

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09764

研究課題名（和文）HDLを標的とした新たな糖尿病網膜症治療の確立

研究課題名（英文）New establishment treatment of diabetic retinopathy of target of HDL

研究代表者

大前 恒明（Omae, Tsuneaki）

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：30451470

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：今回、我々は、HDLの網膜循環パラメーターへの影響を検討した。2型糖尿病患者において、血中HDL濃度と網膜循環パラメーターの間の関係に有意な相関は認められなかったが、HDLの作用であるコレステロール引き抜きと網膜循環パラメーターの中でも網膜血流速度においては、有意な差ではなかったが、傾向は認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、血中HDL濃度の網膜循環への影響を認めることができなかった。ただHDLの作用の1つであるコレステロール引き抜き能と網膜循環のパラメーターの血流速度と有意差はないが、傾向は認められた。この研究を通して、網膜循環に対する効果に関しては、HDLの濃度だけを評価するのではなく、HDL自体の作用を測定する学術的意義を示せたと考えている。

研究成果の概要（英文）：We examined the relationship between with HDL and retinal vessel parameter. In the patients with type 2 diabetes, there are not the relationship between with serum concentrations of HDL and retinal vessel parameter. But, there was a positive but not significant relationship between with HDL cholesterol efflux capacity and velocity of retinal vessel parameter.

研究分野：医歯薬学

キーワード：網膜循環

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病網膜症は、主な成人失明の原因であり、その糖尿病網膜症の治療確立が急務である。発症の背景に網膜血流の低下があり、その低下した血流の改善をターゲットとした新たな網膜症の治療が期待されている。生活習慣に伴う糖尿病は高血圧・脂質異常症など重複合併することが多く、重複合併することで心血管疾患のリスクが高くなることが問題となっている。脂質異常症の中でも、低 HDL コレステロール血症を合併することが多く、さらに、糖尿病網膜症の重症度と血中 HDL コレステロール濃度が相関することから、網膜症の病態に HDL の関与が示唆され、HDL の網膜循環の調節因子としての可能性がある。本研究では **HDL の網膜循環への影響を詳細に検討し、網膜症の原因となる網膜循環障害の改善につなげ、将来的には2型糖尿病患者における網膜症の発症・進展を予防する集学的治療法の確立を目指したい。**

本研究の学術的背景、研究課題の核心をなす学術的「問い」

糖尿病網膜症は、糖尿病慢性合併症の1つで、成人失明の主な原因であり、その糖尿病網膜症の治療確立が急務である。糖尿病の発症には、高脂肪食・運動不足などに代表される欧米型生活習慣病の環境因子が大きく関与しており、糖尿病だけでなく、高血圧や脂質異常など合併することが心血管疾患の発症に関与し問題となっている。このように糖尿病だけでなく、血圧や脂質など多因子の異常が原因で糖尿病網膜症が発症していると考えられる。さらに、我々は、2型糖尿病患者の眼循環の臨床研究を行い、網膜症発症前・発症早期に網膜血流が低下していることを見出し(IOVS 2010)、また、血中の脂質濃度が網膜循環の調節因子であることも報告しており、脂質の異常が網膜血管機能に影響を及ぼし、網膜症の病態に早期から関与していると推測される。**脂質異常による循環調節に早期に介入することで、網膜循環を改善させ、網膜症発症の予防につながる**ことが期待される。

糖尿病と合併する脂質異常症は、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロール低値が知られている。HDL は、小腸や肝臓で産生されるリポ蛋白で、末梢組織の余剰に蓄積したコレステロールを引き抜く作用以外に、抗炎症や抗酸化作用を有しており、そのため、HDL に含まれるコレステロール(HDL コレステロール)は、善玉コレステロールとして知られており、血中の HDL の量は HDL コレステロールの量で測定されてきた。加えて、血管内皮細胞の培養研究において、HDL 投与により一酸化窒素(NO)が産生され(Besler C JCI 2011)、この NO は強力な血管拡張物質の一つで、我々のこれまでの研究でも NO が網膜循環の主要なメディエーターであることを示した。以前より、網膜症の発症や進行に HDL コレステロールの関与が報告されている(Sasongko MB Diabetes Care 2011)。また脂質異常症薬のフェノフィブレートが血中 HDL コレステロール濃度を上昇させ(Fruchart JC Cardiovasc Diabetol 2017)、網膜症の進行を抑制するという報告(Keech AC Lancet 2007)もある。つまり、**HDL 産生を促すことで網膜循環に介入し、網膜症の発症・進行を抑制できる可能性**がある。ただ、糖尿病の病態下で、コレステロールの引き抜き能の低下(Kubota J Atheroscler Thromb 2014)や NO 産生能の低下(Besler C JCI 2011)など、**HDL の機能不全の問題**も起こっている。つまり **HDL の機能不全が、網膜症の発症に関わっている可能性**もある。HDL の機能異常改善薬も報告されており(Zhong Lipids Health Dis 2011)、HDL の量を上昇させるだけでなく、**機能不全にある HDL を改善させる質の治療**も注目されている。HDL の眼循環調節因子としての可能性も検討することで、**HDL の量と質を標的とした新しい網膜血管治療法の開発**を目指している。

