

令和元年6月18日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11283

研究課題名(和文) 非侵襲的糖化終末産物計測による糖尿病合併症に対するリスク評価法の開発

研究課題名(英文) Evaluation of the risk of diabetic retinopathy by non-invasive measurement of advanced glycation end products

研究代表者

村田 敏規 (Murata, Toshinori)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：50253406

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：眼球内の組織である水晶体の糖化終末産物advanced glycation end products (AGEs) を、特異的な波長の蛍光強度から測定するClear Pathで測定した糖尿病網膜症患者56人において、糖化終末産物量を計測して、糖尿病網膜症の重症度との相関を検討した。重症度としては、眼底所見のみで分類可能である国際分類の6段階を使用した。本研究期間では、糖尿病網膜症の病期進行と水晶体の糖化終末産物濃度の相関は、傾向は見られたが統計学的有意差は証明できていない。原因として、それぞれの病期の患者数が少ないことが原因であると考えている。今後症例数を増やして検討を続けたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病網膜症は勤労世代の失明原因の首位であり、全世代での視力障害の3位である。つまり、糖尿病患者の自立した生活能力を失うきっかけとなりうる合併症である。視力低下は運転免許の喪失をはじめとして社会生活をおくる能力を奪い、失職など糖尿病患者のquality of lifeを著しく低下させる原因となる。その一方で、厳格な血糖コントロールは糖尿病網膜症の発症を著しく低下させる効果があることが知られている。糖尿病の早期診断と早期治療が糖尿病患者に供与できる効果は多大である。本研究が完成すれば、眼科医が不在でも、早期発見を可能とするスクリーニング検査としての利用が期待される。

研究成果の概要(英文)： The amount of glycated end products (AGEs) was measured in 56 patients with diabetic retinopathy. AGEs were measured by Clear Path, which measures AGEs of the lens by measuring autofluorescence of the lens. Since the lens is an intraocular tissue, which should have close correlation with those in the retina. We examined the correlation between the severity of diabetic retinopathy and AGEs in the lens. To evaluate the severity, the international classification of diabetic retinopathy, which can be classified only by the fundus findings were used. During the study period, the correlation between the stage progression of diabetic retinopathy and the glycation end product concentration of the lens showed a tendency, but failed to prove a statistically significant correlation. We considered that the cause is the small number of patients at each stage. We will continue to the investigation by increasing the number of diabetic retinopathy cases.

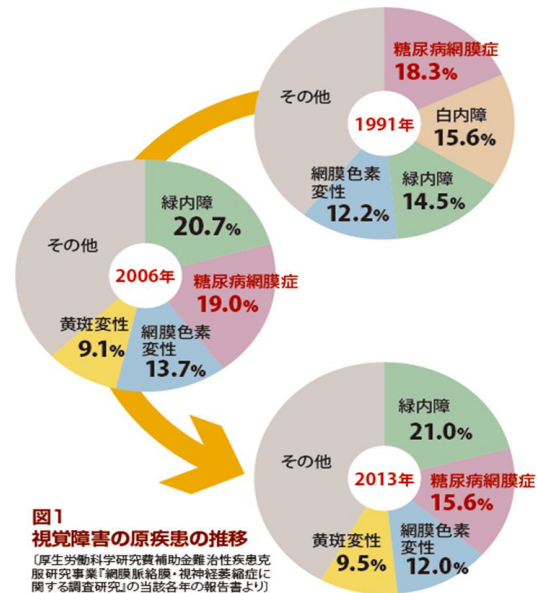
研究分野：眼科

キーワード：糖尿病網膜症 糖尿病 糖尿病合併症 糖化終末産物 水晶体 白内障

## 1. 研究開始当初の背景

従来、糖尿病網膜症は日本人の失明原因の首位であったが、視覚障害の原因疾患として2位になった。これは、早期診断早期治療の果たした役割が大きかったが、さらに失明予防だけでなく、良い視力を維持できることが提唱されるようになった。糖尿病網膜症は勤労世代に発症する疾患であるため、眼科での診察を充実させるだけでなく、人間ドックなどのスクリーニング検査を充実させなければいけない。現在行われている、眼底撮影をおこない、この結果を後日眼科医が判定し、ドック受診者に報告するシステムでは、どうしても糖尿病網膜症患者を見つける効率が低い。

