

糖尿病患者由来の iPS 細胞を用いて動脈硬化を抑える因子を発見

東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学分野・医学系研究科病態液性制御学分野の豊原敬文特任助教と阿部高明教授らのグループは米国ハーバード大学ハーバード大学 Beth Israel Deaconess Medical Center の Chad Cowan 博士と共同で、糖尿病患者由来の iPS 細胞を用いて、糖尿病における合併症の一つである動脈硬化を抑制する仕組みを発見しました。心血管疾患を示さない糖尿病患者由来の iPS 細胞から作製した血管平滑筋細胞においては、小胞体内エステラーゼの遺伝子の発現が上昇しており、心血管疾患の進行を抑える役割をしていることが明らかとなりました。疾患特異的 iPS 細胞は、疾患における細胞の機能を解析し、新たな治療薬を探索するために有用であることが示されました。

今回、研究グループは、慢性的な進行した糖尿病に罹患しているにも関わらず動脈硬化などの心血管疾患を持たない患者群と、糖尿病になってからの時間が短いにも関わらず動脈硬化を示した患者群から iPS 細胞を作製し、さらに、血管細胞(内皮細胞と血管平滑筋細胞)に分化させて、遺伝子発現を比較しました(図 1)。その結果、心血管疾患を示さない糖尿病患者の血管平滑筋において、小胞体内エステラーゼであるアリルアセタミドデアセチラーゼ(AADAC)の遺伝子の発現が上昇していることを見出しました。そこで、アリルアセタミドデアセチラーゼ遺伝子の発現を人為的に上昇させた血管平滑筋細胞をリポドミクス解析した結果、アリルアセタミドデアセチラーゼの活性化は、(1)中性脂肪などの細胞内貯蔵脂肪を細胞膜のリン脂質に変換することで貯蔵脂肪を減少させること、(2)血管平滑筋の増殖能・移動能を減少させることで動脈硬化の進行を抑える効果があることを明らかにしました。また、アリルアセタミドデアセチラーゼの発現を血管平滑筋で増強させると、動脈硬化モデルマウス(ApoE ノックアウトマウス)で動脈硬化が軽減すること(図 2)、逆に、アリルアセタミドデアセチラーゼの発現を低下させたマウスでは動脈硬化が悪化することを明らかにしました。

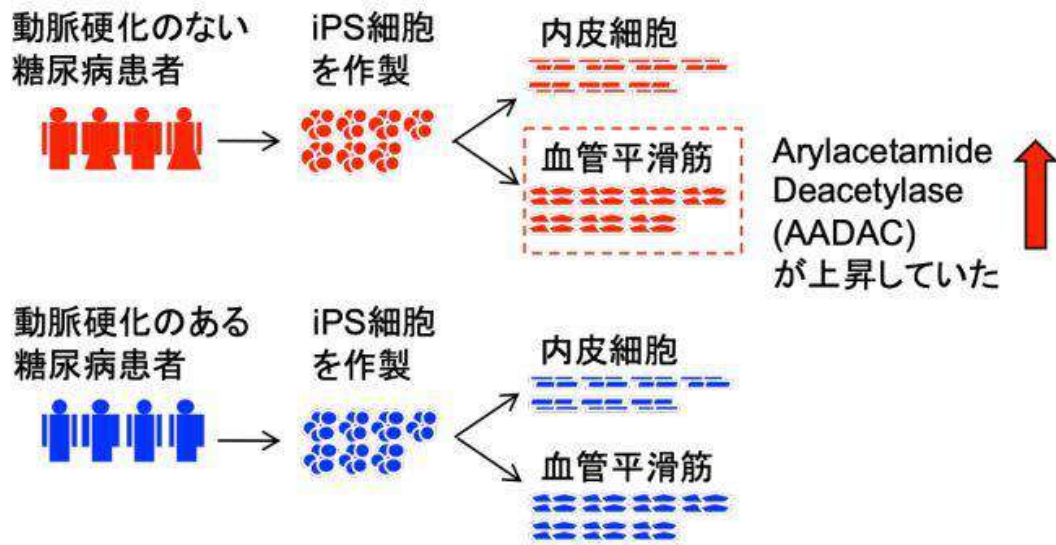


図 1.糖尿病患者より iPS 細胞を作製し血管細胞に分化して遺伝子を比較した

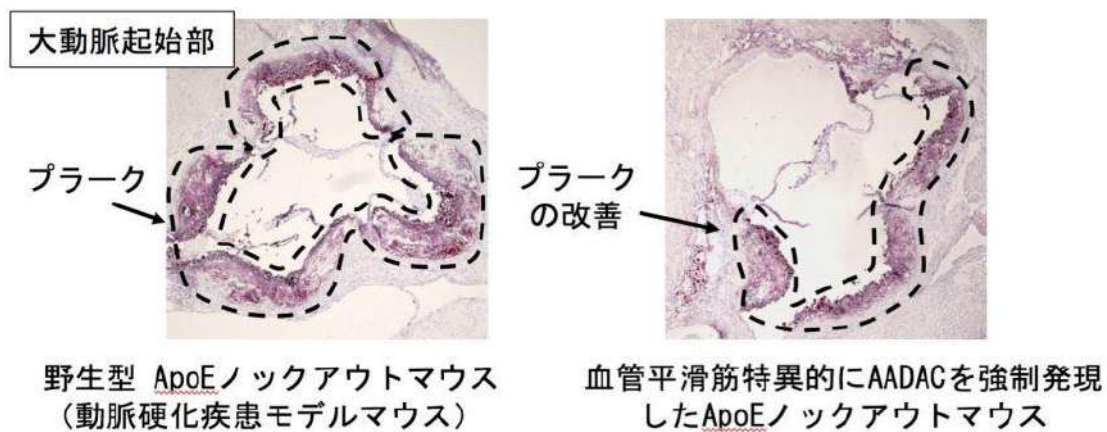


図 2.AADAC の強制発現による ApoE ノックアウトマウスの動脈硬化の改善

本研究により動脈硬化を抑える新たな仕組みが解明されたことで、血管平滑筋細胞における脂質代謝が動脈硬化に果たす役割の解明、および、血管平滑筋アリルアセタミドデアセチラーゼの活性化をターゲットとした心血管疾患の治療法の開発につながることを期待されます。また今回の発見により、疾患の仕組みを解明する手法として、疾患患者由来の iPS 細胞を用いた研究が有用である可能性が示唆されました。

タイトル Patient hiPSCs identify vascular smooth muscle arylacetamide
deacetylase as protective against atherosclerosis

雑誌 Cell Stem Cell

DOI <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.04.018>

日本語発表原文

<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2020/05/press20200515-01-iPS.html>

文 JST 客観日本編集部