

公益財団法人 三重医学研究振興会
令和元年度医学研究助成金研究成果報告書

2020年2月4日

三重医学若手研究者賞（医学研究部門）

報告者氏名 西濱 康太（35歳）

所属・職名 三重大学医学部附属病院 臨床研修・キャリア支援部 助教

○受賞の感想と今後の抱負

この度は三重医学若手研究者賞に選出いただき誠にありがとうございます。免疫学講座のガバザ エステバン先生、消化器内科学の竹井謙之先生、代謝内分泌内科学の矢野裕先生をはじめ、ご指導いただいた多くの先生方に、深く御礼申し上げます。本研究の成果をもとに、糖尿病診療の進歩に少しでも貢献できるよう精進いたします。引き続きご指導ご鞭撻のほどよろしく願いたします。

○受賞テーマ

マトリックスメタロプロテイナーゼ2が糖尿病および糖尿病合併症に及ぼす影響の解明

○研究の概要と将来展望

マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMPs)は線維化に関する細胞外基質(ECM)の分解に関与するが、ECMの分解以外に細胞の生存や細胞周期の調節に関するシグナルにも関与することが知られており(J Cell Physiol 2016;231:2599-2621)、MMPsの細胞への直接作用が臓器線維化に影響を与える可能性がある。申請者はマトリックスメタロプロテイナーゼ2(MMP2)がインテグリンβ3/AKT/BAD経路を介して膵β細胞のアポトーシスを抑制し、糖尿病の進行に対して保護的に働くことを明らかにしたが(Metabolism 2018;82:88-99 筆頭著者)、同研究の中で、MMP2は膵β細胞に対する抗アポトーシス作用だけでなく、肝細胞株や腎メサングウム細胞株に対しても抗アポトーシス作用を示すことを示し、複数臓器への抗アポトーシス作用が期待される。MMP2と腎障害については、病態の増悪因子としての報告と(Diabetol Metab Syndr. 2014;6:86)保護因子としての報告が混在しており(Nephrol Dial Transplant. 2013;28:55-62)、生体内におけるMMP2の腎臓への作用については不明な点が多い。本研究で膵β細胞への抗アポトーシス作用に引き続き、MMP2が腎臓の各種細胞に直接的な保護作用を持つことおよびその詳細な作用機序を示すことは、腎線維化の発症・進行の機序の解明につながり、腎不全に対する根本的な治療法の確立においても大きな役割を果たすと考える。

本研究ではヒトMMP2過剰発現トランスジェニックマウスを用いた腎障害モデルマウスによるin vivo及びin vitroの実験により、MMP2の腎臓の細胞への直接作用により腎線維化の進行が抑制されることと、その詳細な機序を明らかにすることを試みる。

○関連分野における本研究の特筆すべき点

本研究ではヒトMMP2過剰発現トランスジェニック(hMMP2-TG)マウスを用いた腎障害モデルを用いて、hMMP2-TG群で腎線維化の進行が抑制されることと、その機序を明らかにすることを目的とする。これまでのMMP2と臓器障害の関連を解明するための研究では、種々の侵襲を加えることでMMP2の産生を亢進させる方法や(Int J Mol Sci. 2018;19:E581)、MMP2ノックアウトマウスを用いる方法が用いられてきたが(Nephrol Dial Transplant. 2013;28:55-62)、これらはMMP2の役割を間接的に証明する方法であったと考える。本研究ではhMMP2-TGマウスを用いることで、無侵襲の状態で長期にわたり生体内のMMP2濃度を高めることが可能であり、MMP2自体が腎臓に及ぼす影響を検討することが容易となり、ここに独自性があると考える。

○本研究の将来期待される点

MMP2が腎線維化に保護的に働くことが明らかとなれば、新たな治療法の開発につながる可能性があり、既存の薬剤のMMP2への影響を検討することで、新たな効能・効果の発見につながる可能性もある。他の臓器への保護効果も確認されれば、MMP-2はECMの分解以外に生体細胞の生死の調節に大きな役割を果たすこととなり、糖尿病やその合併症以外の疾患に関連したバイオマーカーや治療の標的になる可能性もある。

○本研究に関連する原書学術論文（1編）

1. Anti-apoptotic activity of human matrix metalloproteinase-2 attenuates diabetes mellitus. Nishihama K, Yasuma T, Yano Y, D' Alessandro-Gabazza CN, Toda M, Hinneh JA, Baffour Tonto P, Takeshita A, Totoki T, Mifuji-Moroka R, Kobayashi T, Iwasa M, Takei Y, Morser J, Cann I, Gabazza EC. Metabolism. 2018 May;82:88-99.

○学歴

平成21年3月 三重大学医学部医学科 卒業

平成30年3月 三重大学大学院 医学系研究科 博士課程 生命医科学専攻 代謝内分泌内科学講座 修了

○専門分野

代謝内分泌内科学

○医学博士、専門医資格など

医学博士（平成30年3月 三重大学）

日本内科学会 総合内科専門医・指導医

日本糖尿病学会 糖尿病専門医・指導医

日本内分泌学会 代謝内分泌専門医