その一方ですべての人間ドックに眼科医を配置することはできないので、眼科医がその場にいないでも施行できる検査で、かつ数値化ができて、その数字により網膜症のステージやリスクまで評価できる方法の開発が求められている。水晶体の AGE を測定することで、自覚症状がない段階の人間ドックなどの検診で、より多くの糖尿病網膜症患者、特に既に進行している糖尿病網膜症患者をスクリーニングできる方法の開発が求められていた。



水晶体の AGE を測定することで、自覚症状がない段階の人間ドックなどの検診で、より多くの糖尿病網膜症患者、特に既に進行している糖尿病網膜症患者をスクリーニングできる方法の開発が求められていた。

## 2. 研究の目的

糖化終末産物 advanced glycation end products (AGEs) の網膜への沈着は糖尿病網膜症のひとつの原因となることを我々は報告してきた。網膜の AGEs 沈着を直接測定する方法は未だないが、水晶体の AGEs 沈着は、非侵襲的に数秒の検査で測定可能な機械 ClearPath が開発・市販された。

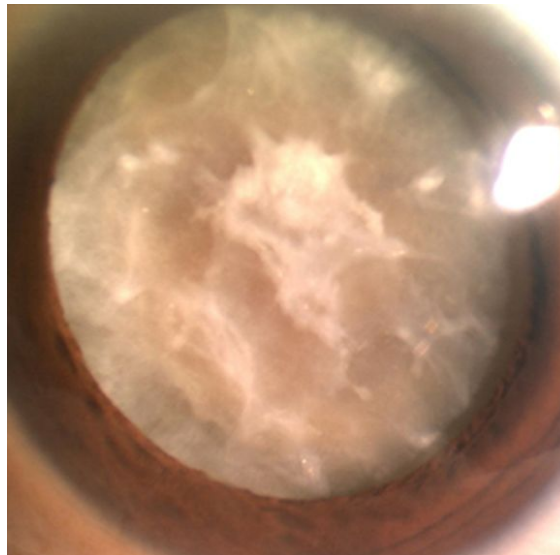
本研究は以下の2つの仮説を検証する。

仮説1) 糖尿病患者における水晶体の AGEs 沈着量が糖尿病網膜症の発症・進行と相関する。

仮説2) 糖尿病眼における水晶体の AGEs 沈着が、網膜の AGEs 沈着と相関する。

仮説1) では糖尿病患者の水晶体 AGEs の沈着量を計測することで、糖尿病網膜症の発症進行のリスクを予測できることを示す。糖尿病動物モデルを用いて仮説2) を証明することで、水晶体 AGEs を計測すれば、網膜 AGEs 沈着量と相関することを実測値で証明でき、仮説1) の理論的な裏付けとなる。

図は白内障に沈着した AGEs が褐色の色調を呈している様子。水晶体囊につつまれていて、細胞レベルでは外部から閉ざされた空間である水晶体は、一生タンパク質レベルで肝臓などを介して代謝されることがない。血管もないので macrophage などの貪食を通じての、老廃物の排出も限られる。水晶体では、水晶体蛋白に糖の沈着が一生(その患者が生まれてからなくなるまでの数十年間)続いたために、高齢になると水晶体が褐色を呈する。AGEs が最初に単離されたのは、高齢者の白内障を呈した水晶体からである。



### 3. 研究の方法

ClearPath DS-120 (右上図) を用いた水晶体自発蛍光測定値及び AGE Reader (右下図) を用いた皮膚自発蛍光測定値と糖尿病網膜症病期の相関を検討する。検討する糖尿病網膜症患者数は 400 症例を目標とする初診及び再診の糖尿病網膜症患者を測定する。コントロールとしては年齢を合わせた、非糖尿病患者 100 名を計測する。糖尿病網膜症の病期分類は、国際的に公開するために国際分類を、日本の臨床医に役立つデータとするため Davis 分類の 2 種類の病期分類を用いて評価記録する。併せてデータ分析のため、視力、眼圧、眼底写真、optical coherence tomography (OCT) の縦横の断層像、黄斑マップを記録する。HbA1c 値、自己申告による罹病期間、喫煙歴、血圧などもデータを集める。さらに、蛍光眼底造影は初診は全例、経過観察時も可能な限り施行する。経過観察中に糖尿病性の白内障の進行により、眼底所見の評価が困難になる症例が出てきた場合、ClearPath DS-120 を用いた水晶体自発蛍光測定値と、白内障手術時に採取したサンプルで実際に ELISA 法もしくは質量分析法により AGEs 値を測定して、自発蛍光値との相関を検討する。

皮膚の AGEs を測定する AGE Reader は、前腕の内側を接着させて、同部位の蛍光を測定するために、メラニン色素が多い状態、つまり日焼けした状態やもともと皮膚の melanin が多い場合は測定値の信用性が低い。水晶体のほうが AGEs の測定には適している。眼球が角膜含めて透明な組織からなることより、ClearPath での正確な測定が可能となる。



### 4. 研究成果

眼球内の組織である水晶体の糖化終末産物 advanced glycation end products (AGEs) を、特異的な波長の蛍光強度から測定する Clear Path で測定した糖尿病網膜症患者 56 人において、糖化終末産物量を計測して、糖尿病網膜症の重症度との相関を検討した。重症度としては、眼底所見のみで分類可能である国際分類の 6 段階を使用した。本研究期間では、糖尿病網膜症の病期進行と水晶体の糖化終末産物濃度の相関は、傾向は見られたが統計学的有意差は証明できていない。原因として、それぞれの病期の患者数が少ないことが原因であると考えている。今後症例数を増やして検討を続けたい。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

Hirano T, Toriyama Y, Iesato Y, Imai A, Murata T. CHANGES IN PLASMA VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVEL AFTER INTRAVITREAL INJECTION OF BEVACIZUMAB, AFLIBERCEPT, OR RANIBIZUMAB FOR DIABETIC MACULAR EDEMA  
RETINA 1-5, 38, 2017 査読有

Hirano Takao, Toriyama Yuichi, Iesato Yasuhiro, Imai Akira, Hirabayashi Kazutaka, Nagaoka Taiji, Takamura Yoshihiro, Sugimoto Masahiko, Murata Toshinori  
Effect of leaking perifoveal microaneurysms on resolution of diabetic macular edema treated by combination therapy using anti-vascular endothelial growth factor and short pulse focal/grid laser photocoagulation.  
Jpn J Ophthalmol 51-60,61,2017 査読有

〔学会発表〕(計3件)

平野隆雄 眼科領域における終末糖化産物含有量を反映する自発蛍光値の検討 第41回  
インフォーマルセミナー in 信州 2019年5月16日 松本市

平野隆雄 糖尿病網膜症患者における非侵襲的な AGEs 含有量の評価について 2017年7  
月28日 東京

Takao Hirano Correlation between diabetic retinopathy severity and elevated skin  
autofluorescence as a marker of advanced glycation end-product accumulation in type  
2 diabetic patients. 第22回日本糖尿病眼学会総会 福田賞受賞記念講演 2016年10月  
8日 仙台市

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：平野 隆雄

ローマ字氏名：HIRANO, Takao

所属研究機関名：信州大学

部局名：学術研究院医学系（医学部附属病院）

職名：助教

研究者番号（8桁）：90735151

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。