

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16951

研究課題名（和文）エピゲノム制御による糖尿病眼合併症に対する新たな治療戦略基盤の確立

研究課題名（英文）Establishment of a novel therapeutic strategy platform for diabetic eye complications through epigenomic regulation

研究代表者

松村 健大（Matsumura, Takehiro）

福井大学・学術研究院医学系部門・助教

研究者番号：40529369

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病の病態には遺伝子だけでなく、環境による遺伝子以外の要素、すなわちエピジェネティクスが関与している。これまでに我々は、エピゲノム制御薬が糖尿病眼合併症のひとつである白内障を改善させることを見いだした。この成果は、糖尿病合併症である眼組織環境の変化に伴うエピジェネティックな異常が薬剤により是正され得ることを示している。本研究では、糖尿病角膜症の動物モデルを用いて、水晶体以外の眼組織におけるエピジェネティクスの関連を検討した。その結果、ガラクトース投与高血糖誘導ラットにおいて、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬が角膜創傷治癒を改善させる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
増加を辿る糖尿病患者に伴い、合併症に対する治療のニーズも高まり続けている。糖尿病眼合併症である糖尿病網膜症や糖尿病黄斑浮腫、糖尿病白内障、糖尿病角膜症といった疾患において、本研究結果により、それらの病態におけるエピジェネティックなメカニズムを解明することで、これまでにない新たなアプローチから治療に繋がる戦略を提唱できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The pathogenesis of diabetes mellitus involves not only the DNA sequence, but also non-genetic factors due to the environment, i.e. epigenetics. We have previously found that epigenetic modulators ameliorate cataracts, one of the diabetic ocular complications. These results indicate that epigenetic abnormalities associated with changes in the ocular tissue environment caused by diabetes mellitus can be corrected by the medications. In this study, we used an animal model of diabetic keratopathy to examine the relationship of epigenetics in ocular tissues other than the crystalline lens. The results suggest that histone deacetylase inhibitors may improve corneal wound healing in galactose-induced hyperglycemic rats.

研究分野：眼科学

キーワード：糖尿病眼合併症 エピジェネティック 糖尿病角膜症

1. 研究開始当初の背景

我々は、これまでに糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、糖尿病白内障、糖尿病角膜症といった糖尿病眼合併症の克服を目的とし、それらの病態解明および治療に関する研究に一貫して取り組んできた。

糖尿病黄斑浮腫に関しては、近年、臨床において抗血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) 薬による薬物療法が劇的に普及し、その管理と治療は各段に進化した。しかし、それら薬剤の半減期が短いため再発が多く、頻回投与を要する問題や、それに伴う副作用や負担の増加という問題が残る。これに対し、我々は VEGF の供給源である無灌流領域を選択的に光凝固するという恒久的な VEGF 管理が糖尿病黄斑浮腫の再発抑制に寄与することを証明した。また、糖尿病角膜症に関しては、依然として治療に苦慮する遷延性上皮欠損や術後の角膜創傷治癒遅延が問題となるが、これに対し我々は、細胞外基質を分解するマトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinases: MMP) の中でも特に MMP-10 が糖尿病患者の角膜上皮で発現が亢進しており、角膜上皮の構造異常や接着力低下に影響することで、角膜創傷治癒遅延や術後の角膜障害の発症に関与していることを明らかにしてきた。このように我々は、糖尿病における眼合併症の研究から得られた知見をもとに、臨床において新たな治療や予防戦略を提唱してきた。

近年、我々は糖尿病白内障において、エピジェネティクス関連薬であるヒストンアセチルトランスフェラーゼ (histone acetyltransferase; HAT) 阻害薬が高血糖による水晶体の混濁を改善させることを発見した。このことは、糖尿病合併症という高血糖環境により生じた眼組織の変化を、遺伝子発現のオン・オフを調節するエピゲノム制御により改善させ得るという新たな概念を示していることにほかならない。糖尿病という生活習慣病の発症には遺伝因子と環境因子の両方が互いに影響しており、エピゲノムすなわち環境により影響される DNA の塩基配列によらない遺伝子制御は、それを繋ぐ機構として注目されている。我々はその観点に着目し糖尿病眼合併症の研究を進めているが、糖尿病眼合併症におけるエピジェネティクスに関する詳細はいまだ未解明に等しい。

