

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 13 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591961

研究課題名（和文） 2型糖尿病患者の網膜循環へのアディポサイトカインの影響と集学的な網膜症治療法の確立

研究課題名（英文） The effect of adipocytokines on retinal circulation in patients with type 2 diabetes

研究代表者

長岡 泰司（NAGAOKA TAIJI）

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：00333691

研究成果の概要（和文）：

1) 基礎研究

ブタ摘出血管を用いたin vivo研究では、ピオグリタゾン(Omae, 2011, IOVS)、フェノフィブラート(Omae, 2012, IOVS)、シロスタゾール(Tanano, 2013, IOVS)が血管内皮依存性に網膜動脈を拡張させること、ホモシステインが網膜血管内皮機能を障害すること（Omae, 2013, IOVS）を報告した。ネコを用いたin vivo研究では、高血糖負荷（Sogawa, 2010, IOVS）あるいは全身血圧の上昇に対する網膜循環調節機構を評価した（Nakabayashi, 2012, Exp Eye Res）。

2) 臨床研究

2型糖尿病患者では網膜症発症前よりも網膜血流が低下していることを初めて明らかにし（Nagaoka, 2010, IOVS）、この網膜血流低下には腎機能低下が関与していた（Nagaoka, 2013, Diabetes Care）。

研究成果の概要（英文）：

1) Basic Research

We have reported that fenofibrate and cilostazol cause vasodilation and that homocystein impairs endothelial function of isolated porcine retinal arterioles. In addition, we also have reported that retinal endothelium, by releasing vasoactive substances, contributes to RBF regulation during acute severe elevation of systemic blood pressure in in vivo cat model.

2) Clinical Study

We have found that retinal blood flow was decreased in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction and that systemic endothelial function was impaired in patients with branch retinal vein occlusion.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：眼科学

キーワード：網膜血流、血管内皮機能、一酸化窒素、糖尿病網膜症

1. 研究開始当初の背景

2型糖尿病患者の多くはメタボリックシンドロームを背景として内臓脂肪型肥満・インスリン抵抗性を背景として高血圧や脂質異常症など多くの危険因子を合併しており、このため、2型糖尿病網膜症の発症進展を予防するためには眼局所因子のみならず全身因子の影響も十分考慮して集学的治療を行う必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、メタボリックシンドロームの病態に重要な脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの網膜循環への影響を詳細に検討し、早期から適切な介入をして網膜循環障害を改善し、2型糖尿病患者において網膜症の発症進展を予防する集学的治療法の確立を目指し、眼循環のトランスレーショナルリサーチを展開したい。

3. 研究の方法

我々の研究の最大の特長である、基礎から臨床にまたがる眼循環のトランスレーショナル実験系により、アディポサイトカインの網膜循環への影響を詳細に検討する。まずは摘出血管を用いた *in vitro* 実験系での検討を行い、**網膜血管機能を障害する炎症性サイトカ**

インを同定し、それを *in vivo* 実験系においてさらに検討を加える。同時に**炎症性サイトカインによる網膜血管障害を抑制する薬剤の探索**を行い、新たな治療法の開発に結びつけたい。臨床研究では、基礎研究から得られた結果を基にして、血中および硝子体中のアディポサイトカイン濃度と網膜循環の関連、さらに薬剤内服開始前後での網膜循環の変動と血中アディポサイトカインの変化との関連性についても検討する。

4. 研究成果

1) 基礎研究

ブタ摘出血管を用いた *in vivo* 研究では、高血圧治療薬フェノフィブラート(Omae, 2012, IOVS)、PDE阻害剤シロスタゾール(Tanano, 2013, IOVS)が血管内皮依存性に網膜動脈を拡張させることを明らかにした。この成果から、これら薬剤による網膜循環改善作用が期待される。また、ホモシステインが網膜血管内皮機能を障害することが明らかとなった(Omae, 2013, IOVS)。ネコを用いた *in vivo* 研究では、急激な全身血圧の上昇に対して網膜動脈は血流を一定にするように収縮するが、この際に血管内壁にかかるシェアストレスの増加に伴い一酸化窒素NOも放出されていることが明らかとなった(Nakabayashi, 2012, Exp Eye Res).

2) 臨床研究

2型糖尿病患者の網膜血流低下に、腎機能低下が関与していることが明らかとなった

(Nagaoka, 2013, *Diabetes Care*)。さらに、網膜静脈分枝閉塞症患者(Tanano, 2013, *Current Eye Research*)では全身の血管内皮機能が低下していることを明らかにした。

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 6 件)

1. Omae T, Nagaoka T^{*}, Tanano I, Yoshida A. Homocysteine Inhibition of Endothelium-Dependent Nitric Oxide-Mediated Dilation of Porcine Retinal Arterioles via Enhanced Superoxide Production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (in press).
2. Tanano I, Nagaoka T^{*}, Omae T, Ishibazawa A, Kamiya T, Ono S, Yoshida A. Dilation of porcine retinal arterioles to cilostazol: roles of eNOS phosphorylation via cAMP/protein kinase A and AMP-activated protein kinase and potassium channel. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 Feb 19;54(2):1443-9.
3. Tanano I, Nagaoka T^{*}, Sogawa K, Tani T, Omae T, Nakabayashi S, Ishibazawa A, Yoshida A. Impaired systemic endothelial function in patients with branch retinal vein occlusion. *Current Eye Research* 2013 Jan;38(1):114-8.
4. Nagaoka T^{*}, Yoshida A. Relationship between Retinal Blood Flow and Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and

Chronic Kidney Diseases. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):957-61

5. Nakabayashi S, Nagaoka T^{*}, Tani T, Sogawa K, Hein TW, Kuo L, Yoshida A. Yoshida A. Retinal arteriolar responses to acute severe elevation in systemic blood pressure in cats: Role of endothelium-derived factors. *Exp Eye Res* Oct;103:63-70.
6. Omae T, Nagaoka T^{*}, Tanano I, Kamiya T, Yoshida A. Fenofibrate, an Anti-Dyslipidemia Drug, Elicits the Dilation of Isolated Porcine Retinal Arterioles: Role of Nitric Oxide and AMP-Activated Protein Kinase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 May 14;53(6):2880-6.

[国際学会発表] (計 1 件)

国際眼研究学会 (シンポジウム)
Biennial Meeting of the International Society for Eye Research (ISER). "The mechanism of autoregulation of retinal blood flow in response to the change in ocular perfusion pressure."
2012.7.24 (Berlin, Germany)

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

旭川医科大学眼科学教室ホームページに業績を掲載。

<http://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/ophtha/office/profile09.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長岡 泰司 (NAGAOKA TAIJI)

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号 : 0 0 3 3 3 6 9 1

(2) 研究分担者

棚野一郎 (TANANO ICHIRO)

旭川医科大学・大学病院・医員

研究者番号 : 8 0 4 6 6 4 9 0

研究分担者

谷 智文 (TANI TOMOFUMI)

旭川医科大学・大学病院・医員

研究者番号 : 9 0 4 6 6 4 9 1

(3) 連携研究者 なし

()

研究者番号 :