

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：19791290

研究課題名（和文） 眼内血管新生における ADAM28 の関与

研究課題名（英文） ADAM28 plays an important role in ocular neovascularization

研究代表者

篠田 肇（SHINODA HAJIME）

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：30306766

研究成果の概要：

眼内血管新生は、失明に直結する網膜疾患である糖尿病網膜症・加齢黄班変性における共通の進行期病態である。これらの疾患では炎症に続発して病理的な血管新生が発症するため、これらの網膜疾患を治療するには炎症性血管新生を制御することが鍵となると考えられる。我々は糖尿病網膜症(PDR)において ADAM28 が線維血管組織に局在し、また非血管性増殖組織である網膜上膜と比し線維血管組織において有意な発現増加を来していることを明らかにした。PDR の病態促進に ADAM28 が関与している可能性が示唆された。

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：血管新生、網膜、炎症

## 1. 研究開始当初の背景

眼内血管新生は、失明に直結する網膜疾患である糖尿病網膜症・加齢黄班変性における共通の進行期病態である。これらの疾患では炎症に続発して病理的な血管新生が発症するため、これらの網膜疾患を治療するには炎症性血管新生を制御することが鍵となると考えられる。

## 2. 研究の目的

ADAM (a disintegrin and metallo-proteinase)は、そのディスインテグリンドメインを介してインテグリンに結合し、細胞間相互作用に関わる接着分子として機能する。ADAM family の一つである ADAM28 は近年、血管内皮-白血球間の接着を制御していることが知られるようになった。今回我々は ADAM28 が炎症を制御する接着分子として眼内血管新生を促進するとの仮説を立て、ADAM28 が糖尿病網膜症において果たしている役割を検討した。

### 3 . 研究の方法

手術的に採取された増殖糖尿病網膜症 (PDR) の線維血管組織における ADAM28 の局在を免疫組織化学染色により検討した。また、PDR の線維血管組織および、網膜上膜(ERM)の血管成分を含まない増殖組織における ADAM28 の発現を real -time PCR にて比較した。さらに2種のサイトカイン、VEGF と TNF- $\alpha$  により刺激したヒト培養血管内皮細胞 (HUVEC) での ADAM28 の発現変化を RT-PCR にて評価した。

### 4 . 研究成果

ADAM28はPDRの線維血管組織の血管内皮細胞で陽性であった。また、PDR群におけるADAM28の発現はERM群と比し有意に高かった。さらにHMVECにおいて、VEGF・TNF- $\alpha$ の刺激はともにADAM28の発現を上昇させた。これらの知見より、PDRの病態促進にADAM28が関与している可能性が示唆された。

### 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10件)

Shinoda H, Nakajima T, Shinoda K, Suzuki K, Ishida S, Inoue M. Jamming of 25-gauge instruments in the cannula during vitrectomy for vitreous haemorrhage. Acta Ophthalmol. 2008 86(2):160-164.

Inoue M, Shinoda K, Shinoda H, Kawamura R, Suzuki K, Ishida S. Two-step oblique incision during 25-gauge vitrectomy reduces incidence of postoperative hypotony. Clin Experiment Ophthalmol. 2007 35(8):693-696.

Shinoda H, Shinoda K, Satofuka S, Imamura Y, Ozawa Y, Ishida S, Inoue M.

Visual recovery after vitrectomy for macular hole using 25-gauge instruments. Acta Ophthalmol. 2008 86(2):151-155. E.

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.

Inoue M, Shinoda K, Shinoda H, Suzuki K, Kawamura R, Ishida S. 25-gauge cannula system with microvitrectomy blade trocar. Am J Ophthalmol. 2007 144(2):302-304.

Sugisaka E, Shinoda K, Ishida S, Imamura Y, Ozawa Y, Shinoda H, Suzuki K, Tsubota K, Inoue M. Patients' descriptions of visual sensations during pars plana vitrectomy under retrobulbar anesthesia. Am J Ophthalmol. 2007 144(2):245-251.

Nagai N, Oike Y, Izumi Nagai K, Koto T, Satofuka S, Shinoda H, Noda K, Ozawa Y, Inoue M, Tsubota K, Ishida S. Suppression of choroidal neovascularization by inhibiting angiotensin-converting enzyme: minimal role of bradykinin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 48(5):2321-2326.

Koto T, Takubo K, Ishida S, Shinoda H, Inoue M, Tsubota K, Okada Y, Ikeda E. Hypoxia disrupts the barrier function of neural blood vessels through changes in the expression of claudin-5 in endothelial cells. *Am J Pathol*. 2007 170(4):1389-1397.

Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Koto T, Shinoda H, Noda K, Ozawa Y, Inoue M, Tsubota T, Itoh H, Oike Y, Ishida S. Role of nonproteolytically activated prorenin in pathologic, but not physiologic, retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 48: 422-429, 2007

〔学会発表〕(計 6件)

稲垣絵海, 篠田肇, 川村亮介, 内田敦郎, 鈴木浩太郎, 野田航介, 小沢洋子, 石田晋, 坪田一男. 転移性脈絡膜腫瘍に対して Bevacizumab 硝子体内投与を施行した1例. 第62回日本臨床眼科学会, 2008/10/23-26. 東京

尾関直毅, 篠田肇, 野田航介, 小沢洋子, 篠田啓, 坪田一男, 石田晋. 経角膜電気刺激にて視力改善を認めたBEST病の1症例. 第62回日本臨床眼科学会, 2008/10/23-26. 東京

森山あづさ, 野田航介, 内田敦郎, 川村亮介, 篠田肇, 小沢洋子, 坪田一男, 石田 晋. Macular microhole に対してトリアムシノロンテノン嚢下注入を行なった一例.

第47回網膜硝子体学会 2008/11/28-30. 京都,

山中美穂, 野田航介, 内田敦郎, 川村亮介, 篠田肇, 小沢洋子, 坪田一男, 石田 晋. 硝子体手術後に生じた黄斑円孔に対してトリアムシノロン投与を行なった網膜中心静脈閉塞症の一例

第47回網膜硝子体学会, 2008/11/28-30. 京都

Koto T, Nagai N, Mochimaru H, Izumi Nagai K, Satofuka S, Shinoda H, Noda K, Kurihara T, Ozawa Y, Inoue M, Tsubota K, Ishida S. Anti-inflammatory effect of eicosapentaenoic acid on diabetic retina in vivo and cytokine expression in vitro. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, May 5-9, 2007 Florida, U.S.A.

Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Koto T, Shinoda H, Ozawa Y, Tsubota K, Itoh H, Oike Y, Ishida S. Nonproteolytically activated prorenin promotes pathologic, but not physiologic, retinal neovascularization. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, May 5-9, 2007 Florida, U.S.A.

〔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

篠田 肇 (SHINODA HAJIME)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：30306766

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者