

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：若手研究 B
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19791278
 研究課題名（和文）
 網膜グリア細胞を標的とした新しい糖尿病網膜症の予防および治療法の検討
 研究課題名（英文）
 Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy.
 研究代表者
 錦織 奈美(NISHIKIORI NAMI)
 札幌医科大学・医学部・研究員
 研究者番号：30444920

研究成果の概要：

糖尿病の三大合併症の一つである糖尿病網膜症は失明原因の第一位である。我々はこの糖尿病網膜症に対する新しい予防法および治療法を開発することを本研究の最終目的としている。

我々はレチノイン酸を用いることで、糖尿病網膜症に関わるサイトカインを制御し、眼内微小環境を血管透過性抑制系の優位へと導くことで、結果的に糖尿病網膜症における網膜血管病変を制御することに成功した。

糖尿病網膜症に対し、新しい予防法および治療法を開発する基盤を確立できたと思われる。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2007 年度 | 1,500,000 | 0 | 1,500,000 |
| 2008 年度 | 1,800,000 | 540,000 | 2,340,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 540,000 | 3,840,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：眼科・糖尿病網膜症

キーワード：網膜血管病変、レチノイン酸、グリア細胞、糖尿病網膜症、加齢性黄斑変性症、網膜血管関門、サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

糖尿病の患者数は年々増加しており、日本では現在 700 万人以上の有病率、および 40 歳以上の成人 10 人に 1 人の罹患率と推定されている。その三大合併症の一つである糖尿病網膜症は失明原因の

第一位であり、糖尿病網膜症による失明が大きな社会問題となっている。糖尿病患者の 30～50%が糖尿病網膜症を合併し、毎年 10%以上が中等度失明、3000 人以上が完全失明に陥る。さらに中年以後の中途失明が多く、家族や社会への影

響が無視できないのが現状である。

2. 研究の目的

糖尿病網膜症に対する新しい予防法および治療法を開発する基盤を確立することを本研究の最終目的としている。

- (1) グリア細胞における血管透過性抑制サイトカイン(GDNF)と血管透過性亢進サイトカイン(VEGF)の発現制御機構を明らかにする。
- (2) サイトカインのシグナルを受容する血管内皮細胞とグリア細胞からなる網膜血管関門の調節機構を明らかにする。
- (3) これらを解明することにより、網膜血管関門の分子解析をさらに進め、その破綻を原因とする糖尿病網膜症に対し、新しい予防法および治療法を開発する基盤を確立する。

3. 研究の方法

- (1) 培養細胞を用いた GDNF の発現制御とその機能的役割の解析
- (2) レチノイン酸による GDNF 発現変化のメカニズムの解明
- (3) 血管内皮細胞における GDNF 刺激により惹起されるシグナル伝達経路の解明
- (4) GDNF 刺激により惹起されるシグナル伝達が及ぼす血管内皮細胞のバリア機構制御の検討
- (5) 血管内皮細胞のバリア機構制御における分子メカニズムの解明
- (6) AGE による糖尿病性血管合併症の発症機序の解析
- (7) 糖尿病モデルマウスにおける網膜血管関門の変化の検索と GDNF の役割の検討
- (8) ヒト糖尿病網膜症における GDNF および VEGF をはじめとする各種サイトカインの発現変化の検討
- (9) GDNF の糖尿病網膜症における神経保護作用の検討
- (10) Yeast one-hybrid 法による GDNF プロモーター領域結合因子

の解析

- (11) 組織特異的なバリア機能の制御による効率的な Drug delivery 法の開発

4. 研究成果

以前より血管透過性亢進サイトカインを標的とする様々な治療法が提案されてきたが、現在まで十分な有効性が確認されていない。

従来のように糖尿病網膜症に対する治療標的を血管透過性亢進サイトカインに一元下するのではなく、血管透過性抑制サイトカインに求めることにより、眼内微小環境を血管透過性抑制系の優位へと導き、結果として糖尿病網膜症の治療法に新たな可能性を展開しようとする本研究は、他に類を見ず、糖尿病性網膜症の原因を一元的に血管透過性亢進サイトカインに求める従来の概念とは一線を画すものである。

これまでの研究により、血管内皮細胞とグリア細胞が生体機能ユニットを形成し、グリア細胞から分泌されるサイトカインがパラクライン的に作用し、血管内皮細胞のバリア機構を修飾し、毛細血管の透過性を調節している事実を世界で初めて実証した。さらに、レチノイン酸による血管透過性抑制サイトカイン(GDNF)および血管透過性亢進サイトカイン(VEGF)の調節機構が明らかとなってきた。動物実験においてもレチノイドによる糖尿病網膜症の予防および治療の可能性、有用性も確認することができた。

