

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10856

研究課題名(和文) 糖尿病網膜症における α-クリスタリンのリン酸化機序

研究課題名(英文) Mechanisms underlying phosphorylation of alpha-crystallin in diabetic retinopathy

研究代表者

加瀬 諭 (Kase, Satoru)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：60374394

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：STZ誘導糖尿病マウスでは、誘導後8週をピークに脈絡膜厚が有意に肥厚することが示唆された。病理組織所見としては、STZ誘導8週では、脈絡膜に間質成分の増加、色素沈着の増加と微小血管の増加もみられた。脈絡膜組織におけるVEGF、α-B-クリスタリン濃度は、STZ誘導4-8週にかけて、有意に低下していることが判明した。同様の結果は、網膜組織においてもみられた。今後は糖尿病モデルマウスの進行におけるVEGF、α-B-クリスタリンの発現低下の意義について検討を行う予定である。

研究成果の概要(英文)：We found that retinal pigment epithelium (RPE)/choroid thickness was significantly increased from 4 to 8 weeks after streptozotocin (STZ) stimulation, which reached maximum at 8 weeks. Histopathology demonstrated thickened choroid comprising stromal accumulation of some materials and pigments as well as small vessels 8 weeks after stimulation. We further examined protein concentrations using ELISA system. VEGF and alphaB-crystallin concentrations in RPE/choroid proteins were significantly lower in 8 weeks after STZ mice than 4 weeks or control mice. Retinal tissue proteins also revealed similar VEGF/alphaB-crystallin concentrations. We now try to analyze mechanisms underlying such down-regulation of VEGF/alphaB-crystallin in STZ-induced diabetic mice.

研究分野：眼科学

キーワード：α-クリスタリン VEGF 糖尿病網膜症

1. 研究開始当初の背景: B-クリスタリンは small heat shock protein の 1 つであり、我々は B-クリスタリンが血管新生因子 VEGF の分子シャペロンであることを報告してきた。糖尿病網膜症は本邦においても重大な成人の失明原因の 1 つであり、その病態に VEGF が重要な役割を果たす。糖尿病網膜症の病態に、網膜だけでなく脈絡膜も重要な役割を果たすことも近年明らかになってきた。しかし、糖尿病網膜症の病態における VEGF - B-クリスタリンの関連は充分には検索されていない。

2. 研究の目的: 本研究では糖尿病モデルマウスにおける VEGF、B-クリスタリンの発現について、網脈絡膜厚との関連について検討することを目的とした。

3. 研究の方法: ストレプトゾトシン (STZ) 誘導糖尿病モデルマウスを作製し、光干渉断層にて脈絡膜厚を測定する。STZ 誘導後、眼球を摘出して、病理組織学的検討を行う。網膜と網膜色素上皮 (RPE)・脈絡膜複合を採取して、そうタンパクを抽出し、ELISA 法を行う。

4. 研究成果: STZ 誘導糖尿病マウスでは、誘導後 8 週をピークに脈絡膜厚が有意に肥厚することが示唆された。病理組織所見としては、STZ 誘導 8 週では、脈絡膜に間質成分の増加、色素沈着の増加と微小血管の増加もみられた。脈絡膜組織における VEGF、B-クリスタリン濃度は、STZ 誘導 4-8 週にかけて、有意に低下していることが判明した。同様の結果は、網膜組織においてもみられた。今後は糖尿病モデルマウスの進行における VEGF、B-クリスタリンの発現低下の意義について検討を行う予定である。

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 11 件)

Kase S, Ishijima K, Uraki T, Suimon Y, Suzuki Y, Kase M, Ishida S. Usefulness of flow cytometry in diagnosis of IgG4-related ophthalmic disease and extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the ocular adnexa. *Anticancer Res.* 査読有、37: 5001-5004、2017、doi:10.21873/anticancer.11913

Kase S, Shinohara T, Noda M, Ishida S, Kase M. Vascular anomaly in the levator aponeurosis of neurofibromatosis type 1. *Int J Ophthalmol.* 査読有、10: 656-657、2017、doi:10.18240/ijo.2017.04.25

Kikuchi I, Kase S, Ishijima K, Ishida S. Long-term follow-up of conjunctival melanoma treated with topical

interferon alpha-2b eye drops as adjunctive therapy following surgical resection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 査読有、255: 2271-2276、2017、doi: 10.1007/s00417-017-3754-2  
Kanno-Okada H, Takakuwa E, Tagawa Y, Kase S, Hatanaka KC, Hatanaka Y, Namba K, Mitsuhashi T, Matsuno Y. Cytopathologic findings of cell block materials from the vitreous: Diagnostic distinction between intraocular lymphoma and on-lymphomatous diseases. *Pathol Int.* 査読有、67: 342-349、2017、doi:10.1111/pin.12551  
Kase S, Saito W, Mori S, Saito M, Ando R, Dong Z, Suzuki T, Noda K, Ishida S. Clinical and histological evaluation of large macular holes surgery using the inverted ILM flap technique. *Clin Ophthalmol.* 査読有、9: 11-14、2016、doi: 10.2147/OPHTH.S119762. eCollection 2017.

