

# Selenoprotein P as a diabetes-associated hepatokine that impairs angiogenesis by inducing VEGF resistance in vascular endothelial cells

著者	石倉 和秀
著者別表示	Ishikura Kazuhide
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4107号
学位名	博士(医学)
学位授与年月日	2014-09-26
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/41970">http://hdl.handle.net/2297/41970</a>

doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3306-9>



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2451 号 氏名 石倉 和秀

論文審査担当者 主査 井上 啓

副査 山岸 正和

和田 隆志



### 学位請求論文

題 名 Selenoprotein P as a diabetes-associated hepatokine that impairs angiogenesis by inducing VEGF resistance in vascular endothelial cells  
掲載雑誌名 Diabetologia 平成 26 年掲載予定

2型糖尿病患者では血管新生能が低下し、虚血後の冠動脈側副路の発達不良・創傷治癒の遷延・糖尿病足壊疽などの血管合併症の誘因となっている。その原因として、血管内皮細胞増殖因子(以下 VEGF)のシグナル伝達障害が指摘されているが、その分子メカニズムについては不明であった。近年、申請者らは肝臓で発現するヘパトカイン・セレノプロテイン P (以下 SeP) が、2型糖尿病で増加し、インスリン抵抗性を介して2型糖尿病の病態形成に寄与していることを報告している。そこで、本研究において、申請者は、SeP の血管新生におよぼす影響を検討した。

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(以下 HUVEC)を用いた検討で、24 時間の SeP (10  $\mu$ g/ml) 前処置は VEGF 依存性細胞増殖、遊走および管腔形成を対照に比し-17%、-26%、-25%と有意に抑制した。SeP 濃度 10  $\mu$ g/ml は 2 型糖尿病患者の血清濃度に相当し、これらの結果は生理学的な濃度の SeP が血管内皮細胞の機能障害を誘導することを示している。

HUVEC における VEGF シグナル伝達を検討した。SeP (10  $\mu$ g/ml) の 24 時間前処置は VEGF 依存性の VEGF 受容体 2 リン酸化およびその下流の ERK1/2 リン酸化を有意に抑制した。VEGF 受容体のリン酸化には、短時間の活性酸素種(ROS)産生が必要とされるが、SeP (10  $\mu$ g/ml) の 24 時間処置は VEGF 刺激による ROS 産生を有意に阻害した。

マウスを用いた皮膚潰瘍および下肢虚血モデルを作成した。肝臓選択的 SeP 過剰発現マウスでは、皮膚潰瘍の治癒が対照に比し-18%遅延し、SeP ホモ欠損マウスでは、+12.4%早く治癒した。また下肢虚血モデルでは、SeP ヘテロ欠損マウスで虚血後の血流回復が有意に早かった。同マウスの虚血筋組織では CD31 陽性血管内皮細胞数が有意に増加しており、血管新生が促進されたことを示した。これらの結果は、マウス個体においても、SeP が血管内皮機能障害の病因として重要な役割を果たすことを示唆している。

本研究は、肝臓由来の分泌タンパクであるセレノプロテイン P が、血管内皮細胞に VEGF 抵抗性を誘導し、血管新生を障害することを世界に先駆けて示したものである。本研究は、2 型糖尿病における血管新生障害の病態解明に貢献する優れた業績であり、博士學位論文に値するものと評価された。