

文献紹介

糖尿病における好中球の NET 形成促進と創傷治癒遷延

創傷治癒は糖尿病で遷延しやすく、動脈硬化などが原因と考えられているが、明らかな機序はわかっていない。創傷治癒の初期では好中球の機能が重要であり、2004年に新たにVolkerらは細菌に対する防御機構の1つとしてneutrophils form extracellular traps (NETs)というものを提唱している。NETsは好中球が核内のクロマチンを細胞外へ放出したものであり、細菌を捉えて好中球に貪食させ、また、NETs自体の殺菌作用により感染制御に寄与している。そのほかにも慢性炎症や自己免疫疾患、血栓症に関わり、組織傷害も起こすことから、近年注目されている。

Siuらは1型、2型糖尿病マウスの血漿から好中球を分離し、健常マウスよりもNETs産生(NETosis)が促進されていることを示した。糖尿病マウスは正常血糖マウスと比較してNETsのマーカーであるcitrullinated histone H3 (H3Cit)が創部で高値を示し、創傷治癒が遷延した。

また、peptidylarginine deiminase 4 (PAD4)は、マウスのPadi4遺伝子にコードされる、NETosisにおいてクロマチンを脱凝縮させるために必要なカルシウム依存性の酵素であり、NETosisの重要なメディエ

ーターである。糖尿病マウスは健常マウスよりもPAD4が増加しており、また、NETsを形成しないPadi4^{-/-}マウスは、野生型よりも創傷治癒が促進されていた。Padi4^{-/-}マウスでは糖尿病の有無にかかわらず創傷治癒は促進した。したがって、糖尿病ではNETosisが起りやすく、創部に過剰なNETsが形成されることで創傷治癒が遷延すると考えられた。

NETを分解し、防御機能を失活させる酵素としてDNase1がある。DNase1を糖尿病および正常血糖マウスに全身投与すると、両者で創傷治癒の促進が確認された。

以上のことから、NETosisの阻害やNETsの破壊により、糖尿病での創傷治癒遷延や組織の慢性的な炎症の改善が期待されると著者らは結論している。

Wong SL, et al: Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing. Nat Med 21:815-819, 2015

(慶應義塾大学 平田 佳子)