

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2586 号

Antimicrobial peptide derived from insulin-like growth factor-binding protein 5 improves diabetic wound healing

インスリン様成長因子結合タンパク質 5 由来抗菌ペプチドは糖尿病性創傷の治癒を促進する

岳 海楠 (がく かいなん)

博士 (医学)

論文内容の要旨

近年、糖尿病性潰瘍創面の表皮角化細胞の機能が低下しているとの報告が認められ、血糖と細胞機能の関係が注目されている。インスリン様成長因子結合タンパク質 5 由来抗菌ペプチド (AMP-IBP5) は創傷治癒にかかわる表皮角化細胞を活性化することが示されているが、AMP-IBP5 の糖尿病性創傷治癒促進作用については検討されていない。本研究では、AMP-IBP5 の血管新生と創傷治癒の促進に対する効果とそのメカニズムを解析した。はじめに、高グルコース条件下で培養した表皮角化細胞を AMP-IBP5 で刺激すると、血管新生因子の産生、細胞増殖、遊走機能が増強されることを確認した。さらに動物実験を行い、正常マウス、糖尿病モデルマウスに対する AMP-IBP5 の血管新生や創傷治癒促進効果について検討した。その結果、AMP-IBP5 を投与したマウスでは、対照群と比較して創傷面積が速やかに縮小し、創部裏側の血管新生が亢進していた。また、正常マウスだけでなく糖尿病モデルマウスにおいても AMP-IBP5 は創傷治癒を促進し、表皮角化細胞の増殖、遊走を誘導した。興味深いことに、血管新生因子である血管内皮増殖因子 VEGF と angiogenin の発現は高糖環境で抑制されるが、AMP-IBP5 刺激により回復した。さらに、AMP-IBP5 による VEGF 及び angiogenin の産生、表皮角化細胞の増殖・遊走の誘導には MAP キナーゼと上皮成長因子受容体 EGFR/STAT 経路の活性化が関与することが示唆された。以上の結果から、AMP-IBP5 が糖尿病性創傷において血管新生及び創傷治癒を促進することが示唆された。本研究成果の応用により、AMP-IBP5 が皮膚再生、感染症や難治性創傷などの他の皮膚疾患の治療法開発に貢献することが期待される。