

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月22日現在

機関番号：34417  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23792023  
 研究課題名（和文） アディポサイトカインによる糖尿病網膜症における病態の解明と新しい治療法の開発  
 研究課題名（英文） Development of a new therapy and pathologic elucidation in the diabetes retinopathy by adipocytokine  
 研究代表者  
 城 信雄（JO NOBUO）  
 関西医科大学・医学部・講師  
 研究者番号：50411533

## 研究成果の概要（和文）：

糖尿病網膜症におけるアディポサイトカインの病態関与について検討した。糖尿病網膜症の硝子体内のアディポネクチンの濃度を測定したが、増加傾向にあるも有意な上昇ではなかった。病期に分けて検討しても、有意な変化を認めなかった。他のアディポサイトカインは硝子体内では、検出できる濃度ではなかった。現在のところアディポサイトカインの変化は眼局所では起こっていない可能性が示唆され、アディポサイトカインの病態関与は明らかではなかった。

## 研究成果の概要（英文）：

Pathologic elucidation of the adipocytokine in diabetic retinopathy was considered. Although the concentration of the adiponectin in the vitreous body of diabetic retinopathy was measured, it was not a significant increase. A significant change was not accepted even if divided at the stage. Other adipocytokine was not detectable concentration within the vitreous body. A possibility that change of adipocytokine had not taken place on an eye part was suggested, and morbidity participation of adipocytokine was not clear at present.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,100,000 円	630,000 円	2,730,000 円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：眼病理学

## 1. 研究開始当初の背景

近年、生活環境の変化に伴い糖尿病罹患患者は増加してきており、大きな社会問題となっている。糖尿病合併症の一つである糖尿病網膜症の治療は、初期には厳密な血糖コントロールを行い、病期が進行すると眼局所への

レーザー光凝固術や硝子体手術が行われている。しかし、重症な糖尿病網膜症の視力予後は非常に不良であり、我が国における成人中途失明の原因として、第一位である。そのため、糖尿病網膜症の発症、重症化の予防が非常に重要であり、これらの病態解明と新し

い治療法の開発が求められている。

近年、注目されている生理活性物質として、脂肪細胞由来の分泌タンパク質、アディポサイトカインがある。生活習慣の変化に伴う過栄養や運動不足により蓄積された内臓脂肪より分泌されるアディポサイトカインが、全身の血管障害、炎症に関与していることが明らかになってきた。現在アディポサイトカインとしてアディポネクチン、レプチン、レジスチン、TNF $\alpha$ 、MCP-1などが知られているが、その中でもアディポネクチンは脂肪細胞に最も高頻度かつ特異的に発現する産物である。アディポネクチンは、障害された血管内皮細胞に大量に集積し、単球の接着を抑制する作用があること、血管内皮細胞の転写因子を阻害し接着因子ICAMやVCAMの発現を抑制することが報告されている。糖尿病網膜症の主体は網膜微小血管の障害であり、接着因子ICAMやVCAMを介した単球浸潤による炎症が深く関与していると考えられており、アディポサイトカインが糖尿病網膜症の病態に関与している可能性が考えられる。しかし、現在のところ糖尿病網膜症におけるアディポサイトカインの病態関与について明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

アディポサイトカインは、抗炎症作用や抗糖尿病作用がある善玉アディポサイトカイン（アディポネクチン）と高血糖や炎症や血栓傾向を惹起する悪玉アディポサイトカイン（レプチン、レジスチン、TNF $\alpha$ 、MCP-1）に分けられる。心血管閉塞性疾患の急性期において、血中の善玉アディポサイトカインの減少、悪玉アディポサイトカインの増加が報告されている。本研究では糖尿病網膜症患者における血中及び硝子体内の各アディポサイトカインの濃度を測定し、網膜症の発症及び重症化に相関が見られるか検討

し、善玉アディポサイトカインと悪玉アディポサイトカインのバランスの異常が糖尿病網膜症の進展に関係しているか検討する。

また、網膜血管障害におけるアディポネクチンの作用を解明するために、高血糖やVEGF刺激によるラットの網膜血管障害モデルを用いて、アディポネクチンにより血管障害が抑制されるか検討する。またその機序を解明するために、接着因子の発現、網膜への単球浸潤、血管透過性、血管内皮のシグナル伝達の変化について検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 糖尿病網膜症患者におけるアディポサイトカインの発現

糖尿病患者の血液を採取し、ELISA法を用いて、アディポネクチン、レプチン、レジスチン、TNF $\alpha$ 、MCP-1の濃度を測定し、病期（網膜症なし、単純期、前増殖期、増殖期）、網膜症の活動性、増殖変化の進展（採取後の増殖変化の有無）との相関を見る。また、硝子体手術時に硝子体を採取し、同様の方法で硝子体内のアディポサイトカインの濃度を測定する。

### (2) ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット網膜におけるアディポサイトカインの発現

ラットにストレプトゾトシンを投与し、高血糖を誘導する。投与後、高血糖を確認の上、投与後1か月、2か月、3か月と経時的に網膜組織を採取し、アディポネクチン、レプチン、レジスチン、TNF $\alpha$ 、MCP-1の発現量をELISA法にて検討する。また発現部位を免疫組織染色により検討する。

