

糖尿病で治りにくい傷を治す 新しい仕組みを発見

— OSMというたんぱく質が傷をふさぐ細胞を助ける —



石田裕子, 國中由美, 近藤稔和

和歌山県立医科大学・医学部・法医学講座

なぜこの研究をしたのか

- ・ 糖尿病患者は日本で約1000万人
- ・ 傷が治らず感染や切断の危険もある
- ・ 「傷が治らない」ことが命に関わるケースも
- ・ 糖尿病性皮膚潰瘍などは深刻な社会問題
- ・ 治療  による経済負担  および生活の質の低下 

糖尿病性皮膚潰瘍

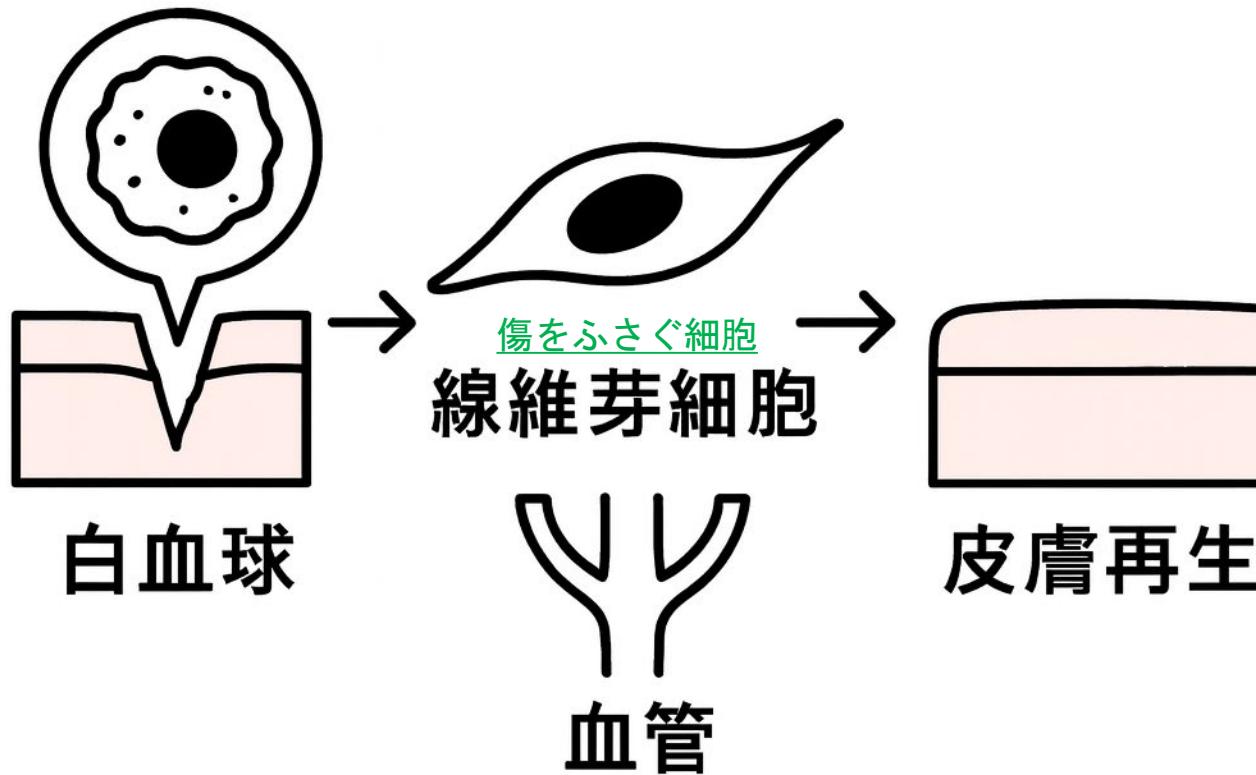


重症な褥瘡



傷が治る仕組み（健康な人）

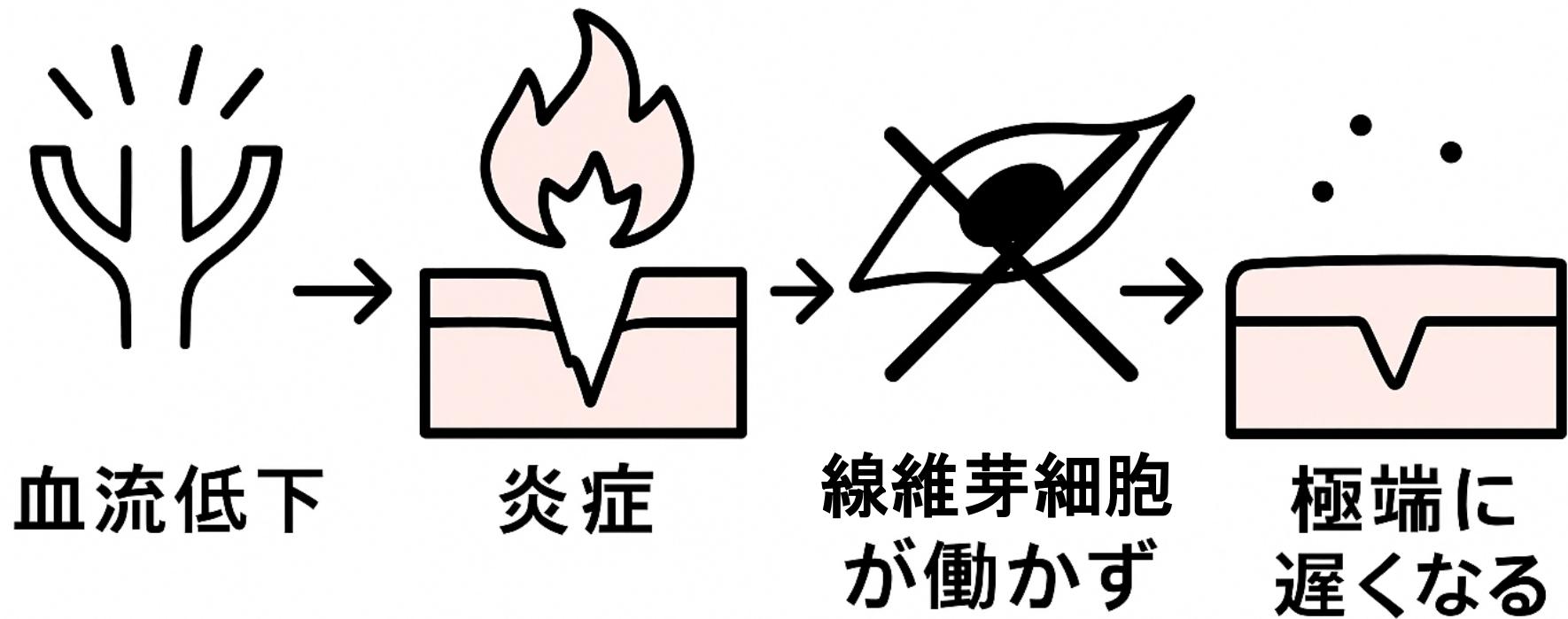
白血球→線維芽細胞→血管→皮膚再生という自然な修復プロセス



炎症 → 修復 → 再生

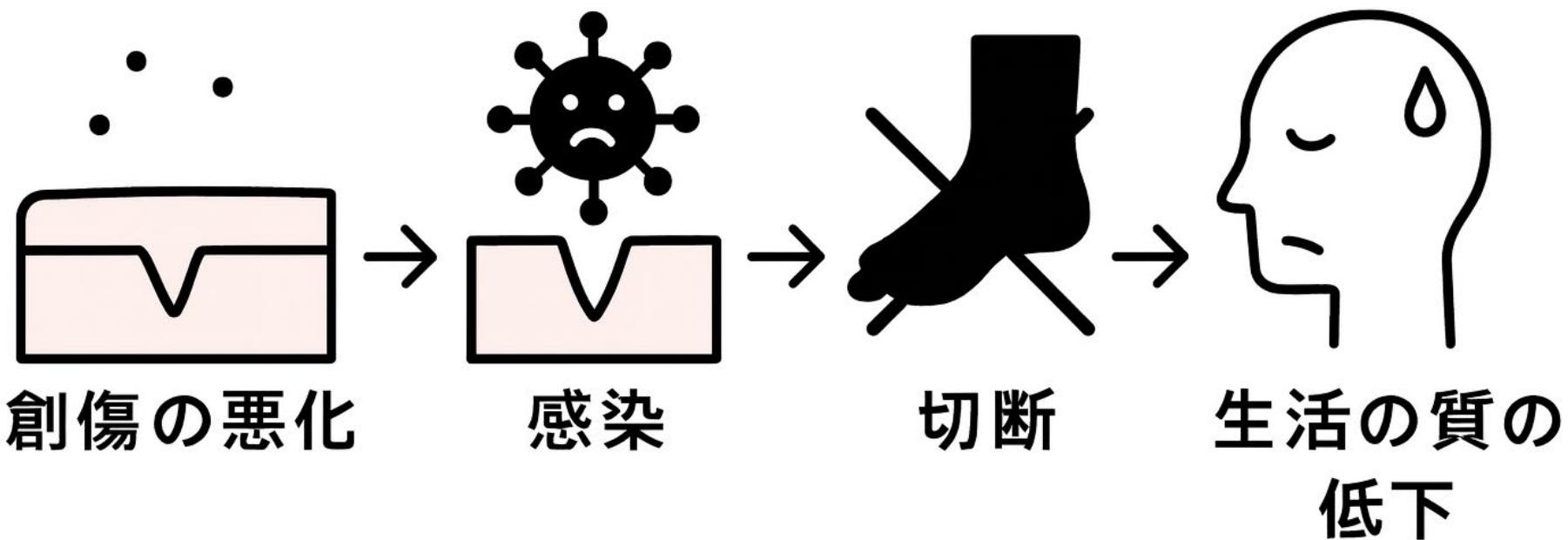
糖尿病ではどうなる？

血流低下や炎症異常により線維芽細胞が働く、傷の治りが極端に遅くなる。