グリア細胞を標的とし、その形質を修飾することにより糖尿病性網膜症の発症を予防しようとする戦略は極めて独創的かつ臨床的に重要である。今後の糖尿病網膜症の臨床発展において非常に重要な位置を占める研究である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計8件)

1. Nishikiori N, Sawada N, Ohguro H. Prevention of Murine Experimental Corneal Trauma by Epigenetic Events Regulating Claudin 6 and Claudin 9. *Jpn J Ophthalmol.* 52: 195-203. 2008. (査読有り)
2. Nishikiori N, Ohguro H. An intractable case of *Pseudomonas aeruginosa* infection after scleral buckling for rhegmatogenous retinal detachment. *Clinical Ophthalmology.* 2: 223-225. 2008. (査読有り)
3. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima K, Inatomi S, Ohguro H, Sawada N. Experimental effect of retinoic acids on apoptosis during the development of diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology.* 2: 233-235. 2008. (査読有り)
4. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Mitamura Y, Ohguro H, Sawada N. Glial Cell-Derived Cytokines Attenuate the breakdown of Vascular Integrity in Diabetic Retinopathy. *Diabetes.* 56: 1333-1340. 2007. (査読有り)
5. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Ohguro H, Sawada N. Retinoic Acid Receptor Alpha Stimulants Prevent Murine Cataractogenesis through Suppression of Deregulated Calpains. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 48: 2224-2229. 2007. (査読有り)
6. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, Kojima T, Ohguro H, Sawada N. Retinoic Acid Receptor Alpha Stimulants Prevent Murine Cataractogenesis through Suppression of Deregulated Calpains. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 48: 2224-2229. 2007. (査読有り)
7. Osanai M, Murata M, Nishikiori N, Chiba H, Kojima T, Sawada N. Occludin-mediated premature senescence is a fail-safe mechanism against tumorigenesis in breast carcinoma cells. *Cancer Sci.* 98: 1027-34. 2007. (査読有り)
8. Osanai M, Nishikiori N, Murata M, Chiba H, Kojima T, Sawada N. Cellular Retinoic Acid Bioavailability Determines Epithelial Integrity: Role of Retinoic Acid Receptor Alpha Agonists in Colitis. *Mol Pharmacol.* 71: 250-258, 2007. (査読有り)

[学会発表] (計5件)

1. 錦織奈美, 菅原敦史, 大黒浩. レチノイドによる新たな糖尿病網膜症の予防および治療法の検討. 糖尿病眼学会. 14: March 3, 2008. 東京.
2. 錦織奈美, 大黒浩. 輪状締結術後早期に発症した緑膿菌による難治性の Buckle 感染症の一例. 北海道眼科集談会. 154: October 6, 2007. 札幌.
3. 錦織奈美, 大黒浩. 輪状締結術後早期に発症した緑膿菌による難治性の Buckle 感染症の一例. 北日本眼科学会. 45: July 28-29, 2007. 新潟.
4. 錦織奈美, 澤田典均, 大黒浩. 網膜グリア細胞を標的とした新たな糖尿病網膜症の予防および治療法の検討. 日本眼科学会総会. 111: April 19-22, 2007. 大阪.
5. Nishikiori N, Osanai M, Kawata H, Chiba H, Kojima T, Sawada N, Ohguro H. Glial cell line-derived neurotrophic factor regulates the vascular permeability of the blood-retinal barrier. *Asia ARVO.* May 2-5, 2007. Singapore.

[図書] (計2件)

1. Nishikiori N, Kawata H, Hashimoto M, Ohguro H. Physiological and Clinical Aspect of the Neuroretinal Circuit (5): Homeostatic regulation of the blood-retinal barrier by cytokines and its implication for a new diabetic retinopathy therapy. *Neuro-ophthalmol Jpn.* 24, 481-486, 2007.
2. 錦織奈美, 大黒浩. 悪性腫瘍随伴網膜症. 臨床眼科増刊号. 61, 158-161, 2007.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：PCT 出願

発明者：澤田 典均, 小山内 誠, 錦織 奈美

権利者：同上

種類：PCT

番号：JP2006/318919

出願年月日：2006 年 9 月 25 日

国内外の別：外国

6. 研究組織

(1) 研究代表者

錦織 奈美 (NISHIKIORI NAMI)

札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号：30444920

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし