

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19791289  
 研究課題名（和文） 糖尿病モデルマウスにおけるARBによる視機能保護効果の解析  
 研究課題名（英文） Analysis for the protective effect of ARB for the visual disturbance in diabetic model mice  
 研究代表者  
 栗原 俊英（KURIHARA TOSHIHIDE）  
 慶應義塾大学・医学部・研究員（非常勤）  
 研究者番号：50365342

## 研究成果の概要：

糖尿病網膜ではアンジオテンシン II 1 型受容体(AT1R)シグナルの下流でシナプス関連タンパクが分解され、電気生理学的異常をきたすが、AT1R 阻害剤（ARB）の投与によりその病態を是正できることを明らかにした。本研究は今後の糖尿病網膜症に対する早期介入を考える上でレニン・アンジオテンシン系の阻害が有用であることを初めて明らかにしたものであり、今後の臨床応用が期待できる重要な研究である。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	0	1,900,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	420,000	3,720,000

## 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：眼科学・網膜

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病網膜症は重症例では失明に至ることもあるが、初期からすでに、視機能低下をきたしていることが、臨床的に、とくに、網膜電図（ERG）の反応低下として知られている。しかし、その神経網膜の障害メカニズムは明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

糖尿病網膜症では、眼内でアンジオテンシン II の発現が亢進し、炎症反応を惹起している可能性が、ヒト手術検体から報告されているため、ARB の投与が、病態改善に効果的かどうかをマウスモデルを用いて検討する。

## 3. 研究の方法

ストレプトゾトシン誘導糖尿病モデルマウスにARBを投与することで糖尿病網膜における神経機能障害に与える影響を検討し、その分子メカニズムを解明すべく培養神経細胞を用いて実験を行った。

## 4. 研究成果

ARBを投与することで糖尿病網膜における神経機能障害が抑制されること、糖尿病網膜症モデルにおいて、シナプス機能タンパクのひとつであるシナプトフィシンのタンパク発現がAT1Rシグナルの下流で転写後調節によって減少することを明らかにし、その分子

メカニズムを詳細に解明した。

#### 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8件)

Kubota S, Kurihara T, Mochimaru H, Satofuka S, Noda K, Ozawa Y, Oike Y, Ishida S, Tsubota K. Resveratrol Prevents Ocular Inflammation in Endotoxin-Induced Uveitis via Inhibiting Oxidative Damage and Nuclear Factor- $\kappa$ B Activation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Mar 11. [Epub ahead of print]

Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, Noda K, Imamura Y, Kobayashi S, Ishida S, Tsubota K. Neuroprotective effect of an antioxidant, lutein, during retinal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Mar;50(3):1433-1439.

Ozawa Y, Nakao K, Kurihara T, Shimazaki T, Shimmura S, Ishida S, Yoshimura A, Tsubota K, Okano H. Roles of STAT3/SOCS3 pathway in regulating the visual function and ubiquitin-proteasome-dependent degradation of rhodopsin during retinal inflammation. *J Biol Chem*. 2008 Sep 5;283(36):24561-24570.

Kurihara T, Ozawa Y, Nagai N, Shinoda K, Noda K, Imamura Y, Tsubota K, Okano H, Oike Y, Ishida S. Angiotensin II type 1 receptor signaling contributes to synaptophysin degradation and neuronal dysfunction in the diabetic retina. *Diabetes*. 2008 Aug;57(8):2191-2198.

Hashizume K, Hirasawa M, Imamura Y, Noda S, Shimizu T, Shinoda K, Kurihara T, Noda K, Ozawa Y, Ishida S, Miyake Y, Shirasawa T, Tsubota K. Retinal dysfunction and progressive retinal cell death in SOD1-deficient mice. *Am J Pathol*. 2008 May;172(5):1325-1331.

Mochimaru H, Nagai N, Hasegawa G, Kudo-Saito C, Yaguchi T, Usui Y, Kurihara T, Koto T, Satofuka S, Shinoda H, Ozawa Y, Tsubota K, Kawakami Y, Ishida S. Suppression of choroidal neovascularization by dendritic cell vaccination targeting VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Oct;48(10):4795-4801.