### (3) ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット網膜血管におけるアディポネクチンの抗炎症作用の検討

ストレプトゾトシン投与をラットに行い、投与後1か月、アディポネクチンの腹腔内投与を行い、3日後に網膜血管における細胞接着

因子、ICAM、VCAMの発現をELISA法と免疫組織染色により検討する。レクチンの血管内還流を用いた白血球染色により、網膜血管へ接着している白血球を測定し、これらの結果より網膜血管におけるアディポネクチンの抗炎症作用を検討する。

#### 4. 研究成果

(1) 糖尿病網膜症の硝子体内のアディポネクチンの濃度を測定したが、増加傾向にあるも有意な上昇ではなかった。これを増殖・非増殖と病期に分けて検討しても、有意な変化を認めなかった。ほかのアディポサイトカインは硝子体サンプルでは、検出できる濃度ではなかった。硝子体内では現在のところ検出できるレベルでのアディポサイトカインの変化は糖尿病網膜症では起こっていない可能性が示唆された。

(2) 動物モデルの検討は、糖尿病モデルの作成が確立できず、詳細な検討を行うことができなかった。

本検討では糖尿病網膜症におけるアディポサイトカインの病態の関与は明らかではなかった。

#### 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5件)

- ① Tateno H, Taomoto M, Jo N, et al. Clinical and histopathological features of a suspected case of fish-eye disease. *Japanese Journal of Ophthalmology* 査読有.56(5):453-457.2012
- ② 南部裕之、城信雄、他. 下半周で行った初回 Schlemm 管外壁開放術併用線維柱帯切開術の術後長期成績. *日本眼科学会雑誌*、査読有、116(8):740-750. 2012

③ 舘野寛子、城信雄、他. 増殖糖尿病網膜症による血管新生緑内障に対する Bevacizumab 投与後のトラベクレクトミー併用硝子体手術. *眼科手術*、査読有、24(4):477-481. 2011

④ 千原智之、城信雄、他. 涙腺生検を施行した免疫グロブリンG4関連慢性涙腺炎(Mikulicz病)の1例 *臨床眼科*、査読有、65(8):1231-1235. 2011

⑤ 城信雄、他. 眼科最新手術1-8. 手術教育 *眼科*、査読無、53(10):1206-1208. 2011

[学会発表] (計11件)

- ① 吉川匡宣、山田晴彦、城信雄、他. スキャンレーザーを用いた汎網膜光凝固後の硝子体手術術中に網膜剥離を生じた1例 第18回日本糖尿病眼学会総会、2012年11月2日、福岡、アクロス福岡
- ② 河合まり子、有澤章子、城信雄、他. ドルーゼン様網膜色素上皮剥離からの長期経過で網膜色素上皮裂孔を生じた症例. 第66回日本臨床眼科学会、2012年10月2日、京都、国立京都国際会館
- ③ 舘野寛子、城信雄、他. 炭酸脱水酵素阻害薬長期点眼による角膜内皮への影響 第23回日本緑内障学会、2012年9月27日、金沢、石川県立音楽堂
- ④ 中内正志、金熙乾、吉川匡宣、加賀郁子、松原敬忠、城信雄、他. 当院におけるドルゾラミド/チモロールマレイン酸配合点眼薬の使用経験 第23回日本緑内障学会、2012年9月27日、金沢、石川県立音楽堂
- ⑤ 加賀郁子、城信雄、他.

Soemmering 輪による閉塞隅角緑内障の一例

第 23 回日本緑内障学会、2012 年 9 月 27 日、金沢、石川県立音楽堂

⑥ 城信雄、他.

増殖前糖尿病網膜症を伴った外傷性毛様体解離に硝子体手術を行った 1 例

第 17 回日本糖尿病眼学会総会、2011 年 12 月 2 日、東京、東京国際フォーラム

⑦ 舘野寛子、加賀郁子、城信雄、他.

増殖糖尿病網膜症に対する汎網膜光凝固における bevacizumab 併用効果

第 17 回日本糖尿病眼学会総会、2011 年 12 月 2 日、東京、東京国際フォーラム

⑧ 真鍋和代、城信雄、他.

外傷性緑内障治療中に発見された ring melanoma の 1 例

第 65 回日本臨床眼科学会、2011 年 10 月 7 日、東京、東京国際フォーラム

⑨ 加賀郁子、福本敦子、城信雄、他.

タフロプロスト点眼薬による眼圧下降効果

第 22 回緑内障学会、2011 年 9 月 23 日、秋田、秋田ビューホテル

⑩ Tateno H, Jo N, et al.

Pars plana vitrectomy and trabeculectomy accompanied by intravitreal bevacizumab injection for neovascular glaucoma associated with diabetic retinopathy patients.

2011 Asia ARVO、2011 年 1 月 20 日、Singapore. Sentosa.

⑪ Kaga I, Yamada H, Tatano H, Jo N, et al.

Comparison of outcome after pars plana vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy between younger and elder patients.

2011 Asia ARVO、2011 年 1 月 20 日、Singapore. Sentosa.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

城 信雄 (JO NOBUO)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：50411533