そこで本研究では、糖尿病の年余にわたるさまざまな細胞、眼組織のエピジェネティックな変化が糖尿病眼合併症の発症や進行にどのような役割を演じているのかを解明すること、そしてその異常を制御するという新たな治療戦略基盤を確立することを旨とし、検討を行うこととした。

2. 研究の目的

本研究では、我々が確立している糖尿病眼合併症の動物モデルを用いて、これまでに研究を行ってきた水晶体以外の眼組織においても、エピジェネティクス関連薬で処理することにより、どのような遺伝子やエピジェネティック関連因子が病態に関与しているか、またどのエピゲノム制御薬が臨床的に実用性のあるものとなり得るかを解析することを目的とした。

3. 研究の方法

まずは糖尿病眼合併症のなかでも動物モデルの作成を確立しており、エピジェネティクス関連薬の投与が比較的しやすいことから糖尿病角膜症に着目して研究を行った。

糖尿病角膜症のモデル動物として、オスのラットに高ガラクトース食を 4 週間与え、高血糖を誘導した。4 週後に角膜上皮の接着および角膜創傷治癒が低下し、角膜症を生じていることを確認した。このガラクトース投与高血糖誘導ラットとコントロールのラットに対し、角膜パンチ等で角膜上皮欠損を物理的に作成し、その創傷治癒の速度を比較検討した。また、我々が保持している複数のエピジェネティクス関連薬を各種濃度で点眼としてガラクトース投与高血糖誘導ラットおよびコントロールラットに投与することで、創傷治癒の状態に変化が起こるか検討を行った。なお各ラットは、左眼にエピジェネティクス関連薬を投与し、右眼には生理食塩水を投与することでその個体における対照とした。

4 . 研究成果

ガラクトース投与高血糖誘導ラットにおいて、ヒストン脱アセチル化酵素(histone deacetylase; HDAC) 阻害薬である trichostatin A (TSA) を投与した群で、角膜上皮びらの治癒日数の短縮を示唆する結果が観察された。一方でコントロールラットにおいては、TSA の投与により角膜上皮びらの治癒日数の短縮は明らかではなかった。

これらの結果から、高血糖状態から誘導される糖尿病角膜症において、エピジェネティクス関連薬の作用により、創傷治癒に關与するエピジェネティック関連因子が変化し、創傷治癒が促進された可能性が示唆された。

今後はこのエピジェネティクス関連薬を投与した糖尿病角膜症モデルラットの角膜組織を回収し、非投与眼とともに遺伝子発現解析をすすめることで、どの因子が最も病態に關与しているか明らかにし、治療への応用を検討したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsumura Takehiro, Iwasaki Kentaro, Arimura Shogo, Takeda Ryuji, Takamura Yoshihiro, Inatani Masaru	4. 巻 11
2. 論文標題 Topical bromfenac reduces multiple inflammatory cytokines in the aqueous humour of pseudophakic patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-85495-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsumura Takehiro, Yamaguchi Takefumi, Higa Kazunari, Inatani Masaru, Shimazaki Jun	4. 巻 231
2. 論文標題 Long-Term Outcome After Superficial Keratectomy of the Abnormal Epithelium for Partial Limbal Stem Cell Deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 134 ~ 143
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajo.2021.05.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsumura Takehiro, Takamura Yoshihiro, Makita Jun, Kobori Akira, Inatani Masaru	4. 巻 45
2. 論文標題 Influence of sclerotomy size on intraocular lens tilt after intrascleral intraocular lens fixation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cataract & Refractive Surgery	6. 最初と最後の頁 1446 ~ 1451
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jcrs.2019.06.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------