Iwata D, Mizuuchi K, Aoki K, Horie Y, Kase S, Namba K, Ohno S, Ishida S, Kitaichi N. Serial frequencies and clinical features of uveitis in Hokkaido, Japan. *Ocul Immunol Inflamm.* 査読有、20: 1-4、2016、doi: 10.1080/09273948.2016.1184286

Dong Y, Kase S, Dong Z, Fukuhara J, Tagawa Y, Ishizuka ET, Murata M, Shinmei Y, Ohguchi T, Kanda A, Noda K, Ishida S. Regulation of vascular endothelial growth factor-C by tumor necrosis factor- in the conjunctiva and pterygium. *Int J Mol Med.* 査読有、38: 545-550、2016、doi: 10.3892/ijmm.2016.2647

Kase S, Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Kitaichi N, Tagawa Y, Okada-Kanno H, Matsuno Y, Ishida S. Diagnostic efficacy of cell block method for vitreoretinal lymphoma. *Diagn Pathol.* 査読有、11: 29、2016、doi: 10.1186/s13000-016-0479-1.

Dong Y, Dong Z, Kase S, Ando R, Fukuhara J, Kinoshita S, Inafuku S, Tagawa Y, Ishizuka ET, Saito W, Murata M, Kanda A, Noda K, Ishida S. Phosphorylation of alphaB-crystallin in epiretinal membrane of human proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 査読有、9: 1100-1105、2016、doi: 10.18240/ijo.2016.08.03.eCollection 2016.

Kase S, Endo H, Yokoi M, Kotani M, Katsuta S, Takahashi T, Kase M. Choroidal thickness in diabetic retinopathy in relation to long-term systemic treatments for diabetes

mellitus. Eur J Ophthalmol. 査読有、26 : 158-162、2016、doi: 10.5301/ejo.5000676. Epub 2015 Sep 29.

He S, Barron E, Khanamiri HN, Spee C, Zhou P, Kase S, Wang Z, Dustin LD, Hinton DR. Inhibition of DNA methylation and Methyl-CpG-binding protein 2 suppresses RPE

transdifferentiation: relevance to proliferative vitreoretinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 査読無、26 : 5579-5589、2015、doi: 10.1167

〔学会発表〕(計 14 件)

Kase S, Namba K, Okada H, Iwata D, Mizuuchi K, Tagawa Y, Kitaichi N, Ishida S. Immunocytochemical analysis with cell block method in vitreous infusion fluids of patients with vitreoretinal lymphoma. 14th Congress of the International Ocular Inflammation Society (IOIS),2017

Kase S, Ishijima K, Uraki T, Suzuki Y, Ishida S. Usefulness of flow cytometry in diagnosis of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the ocular adnexa. International Society of Oral Oncology (ISOO),2017

Kase S, Suimon Y, Ishijima K, Ishida S. Rhegmatogenous retinal detachment in a patient with choroidal melanoma simulating choroidal detachment. International Society of Oral Oncology (ISOO),2017

Kase S. Role of vitrectomy as an initial treatment for globe rupture due to blunt trauma. 18th Joint Event on European Ophthalmology Congress & Ocular Pharmacology.2017

Kase S. Inflammatory pathogenesis of choroidal thickens alteration in diabetic retinopathy. Workshop on Diabetic Retinopathy. Global Ocular Inflammation Workshops (GOIW),2017

加瀬 諭、石田 晋. 糖尿病眼における熱ショック蛋白 -クリスタリンと最終糖化産物の発現、第 23 回日本糖尿病眼学会、2017

加瀬 諭、橋本勇希、野田航介、石田 晋. 光線力学療法を施行した脈絡膜血管腫の循環動態、第 34 回日本眼循環学会、2017

加瀬 諭. 眼内悪性リンパ腫の診断における眼病理学の役割、第 17 回 網膜ラウンジ、2017

加瀬 諭. 内眼手術の苦痛. あやめ池眼科懇談会、2017

Kase S, Namba K, Iwata D, Mizuuchi K, Ishida S. Diagnostic efficacy of cell block method for vitreoretinal lymphoma. 13th IOIS (International Ocular

Inflammation Society),2015

Kase S, Namba K, Mizuuchi K, Iwata D, Kitaichi N, Ohno S, Ishida S. Clinicopathological study on epiretinal membrane of ocular sarcoidosis. AAO (American Academy of Ophthalmology)、2015

安藤 亮、齋藤 航、廣岡季里子、鈴木智浩、吉澤史子、齋藤理幸、加瀬 諭、森 祥平、野田航介、石田 晋. PDT トリプル療法を行ったポリープ状脈絡膜血管症における治療 1 年後視力の規定因子、第 54 回日本網膜硝子体学会総会、第 32 回日本眼循環学会合同学会、2015

川向 友子、齋藤 航、加瀬 諭、石田 晋. ベバシズマブ硝子体内注射が奏功した血管増殖性網膜腫瘍の 3 例、第 54 回日本網膜硝子体学会総会、第 32 回日本眼循環学会合同学会、2015

加瀬 諭、齋藤 航、森 祥平、齋藤理幸、董 震宇、安藤 亮、鈴木智浩、野田航介、石田 晋. 黄斑円孔に対する inverted ILM flap technique の硝子体手術成績と臨床病理学的検討、第 69 回日本臨床眼科学会、2015

〔図書〕(計 4 件)

加瀬 諭 . 硝子体灌流液を用いたセルブロック法. 眼科手術. 59: 1153-1158, 2017

加瀬 諭 . IX 腫瘍 7 脈絡膜血管腫(限局性). 眼底疾患パーフェクトアトラス. 642-645, 2017

加瀬 諭 . IX 腫瘍 8 脈絡膜骨腫. 眼底疾患パーフェクトアトラス. 290-291, 2017

福原淳一、加瀬 諭. 結膜腫瘍の臨床病理. 特集 臨床に直結する眼病理. Monthly Book OCULISTA. 57: 28-33, 2017

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

加瀬 諭 (KASE Satoru)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：60374394

### (2) 研究分担者

神田 敦宏 (KANDA Atsuhiro)

北海道大学・大学院医学研究院・特任講師

研究者番号：80342707

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

( )