Koto T, Nagai N, Mochimaru H, Kurihara T, Izumi-Nagai K, Satofuka S, Shinoda H, Noda K, Ozawa Y, Inoue M, Tsubota K, Oike Y, Ishida S. Eicosapentaenoic acid is anti-inflammatory in preventing choroidal neovascularization in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Sep;48(9):4328-4334.

Izumi-Nagai K, Nagai N, Ozawa Y, Mihara M, Ohsugi Y, Kurihara T, Koto T, Satofuka S, Inoue M, Tsubota K, Okano H, Oike Y, Ishida S. Interleukin-6 receptor-mediated activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) promotes choroidal neovascularization. *Am J Pathol*. 2007 Jun;170(6):2149-2158.

[学会発表](計17件)

栗原俊英ほか pVHLは、網膜における胎児循環から成体循環への移行に必要である、第8回日本再生医療学会 2009/3/5 東京

Kurihara T et al. Neurodegeneration via Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in the Retina, Gordon Research Conference, Biology of Aging 2009/2/15-20 Ventura, CA, USA

栗原俊英ほか 糖尿病網膜における AT1R を介したシナプトタンパクの分解および網膜機能障害、第31回日本神経科学大会 2008/7/9-11 東京

Kurihara T et al. Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1R) Mediated Post-Transcriptional Reduction of Synaptophysin in Neuronal Cells: Mechanism of Neurodegeneration in the Diabetic Retina, Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting 2008/4/27-5/1 Florida, USA

Sasaki M, Kurihara T et al. Neuroprotective Roles of Lutein in Endotoxin-Induced Uveitis, Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting 2008/4/27-5/1 Florida, USA

Ozawa Y, Kurihara T et al. SOCS3 Is Required to Protect Photoreceptor Cell Function During Retinal Inflammation, Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting 2008/4/27-5/1 Florida, USA

Kubota S, Kurihara T et al. Resveratrol Suppresses Ocular Inflammation in Endotoxin-Induced Uveitis, Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting 2008/4/27-5/1 Florida, USA

小沢洋子、栗原俊英ほか SOCS3 is required to temporally fine-tune photoreceptor cell differentiation. 網膜視細胞の分化調節機構 - SOCS3 は視細胞分化を開始させる

第 30 回 日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会、合同大会、2007/12/11-14、横浜

栗原俊英ほか 胎盤早期剥離・DIC・出血性ショック後に生じた網脈絡膜循環障害の一例。第 61 回 日本臨床眼科学会、京都、2007/10/11-14

小沢洋子、栗原俊英ほか 網膜視細胞 (rod) の分化調節機構の解析 - SOCS3 は分化開始時期を正に制御する、第 28 回 日本炎症・再生医学会、東京、2007/8/2-3

栗原俊英ほか アンジオテンシン 1 型受容体阻害剤の早期糖尿病網膜症に対する神経保護効果、第 28 回 日本炎症・再生医学会、東京、2007/8/2-3

厚東隆志、栗原俊英ほか エイコサペンタエン酸の摂取による実験的脈絡膜血管新生の抑制効果、第 41 回 眼炎症学会、東京、2007/7/6-8

Koto T, Kurihara T, et al. Anti-inflammatory effect of eicosapentaenoic acid on diabetic retina in vivo and cytokine expression in vitro. , The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual meeting, 2007/5/7-9 Florida, USA

Kurihara T et al. Neuroprotective Effects of Angiotensin II Type 1 (AT1R) Receptor Blocker Telmisartan on Early Diabetic Retina. The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual meeting, 2007/5/7-9 Florida, USA

Ozawa Y, Kurihara T et al. SOCS3 is required to temporally fine-tune photoreceptor cell differentiation. The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual meeting, 2007/5/7-9 Florida, USA

小沢洋子 栗原俊英ほか 網膜視細胞の分化調節機構 - SOCS3 による正の制御 - SOCS3 は視細胞分化を開始させる、第 111 回 日本眼科学会総会、京都、2007/4/19-22

栗原俊英ほか 早期糖尿病網膜症における網膜機能障害に対する AT1R 阻害剤の神経保護効果. 第 111 回日本眼科学会総会、京都、2007/4/19 -22

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

栗原 俊英 (KURIHARA TOSHIHIDE)  
慶應義塾大学・医学部・研究員 (非常勤)  
研究者番号 : 50365342

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし