

最新研究の紹介

ジペプチジルペプチダーゼIIIは糖尿病マウスにおいて心・腎保護作用を発揮する

論文タイトル

Cardio- and reno-protective effects of dipeptidyl peptidase III in diabetic mice.

掲載誌

Journal of Biological Chemistry. 2021; 296: 100761.

[10.1016/j.jbc.2021.100761](https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100761)

執筆者

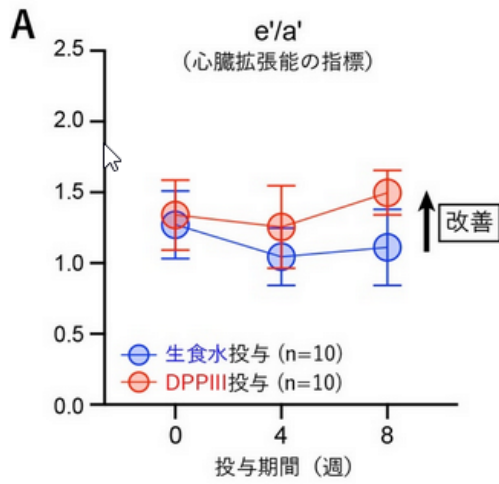
Komeno M, Pang X, Shimizu A, Molla MR, Yasuda-Yamahara M, Kume S, Rahman NIA, Soh JEC, Nguyen LKC, Ahmat Amin MKB, Kokami N, Sato A, Asano Y, Maegawa H, Ogita H.

(太字は本学の関係者)

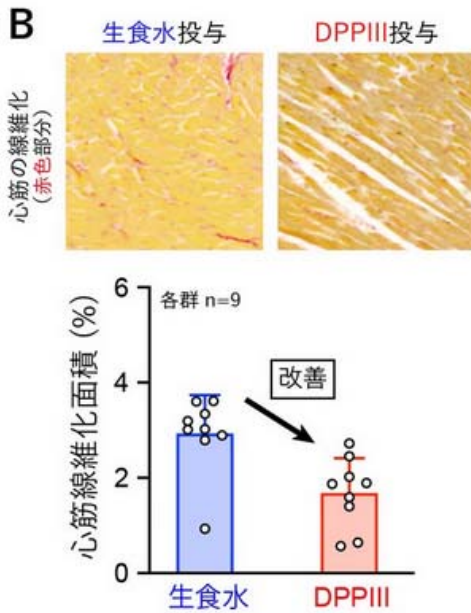
論文概要

糖尿病は様々な合併症を引き起こします。特に、心臓や腎臓への障害（ダメージ）は致命的となることがあります。これまでに私たちは高血圧モデルマウスにおいてペプチド分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼIII（DPPIII）が血圧降下機能を発揮することを見出しました。しかし、糖尿病におけるDPPIIIの役割については不明でした。そこで本研究ではDPPIIIを糖尿病モデルマウスに投与した場合の効果について検討しました。DPPIIIを糖尿病マウスの静脈内へ投与すると、血糖値の変化は見られなかったものの、糖尿病による心臓、腎臓への障害を軽減できました（図1）。次に、DPPIIIがどのような血中ペプチドを分解してこの軽減作用を発揮しているか、血中の全ペプチドを対象にしたペプチドミクス解析を行って調べました。その解析過程で、糖尿病マウスの血中で増加しているペプチドの中から3つまで候補（ペプチド1、ペプチド2、ペプチド3）を絞り、最終的に、免疫機能に関わる補体C3の一部分に相当する「ペプチド2」（9アミノ酸で構成）が、DPPIIIによって2アミノ酸と7アミノ酸の2つに速やかに分解されることを見つけました（図2）。ペプチド2は血管の内側を覆う内皮細胞の表面に発現する受容体と結合してアナフィラキシー様作用をもたらすことや、それに応じて血管透過性が高まり炎症細胞などの遊走が増加することを見出しました。この結果、炎症細胞などが過剰に心臓、腎臓に蓄積しやすくなるなどの悪影響が生じ、糖尿病による心臓、腎臓への障害をさらに悪化させることが示唆されました（図3）。DPPIIIによってペプチド2を分解したり、ペプチド2が受容体を介して細胞内シグナル伝達機構を活性化する経路を遮断すると、この悪影響は抑制されました。以上、DPPIIIが臓器障害を起こす血中のペプチド2を分解して心・腎保護作用を発揮するメカニズムを、主に、糖尿病マウスを活用することで明らかにしました。今後は、この成果を新たな糖尿病合併症治療開発に発展できればと考えています。

DPPIII の心臓への効果

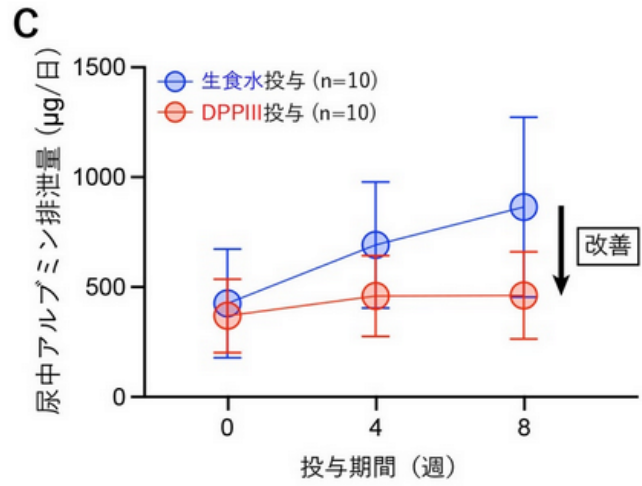


DPPIII 投与により、糖尿病による心臓拡張能の低下を改善

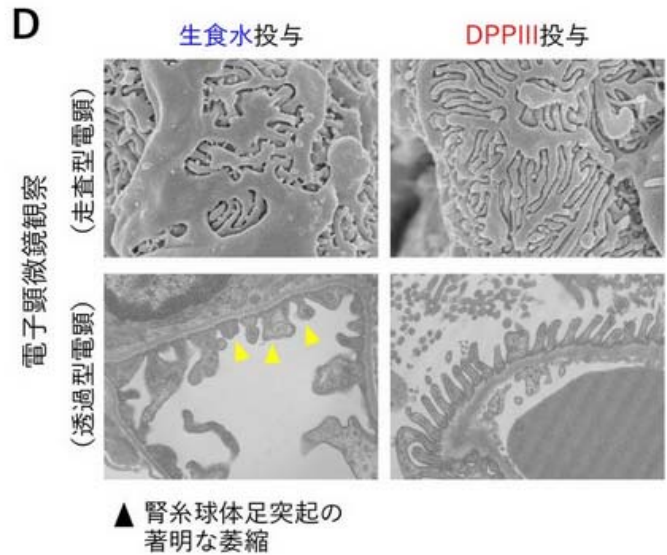


DPPIII 投与により、糖尿病による心筋線維化を抑制し改善

DPPIII の腎臓への効果

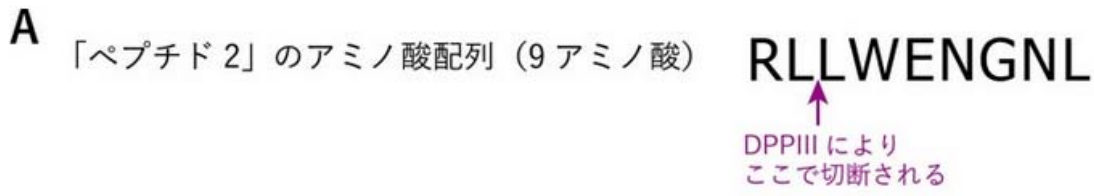


DPPIII 投与により、腎機能障害の指標である尿中アルブミン排泄を抑制して改善

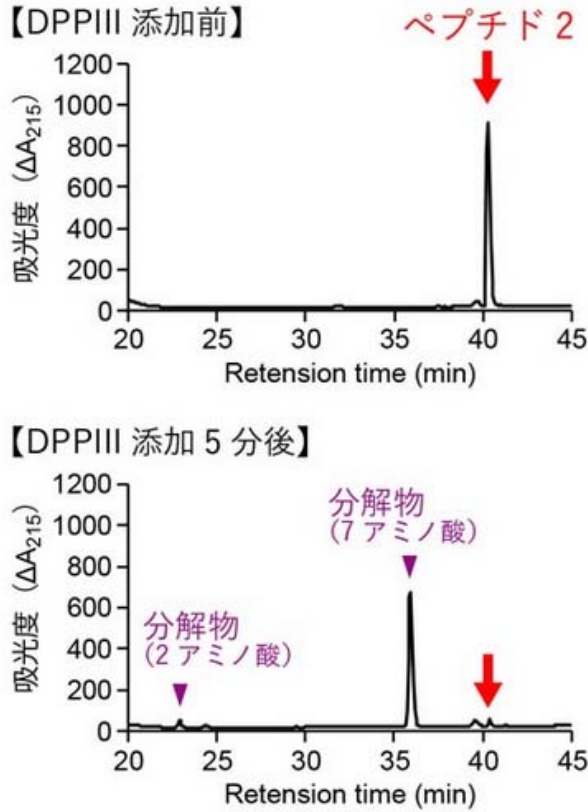


DPPIII 投与により、糖尿病で生じる腎糸球体足突起の障害 (萎縮) を改善

図 1. 糖尿病マウスの心臓、腎臓に対する DPPIII の保護効果

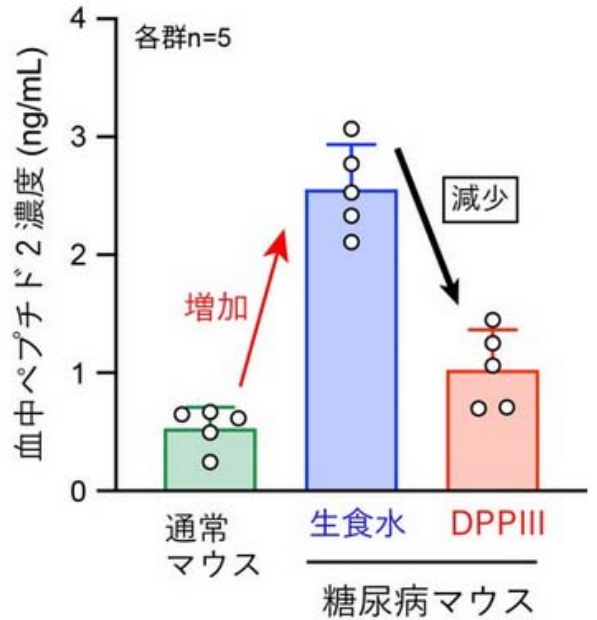


B DPPIII とペプチド2 との反応



ペプチド2 (赤矢印) を DPPIII と反応させると、急速に (5分以内に) ペプチド2 は分解され、2アミノ酸と7アミノ酸の分解物が生じる (矢頭)。

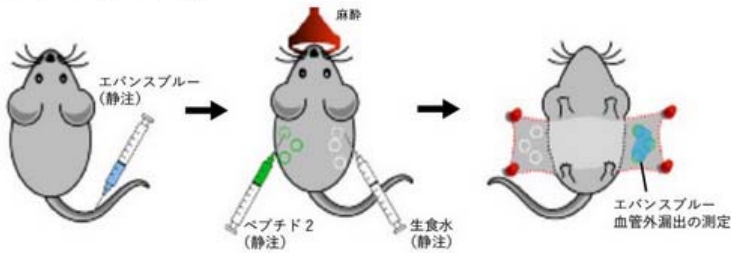
C 選択的反応モニタリングによる血中ペプチド2濃度測定



糖尿病マウスの血中で増加しているペプチド2は、DPPIIIの投与により減少

図2. 糖尿病で増加し DPPIII によって分解される血中ペプチド2

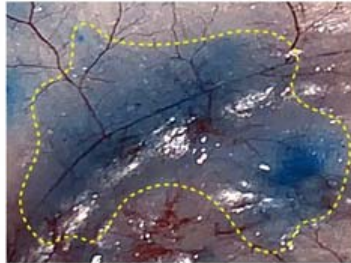
A マイルズアッセイ



ペプチド2投与なし

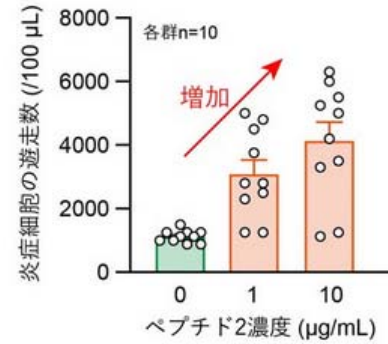
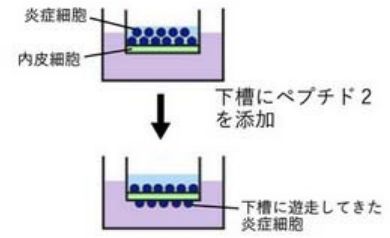


ペプチド2投与あり



ペプチド2を投与すると、血管透過性が高まり、事前投与していたエバンスブルーが血管外に漏出（点線枠内）する

B ポイデンチャンバーアッセイ



ペプチド2の投与濃度に依存して内皮細胞間の接着が弱まり、また、炎症細胞の運動能も亢進して上槽から下槽に遊走してくる炎症細胞が増加

図3. 糖尿病で増加する血中ペプチド2のアナフィラキシー様作用

文責

生化学・分子生物学講座（分子病態生化学部門） 扇田久和