

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861634

研究課題名(和文) 増殖糖尿病網膜症の血管新生における転写因子PPAR γ の役割

研究課題名(英文) The role of intraocular peroxisome proliferator-activated receptor gamma in patients with proliferative diabetic retinopathy

研究代表者

香留 崇 (KATOME, Takashi)

徳島大学・大学病院・助教

研究者番号：50464342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：増殖糖尿病網膜症と特発性黄斑上膜の硝子体手術時に採取した前房水と硝子体液でのPPAR γ 濃度を解析した結果、増殖糖尿病網膜症では眼内でのPPAR γ 濃度が上昇していることが分かった。またその濃度はVEGF濃度と正の相関関係にあり、共に増殖糖尿病網膜症の重症度に応じて高くなる傾向にあった。今後PPAR γ は治療目的での応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：PPAR γ concentrations in aqueous humor and vitreous fluid were significantly higher in PDR than in control ($P<0.0005$). In PDR, there were significant positive correlations between PPAR γ and VEGF concentrations ($P<0.0005$). There was a tendency toward higher PPAR γ concentrations in PDR patients with increasing severity of fibrous proliferation. PPAR γ may be a promising candidate as a diagnostic marker and a therapeutic target for PDR.

研究分野：網膜硝子体疾患

キーワード：糖尿病網膜症 VEGF PPAR

1. 研究開始当初の背景

糖尿病網膜症は成人の失明原因の大多数を占めており、現在の治療法は進行例には必ずしも十分とはいえないのが現状である。近年、増殖糖尿病網膜症の病因に種々のサイトカインやサイトカインの発現を制御している転写因子が関与していることをうかがわせる報告が多数なされている。そのなかでも血管内皮増殖因子 (VEGF: vascular endothelial growth factor) はもっとも注目されているサイトカインであり(1)、VEGFの抗体などは一部、臨床応用がなされている。また、VEGFの発現を制御している転写因子として activator protein-1 (AP-1) や hypoxia-induciblefactor 1 (HIF1-) などが知られており、我々はこれまでに増殖糖尿病網膜症の増殖膜においてAP-1 mRNAが有意に高頻度で発現していること、また増殖膜のグリア細胞においてAP-1の活性化がみられることを報告してきた(2,3)。さらに、HIF1- についても増殖膜における発現の亢進を確認している。

また、リガンド応答性の核内受容体型の転写因子である PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) は同じく核内受容体型転写因子である RXR(retinoid X receptor) とヘテロダイマーを形成してDR-1(direct repeat-1)タイプの認識配列である PPRE(peroxisome proliferator response element)に結合する。PPAR/RXRヘテロダイマーにPPARもしくはRXRのアゴニストが結合すると、コリプレッサーの解離とCBPなどのコアクチベーターの会合が起こり、転写因子活性化能を有するようになる(4)。

PPARは脂肪細胞の分化に非常に重要な役割を担っており、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体の細胞内標的である。PPARヘテロ欠損マウスにおいては、高脂肪食でみられる脂肪細胞の肥大化・インスリン抵抗性の程度が野生型に比べて抑制されていたことからPPARは脂肪細胞の肥大化を媒介することが明らかとなった。また、PPARアンタゴニストを糖尿病モデルマウスに投与するとインスリン抵抗性が改善することが示されている。

近年の研究によってPPARがインスリン抵抗性という糖尿病の基礎的病態に重要な役割を担っているのみならず(5,6)、腫瘍の増殖などに伴う異常な血管新生に関わっていることが明らかになってきた(7,8)。

また、眼内にPPARの抑制剤であるチアゾリジンを投与すると脈絡膜新生血管が抑制されることが報告されている(9)。このことから、増殖糖尿病網膜症の増殖膜など血管新生が促進されている組織ではPPARの増加が予想される。また、PPARの発現を抑制することにより増殖糖尿病網膜症における血管新生を抑制できる可能性がある。

2. 研究の目的

近年、PPARが腫瘍増殖などに伴う異常な血管新生に関わっていることが明らかになってきた。また、眼内にPPARの抑制剤を投与すると脈絡膜新生血管が抑制されることが報告されており、増殖糖尿病網膜症など血管新生が促進されている状況ではPPARの増加が予想される。今回、硝子体手術に得られる増殖膜と硝子体液を用いてPPARの発現をmRNAレベル、蛋白レベルで検索し、増殖糖尿病網膜症においてPPAR発現の亢進がないかを確認する。さらに、ラットの培養グリア細胞やヒト血管内皮細胞をAGEや高濃度のグルコース下で培養することによって、転写因子PPARの発現亢進をもたらすかどうか、またマウスの網膜新生血管モデルにPPARのリガンドを投与することにより血管新生の抑制が可能かを検索する。