社会的影響

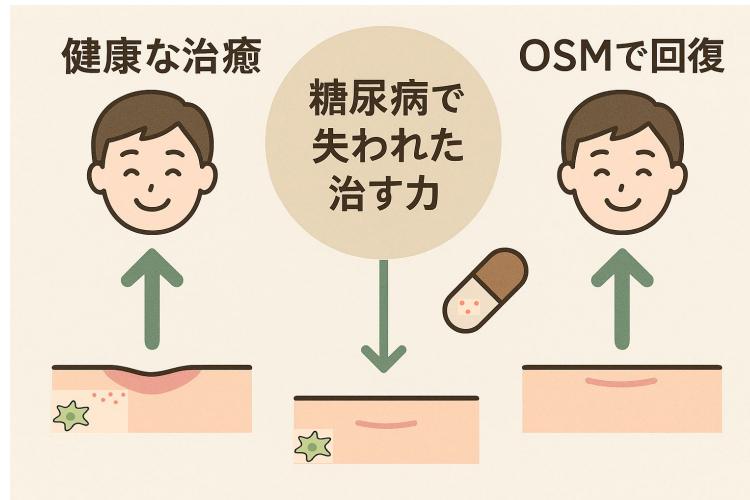
創傷が悪化すると感染や切斷のリスクが高まり、生活の質が低下します。





研究の目的

- 糖尿病になると、けがや傷がなかなか治らなくなる。その原因となる「治す力」がどのように失われているのかを明らかにする。
- 特に、皮膚の修復を担う「線維芽細胞」という細胞の働きに注目し、どのような仕組みで傷が治るのかを調べる。
- 「オンコスタチンM (OSM)」という物質が「OSM受容体 β (OSMR β)」を通して、線維芽細胞を活性化させ、血管の新生や肉芽組織（傷をふさぐ組織）をつくる働きを助けていることを解明する。
- 糖尿病ではこのOSM-OSMR β の働きが弱まり、治癒に必要なタンパク質（HGFやTIMP-1など）が十分に作られず、結果として治りが遅くなることを明らかにする。
- この仕組みを理解することで、糖尿病などで治りにくい傷を「早く治す」新しい治療法（たとえばOSMを使った薬）を開発する基盤をつくる。

