癒におけるCCL2の治療効果

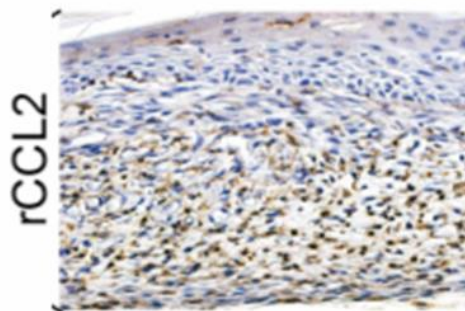
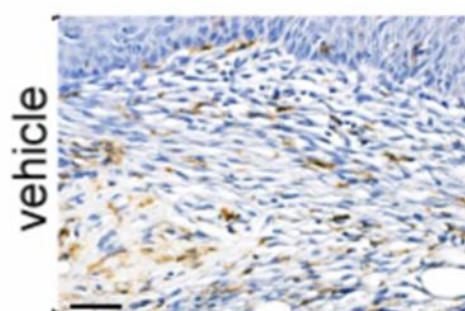
糖尿病 糖尿病
+CCL2



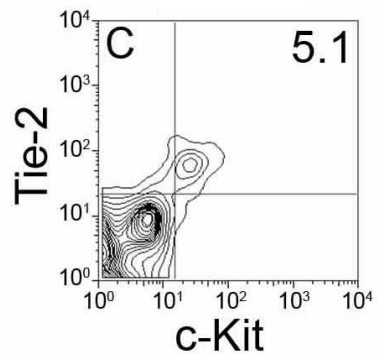
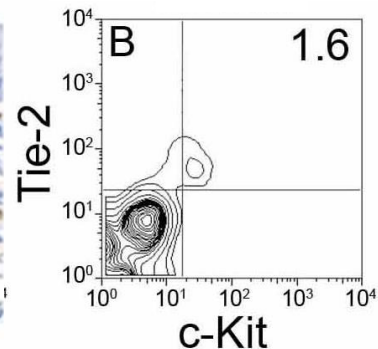
糖尿病マウスにCCL2を投与：

- ・ 創傷治癒が促進した
- ・ マクロファージが増加
- ・ EPCが増加

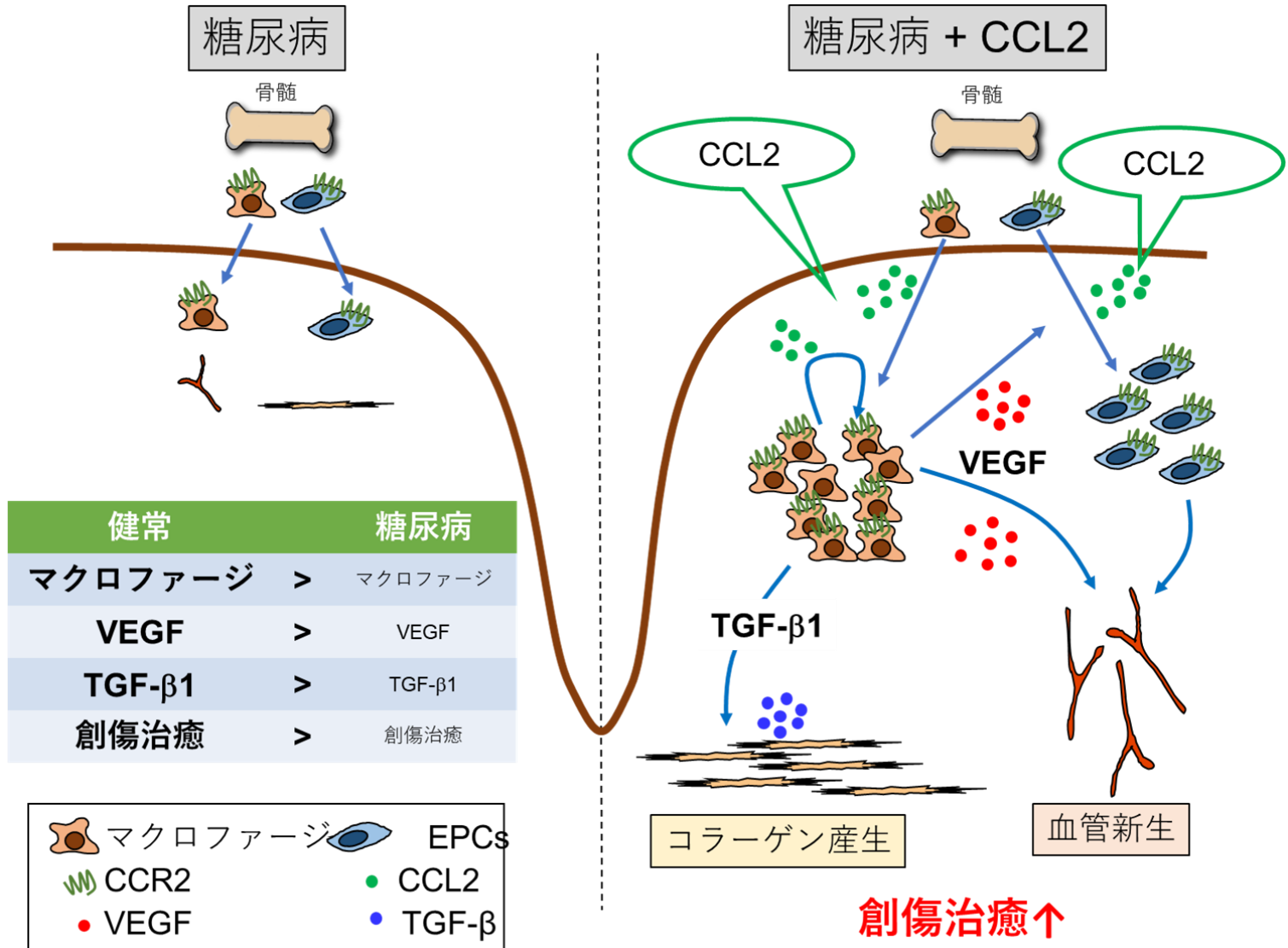
マクロファージ



EPC



創傷治癒におけるCCL2の治療効果



まとめ

本研究成果は、米国研究皮膚科学会の学術雑誌
Journal of Investigative Dermatologyに掲載

[CCL2-mediated reversal of impaired skin wound healing in diabetic mice by normalization of neovascularization and collagen accumulation.](#)

Ishida Y, Kuninaka Y, Nosaka M, Furuta M, Kimura A, Taruya A, Yamamoto H, Shimada E, Akiyama M, Mukaida N, Kondo T.

J Invest Dermatol. 2019 Jun 24. pii: S0022-202X(19)31786-5. doi: 10.1016/j.jid.2019.05.022. [Epub ahead of print]

PMID: 31247201

謝辞

共同研究者

和歌山県立医科大学法医学講座
野坂みずほ, 石田裕子, 木村章彦, 國中由美

和歌山県立医科大学臨床検査医学講座
古田眞智

和歌山県立医科大学内科学第4(循環器内科)講座
樽谷 玲

金沢大学がん進展制御研究所
向田直史