3. 研究の方法

増殖糖尿病網膜症および、対照として特発性黄斑上膜などの血管新生を伴わない疾患の増殖膜と硝子体液、前房水を採取し、PPARの発現をmRNAレベル、蛋白レベルで検索し、増殖糖尿病網膜症の増殖膜や硝子体液においてPPAR発現の亢進がないかを確認する。さらに、ラットから分離したグリア細胞やヒト血管内皮細胞をAGEや高濃度のグルコース下で培養することによって、転写因子PPARの発現亢進をもたらすかどうかを検証するとともに、マウスの網膜新生血管モデルにPPARのリガンドを投与することにより血管新生の抑制が惹起されないかを検索する。

4. 研究成果

増殖糖尿病網膜症と特発性黄斑上膜の硝子体手術時に採取した前房水と硝子体液でのPPAR濃度を解析した結果、増殖糖尿病網膜症では眼内でのPPAR濃度が上昇していることが分かった。またその濃度はVEGF濃度と正の相関関係にあり、共に増殖糖尿病網膜症の重症度に応じて高くなる傾向にあった。今後PPARは治療目的での応用が期待できる。

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 7 件)

1. Katome T, Namekata K, Guo X, Semba K, Kittaka D, Kawamura K, Kimura A, Harada C, Ichijo H, Mitamura Y, Harada T.: Inhibition of ASK1-p38 pathway prevents neural cell death following optic nerve injury. Cell Death Differ. 20:270-280, 2013. 査読有
2. Katome T, Mitamura Y, Hotta F, Mino A, Naito T.: Swept-source optical coherence tomography identifies connection between vitreous cavity and retrobulbar subarachnoid space in patient with optic disc pit. Eye. 27:1325-1326, 2013. 査読有
3. Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Katome T, Naito T, Hagiwara A, Kumagai K, Yamamoto S.: Photoreceptor impairment and restoration on optical coherence tomographic image. J Ophthalmol. 2013; Article ID 518170, 7 pages. 査読有
4. Nagasawa T, Mitamura Y, Katome T, Shinomiya K, Naito T, Nagasato D, Shimizu Y, Tabuchi H, Kiuchi Y. Macular choroidal thickness and volume in healthy pediatric individuals measured by swept-source optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 29;54(10):7068-7074. 査読有
5. Katome T, Mitamura Y, Nagasawa T, Eguchi H, Naito T.: Quantitative analysis of cystoid macular edema using scanning laser ophthalmoscope in modified dark-field imaging. Retina. 2012; 32: 1892-1899. 査読有
6. Katome T, Yoshinori Mitamura, Fumika Hotta, Masanori Niki, Takeshi Naito : Two Cases of Focal Choroidal Excavation Detected by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Case Rep Ophthalmol 2012;3:96-103. 査読有
7. Katome T, Namekata K, Naito T, Semba K, Guo X, Harada C, Harada T, Mitamura Y.: Expression of promyelocytic leukemia protein and vascular endothelial growth factor in aqueous humor and vitreous fluid in patients with proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Research and Clinical Practice. 2012; 98: 9-11. 査読有

〔学会発表〕(計 1 件)

発表者 香留 崇

演題 「増殖糖尿病網膜症の眼内における PPAR 発現の解析」

第 116 回日本眼科学会総会、東京国際フォーラム(東京都・千代田区)

2012 年 4 月 5 日

〔図書〕(計 6 件)

1. 香留 崇、三田村 佳典：症状別にみた検査法の選択 緩徐な視力低下 眼科診療クオリファイ 14 網膜機能検査 A to Z, 372 (20-24), 2013
2. 香留 崇、三田村 佳典：網膜硝子体界面病変 DONFL とは? 眼科診療クオリファイ 18 眼底 OCT のすべて 376 (Page 83-84), 2013
3. 香留 崇、三田村 佳典：OCT 画像による術前評価 眼手術学 網膜・硝子体 380 (30-37), 2013
4. 香留 崇、三田村 佳典：漿液性網膜剥離との鑑別 眼科診療クオリファイ 17 裂孔原性網膜剥離 How to treat Page 385 (62-66), 2013
5. 香留 崇、三田村 佳典：網膜が厚くなる疾患 1 黄斑上膜 臨床眼科 67(3): 403 (Page 250-255), 2013
6. 香留 崇：第 65 回日本臨床眼科学会印象記 53 ロービジョン・色覚・電気生理 眼科 54: 577-578, 2012

〔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：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

香留 崇 (KATOME, Takashi)

徳島大学・病院・助教

研究者番号 : 50464342

(2)研究分担者

()

研究者番号 :

(3)連携研究者

()

研究者番号 :