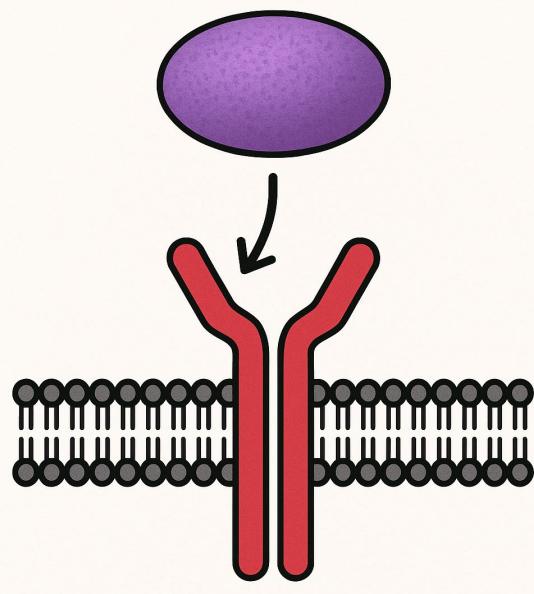


- ・傷が治りづらいわけを調べる
- ・OSMが線維芽細胞を活発にする
- ・線維芽細胞の動きに注目
- ・血管の新生や肉芽組織の形成など

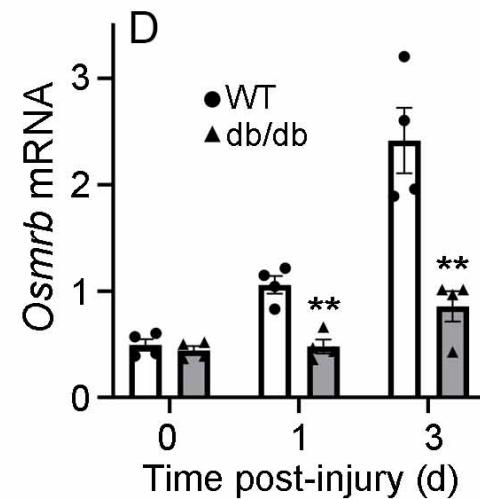
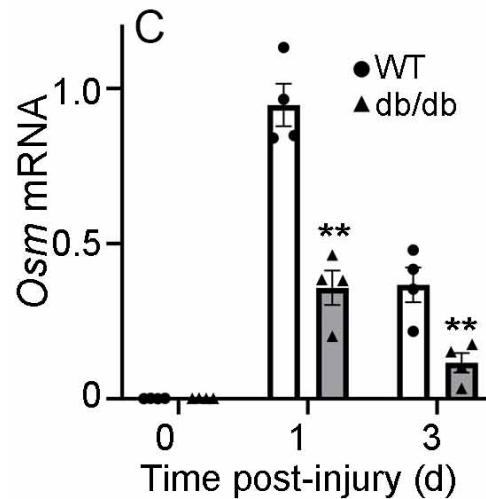
注目した分子「OSM」と「OSMR β 」

- OSM：メッセージを出す細胞（例えばマクロファージ）が、修復の合図を出す。
- OSMR β ：合図を受け取るアンテナ（線維芽細胞）。
- 「修復のサインを出す→受け取る→治す」糖尿病ではこの信号が弱まっていることを発見。

