

【目的】生活習慣病などによって生じる血管の炎症が動脈硬化の基盤病態である。糖尿病は動脈硬化の最大の危険因子のひとつである。しかし、高血糖が血管における炎症を発症させる機序については十分に検討されたとは言えない。近年、過栄養や老化に伴う核酸障害によって遊離する自己由来の核酸断片が、本来であれば外来微生物由来の核酸断片を認識して生体防御に寄与する核酸受容体を活性化させ、炎症性疾患の発症に関与することが明らかになってきた。そこで本研究の目的は、細胞質内に存在する核酸受容体のひとつである *stimulator of interferon genes* (STING) が糖尿病性の血管内皮障害に関与するかどうかを検討し、糖尿病による血管障害の新規メカニズムとして核酸障害に関連したシグナルの関与を解明し、新規治療標的を探索することである。

【方法】糖尿病は生後8週齢のマウスにストレプトゾシン(STZ)を投与することによって誘導した。野生型(WT)マウスと *STING* 欠損(KO)マウスを用いた。血管における核酸障害は、大動脈における H2AX のリン酸化によって確認した。血管内皮依存性・非依存性の血管弛緩反応は、マウスから摘出した大動脈リング標本を用いて、それぞれアセチルコリンとニトロプルシドに対する反応性から評価した。*STING* アゴニスト(cGAMP)や*STING* アンタゴニスト(C-176)を用いて、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)やWTマウスから摘出した大動脈リング標本を刺激し、*STING* シグナルが血管内皮機能に与える影響を検討した。遺伝子発現は定量的 RT-PCR(qPCR)を、タンパク発現はウエスタンブロッティング法を用いて検討した。

【結果】糖尿病を発症させることで、WTマウスの大動脈における *STING* の発現が増加した。また糖尿病によって、大動脈における H2AX のリン酸化が増加しており、大動脈において核酸障害が生じることが示唆された。WTマウスと *STING*KOマウスはSTZの投与によって、同程度の血糖値の上昇を認め、体重や脂質などの代謝パラメータにも差を認めなかった。両系統ともに糖尿病の発症によって血管内皮依存性血管弛緩反応は悪化した。また、*STING*KOマウスの内皮依存性血管弛緩反応は、WTマウスと比べて保たれていた。内皮非依存性の血管弛緩反応には、両系統間で差を認めなかった。また、大動脈における eNOS のリン酸化は *STING*KOマウスでは、WTマウスと比較して保たれていた。*in vitro* 実験において cGAMP は HUVEC における *ICMA-1* や *VCAM-1* などの炎症性物質の発現を有意に増加させたが、C-176 の存在下では、その作用が打ち消された。さらに大動脈リング標本を用いた検討においても、cGAMP は、血管内皮機能を悪化させた。以上から、*STING* シグナルの活性化によって、血管内皮機能が悪化することが確認された。最後に、C-176 の投与を受けた糖尿病マウスにおいては、非治療群と比較して内皮依存性血管弛緩反応が保たれていた。この結果から、*STING* が糖尿病性血管内皮機能障害の治療標的になる可能性が示唆された。

概念図