Oncostatin M



Oncostatin
Receptor β

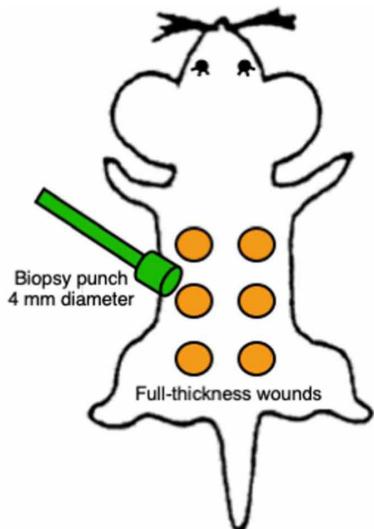




実験の概要

目的：OSMとOSMR β がどのように傷の治りを助けているかを、正常マウスと糖尿病マウス、そしてOSMR β を持たないマウスを使って調べました。

方法：



マウスの背中に小さな傷を作り、治り方を観察しました。

傷の場所で、どの細胞がOSMやOSMR β を作っているかを確認しました。

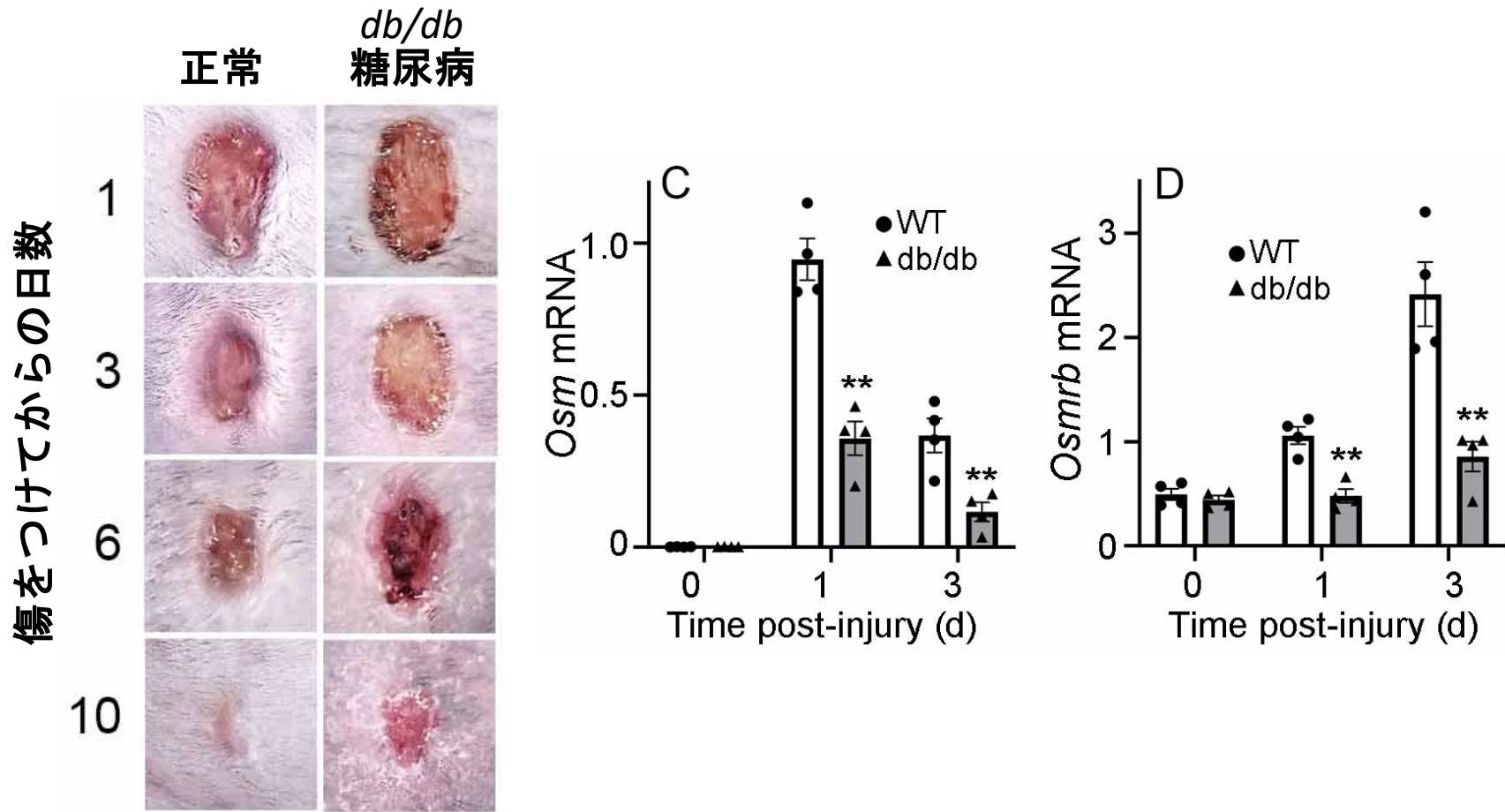
遺伝子を欠損させたマウス ($0smrb^{-/-}$) を使って、どの細胞が回復に重要なかを解析しました。

傷の中で作られる成長因子 (HGF) やコラーゲンを分解する酵素の抑制因子 (TIMP-1) を測定しました。

OSMを直接傷に塗る治療実験を行い、糖尿病マウスで治り方が改善するかを調べました。

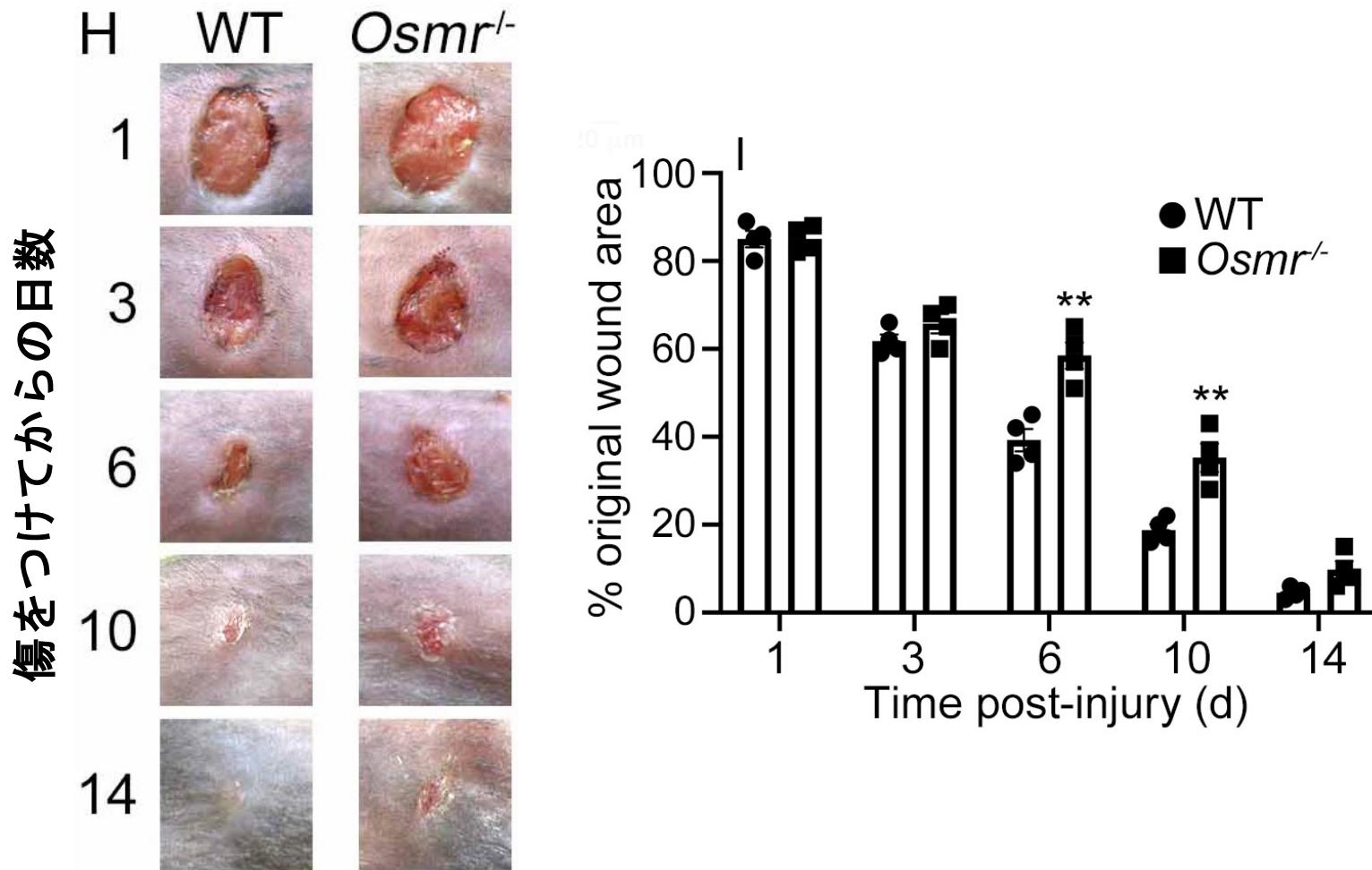
研究方法①：マウスモデル

- 正常ならびに糖尿病マウスで創傷治癒を比較しました。



結果① OSMR β がないと治りが遅い

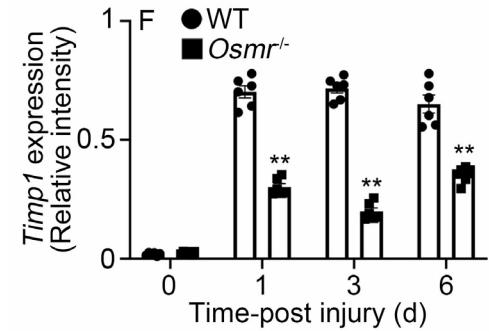
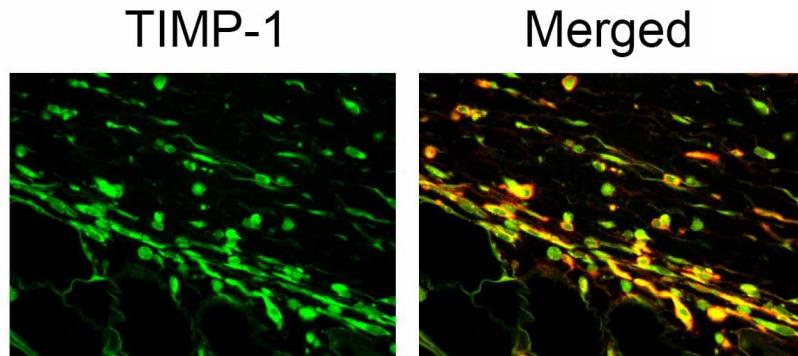
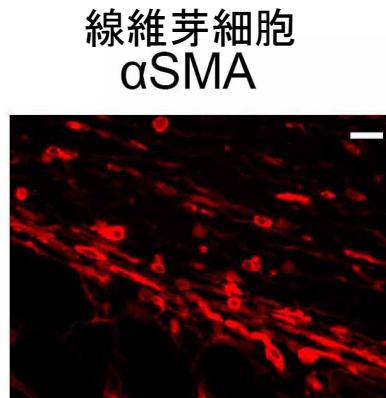
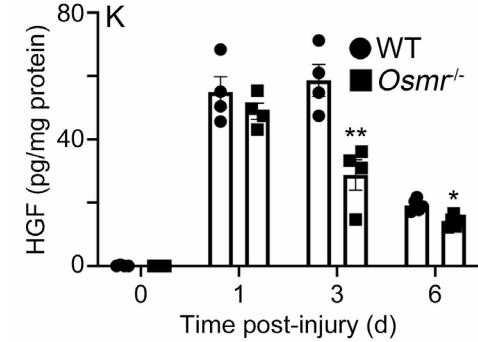
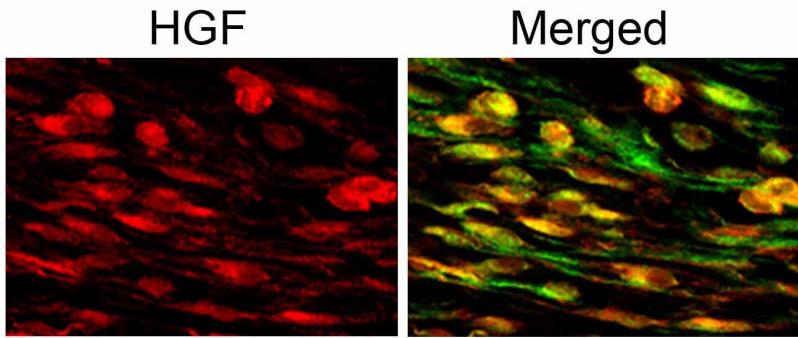
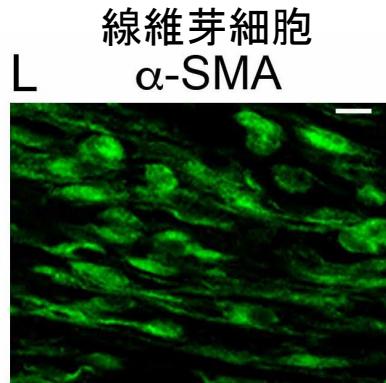
- *Osmrb*欠損マウスでは創傷の閉鎖が遅延。



結果② 線維芽細胞が力ギ

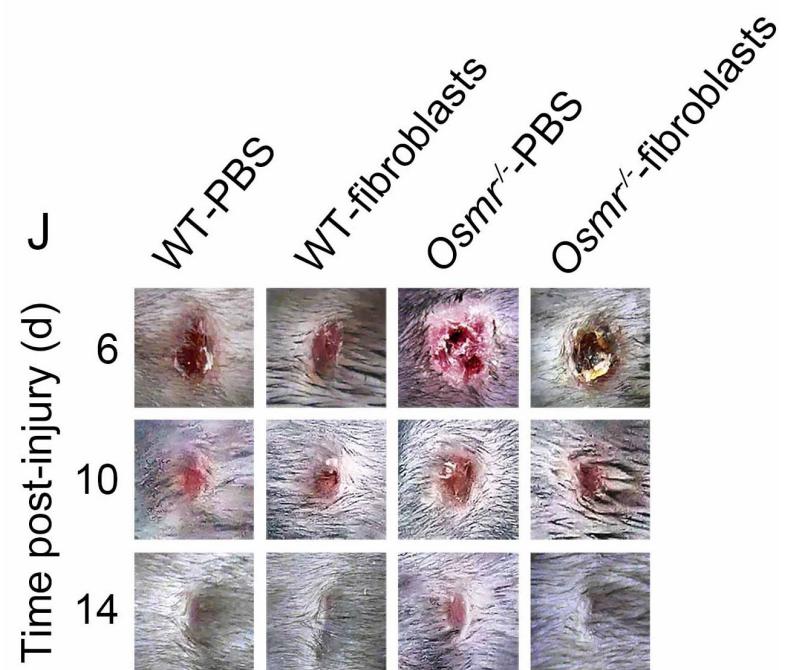
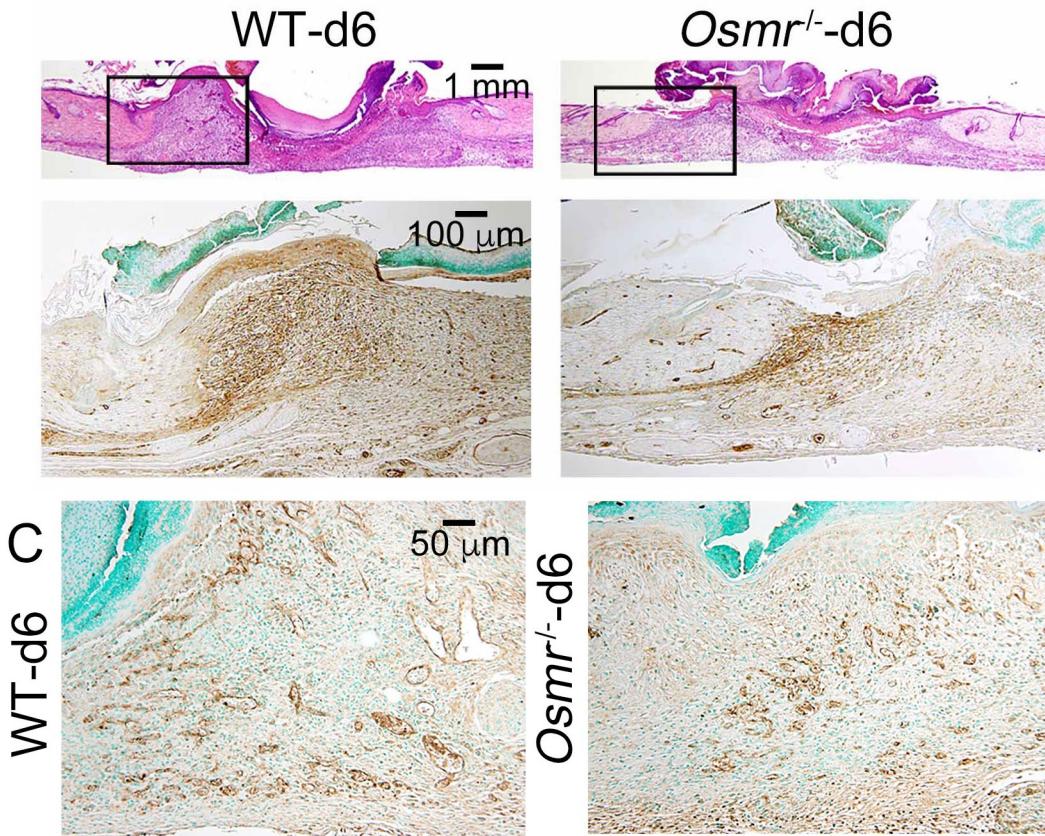
- OSMが線維芽細胞を刺激してHGFとTIMP-1を誘導し、
血管新生と肉芽形成を促進。
育てる ↓ 守る ↓

血管とコラーゲン形成



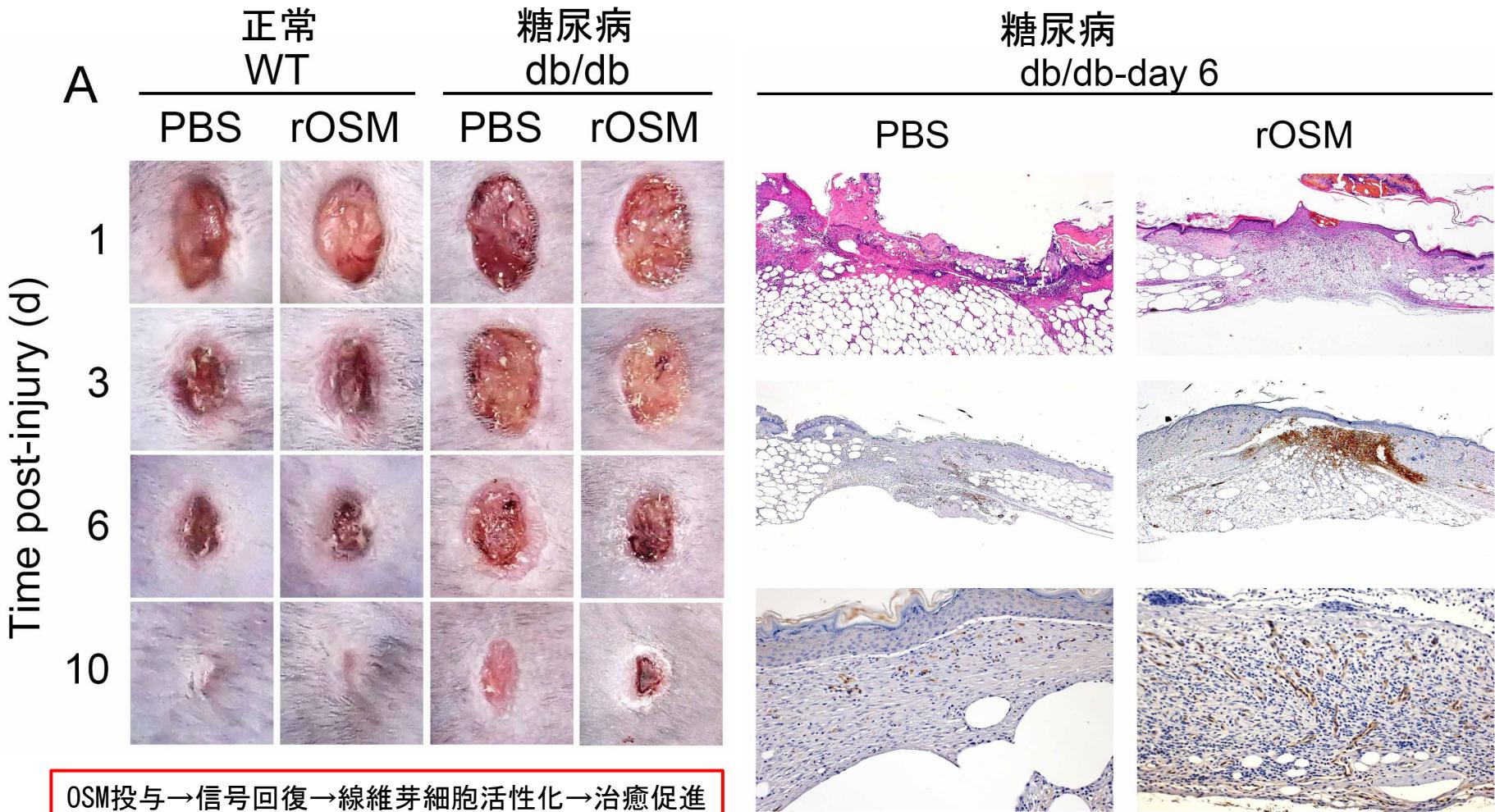
結果③ 線維芽細胞が力ギ

- *Osmrb*欠損マウスでは線維芽細胞も新生血管も少なかった。



結果④ 糖尿病でもOSMで改善

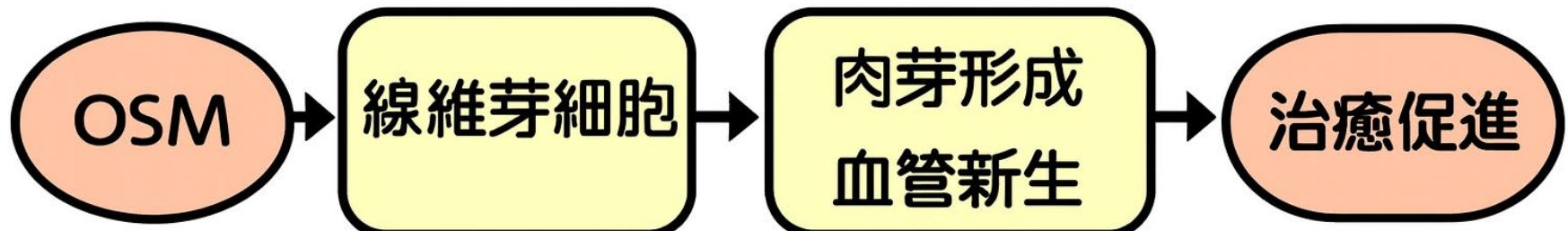
- OSM投与で肉芽と血管が増え、糖尿病マウスの治癒が改善。



メカニズムまとめ

OSM-OSMR β 軸の意義

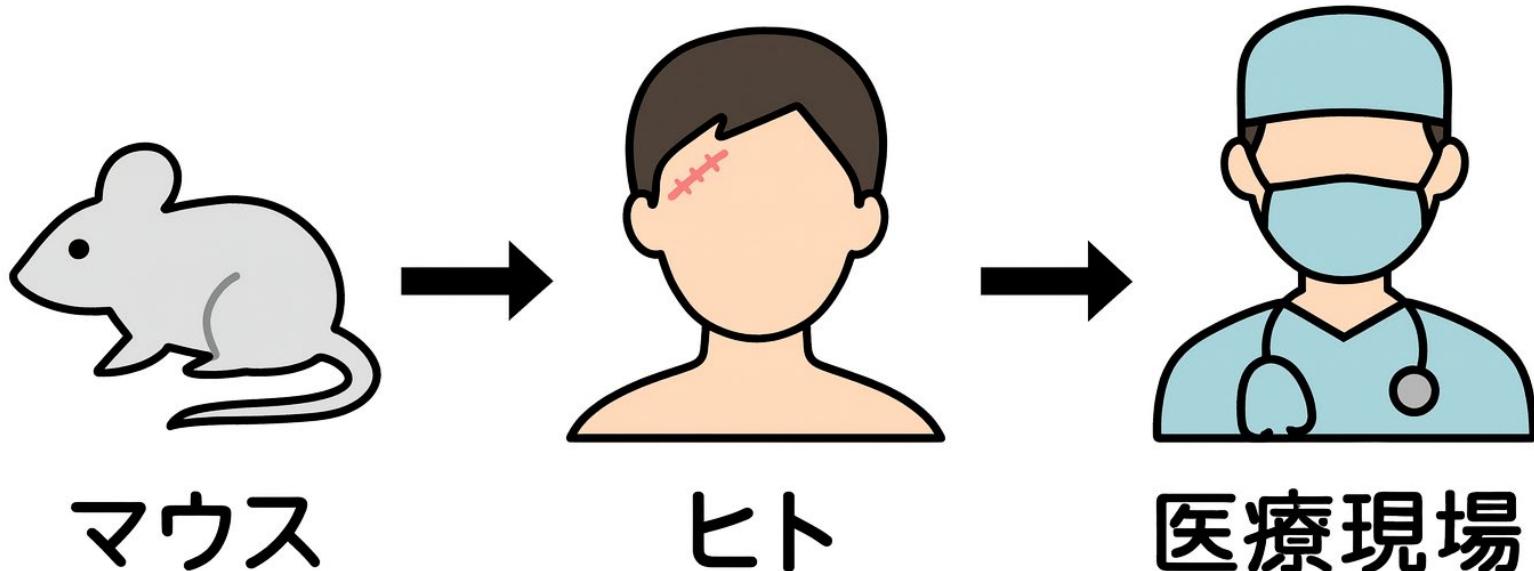
- ・ 糖尿病で低下する「修復シグナル」を回復
- ・ 傷の再生能力を取り戻す
- ・ 線維芽細胞が主役！
- ・ 新しい創傷治療の分子標的として期待



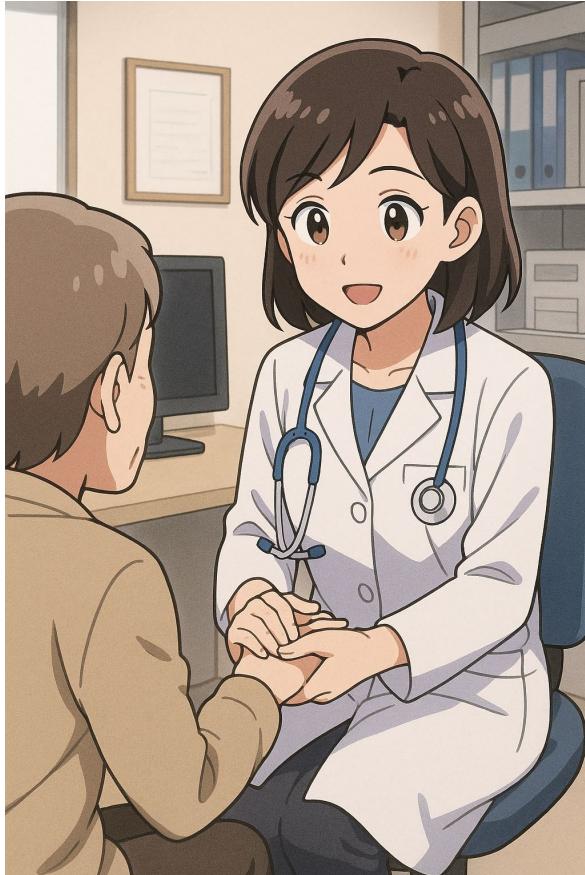
今後の展望



- ・ヒトでの安全性・効果検証へ
- ・外用薬・創傷ドレッシング材への応用
- ・高齢者や術後創傷、褥瘡にも可能性



社会的メッセージ



『治りにくい傷に苦しむ人を救いたい』
私たちの挑戦は続きます。

研究チーム紹介

和歌山県立医科大学・医学部・法医学講座

石田裕子

國中由美

野坂みづほ

木村章彦

向田直史

近藤稔和 (kondot@wakayama-med.ac.jp)

和歌山県立医科大学・医学部・解剖学第二講座

小森忠祐

森川吉博

和歌山県立医科大学・医学部・分子病態解析研究部

岩淵禎弘

橋本真一

国際的評価

- 本研究は*Communications Biology*誌に掲載されます。

communications biology Article

A Nature Portfolio journal

https://doi.org/10.1038/s42003-025-08980-2

OSMR β -mediated signals on resident fibroblasts restore healing in diabetic skin wounds through promoting angiogenesis and granulation tissue formation

Check for updates

Yuko Ishida¹, Yumi Kuninaka¹, Tadasuke Komori², Sadahiro Iwabuchi^{3,4}, Mizuho Nosaka¹, Akihiko Kimura¹, Shinichi Hashimoto^{④,5}, Yoshihiro Morikawa², Naofumi Mukaida¹ & Toshikazu Kondo^{④,1}✉

Oncostatin M (OSM) has various biological activities through OSM receptor β (OSMR β) in many conditions such as inflammation and tissue regeneration, but it remains elusive on its precise role in skin wound healing. Especially, diabetic mice showed impaired wound healing with suppressed expression of OSM and OSMR β . Here we show the pathophysiological roles of OSM-OSMR β axis in skin wound healing utilizing wild-type (WT) and *Osmrb*^{-/-} mice. Excisional wounds induced OSM expression in infiltrating neutrophils and macrophages and OSMR β expression in fibroblasts. Compared with WT mice, *Osmrb*^{-/-} mice exhibited delayed wound healing despite a similar extent of leukocyte infiltration. The analysis on bone marrow chimeric mice revealed that OSMR β -expressing resident cells contributed to wound healing process. The absence of OSMR β suppressed the expression of TIMP-1 and HGF in fibroblasts, which are associated with reduction in collagen deposition and neovascularization, respectively. Moreover, OSM induced TIMP-1 and HGF expression in a murine fibroblast cell line with MAP activation. Actually, topical OSM application in diabetic wounds enhanced the expression of HGF and TIMP-1 at the wound sites, eventually resulting in accelerated wound healing. Thus, the OSM-OSMR β axis and/or its downstream signaling pathways may be a novel therapeutic target to treat diabetic skin wounds.