2. 研究の目的

本研究では、**糖尿病網膜症を眼循環の立場で病態を理解し、治療法の確立を目的としており**、本研究により、HDLの網膜循環の調節因子としての機能が理解されれば、HDLの網膜循環における影響の全貌が明らかとなり、糖尿病網膜症の病態の理解が進むことが期待でき、**HDLの観点で網膜症の治療法の将来的な開発につながると考えている。**

3. 研究の方法

2020年度

2020年度

研究1) HDLの摘出血管への直接作用(in vitro 及び in vivo 実験系)

1. **ブタ網膜摘出血管の in vitro 実験系にて、網膜血管への拡張能の有無を確認する。**そこで網膜血管拡張が得られれば、血管内皮剥離モデルおよび各種阻害剤を用い、その拡張のメカニズムを詳しく解明していく。さらに、ヒト網膜血管内皮細胞の in vitro 実験系にて、NOの産生能を測定する。

2. **ネコを用いた in vivo の血流実験系にて、HDLを硝子体中に微量注入し、網膜循環への影響を測定する。**また、HDLコレステロールの血中濃度の変化が、網膜循環にどのように影響するのか検討するため、脂質異常症薬のフェノフィブレートが、血中HDLコレステロール濃度の増加作用も有している(Fruchart JC Cardiovasc Diabetol 2017)ことが報告されており、このフェノフィブレートを含んだ餌をネコに与え、**高HDLコレステロール血中濃度の状態で網膜循環を測定する。**さらに、我々が確立した高血糖負荷モデル(IOVS 2010)を使い、網膜血管内皮障害時での網膜循環への影響も確認する。

2021年度

研究1) 2型糖尿病患者における血中および硝子体中HDLコレステロール濃度測定と網膜循環との関連性について

網膜症患者では、血中のHDLコレステロール濃度と重症度が関連しているとの報告があり、HDLが網膜症の発症・進展に關与している可能性がある。そこで、2型糖尿病患者における**網膜循環と血中および硝子体中のHDLコレステロール濃度の関連**を検討する。網膜循環の評価には、ドップラーOCT flowmeter(業績)を用い、同時に血中の濃度も測定し関連を調べる。さらに、硝子体手術の適応となった糖尿病患者を対象に、術中に硝子体液を一部採取し、硝子体内のHDLコレステロール濃度を測定し、網膜循環との関連を調べる。

研究2) 網膜症発症・進行の抑制効果におけるHDLコレステロールの役割

血中HDLコレステロール濃度上昇を促す薬剤は多数報告されているが、**糖尿病網膜症患者で進展を抑制することで報告されている薬剤は、現在のところ、脂質異常薬の1つであるフェノフィブレートが報告されている。**HDLコレステロール血中濃度増加が**網膜循環に与える影響**を検討するため、2型糖尿病患者を対象に、フェノフィブレート内服前後の血中のHDLコレステロール濃度の変化を測定し、同時に網膜循環の変化も測定する。網膜循環の評価には、ドップラーOCT flowmeterを用いる。

2022年度

2型糖尿病患者におけるコレステロール引き抜き能測定と網膜循環の関連について

脂質異常症薬のプロブコールにより治療されたHDLが、脂肪蓄積を抑制することがマウスのマクロファージにおいて報告されている。これまで、HDLは代謝過程が複雑で、放射性元素を使用するなど、人のHDLの機能を評価することが困難であった。最近、**人の血清からHDLのコレステロールを回収・運搬する能力(HDL機能)を測定できるようになった。**HDLのコレステロール取り込み能が**網膜循環に与える影響**を検討するため、2型糖尿病患者を対象に、プロブコール内服前後の血清のHDLのコレステロール取り込み能の変化を測定し、同時に網膜循環の変化も測定する。この網膜循環の評価には、ドップラーOCT flowmeterを用いる。

4. 研究成果

2020 年度

当初、豚網膜血管の in vitro 実験系を用いて HDL の網膜血管への影響を確認を考えていたが、コロナ禍のため、豚眼球を手に入れることが困難など基礎研究の遂行が難しくなり、まず、臨床研究から始めた。

2 型糖尿病患者血液から血清 HDL コレステロール濃度をはじめ脂質プロファイルを測定し、さらにドップラー-OCT flowmeter を用いて、網膜循環を測定した。血清の HDL 濃度は、血管径はじめ血流速度、血流量どのパラメーターとも関連を認めなかった。また、他の脂質プロファイルも網膜循環と関連は認めなかった。

2021 年度以降

前年度に引き続き、臨床研究を中心に行った。血清 HDL コレステロール濃度だけでなく、HDL の作用である **HDL のコレステロール取り込み能が網膜循環に与える影響も**検討した。2 型糖尿病患者の血清中の HDL のコレステロール取り込み能を測定し、ドップラー-OCT flowmeter で測定した網膜パラメーターとの関連を検討した。コレステロール取り込み能と網膜循環パラメーターの血流速度と有意差はつかなかったが、傾向は認められた。この結果から、HDL の濃度だけでなく、HDL のコレステロール取り込み機能の低下も網膜症の発症に関与している可能性を示しているかもしれない。引き続き検討していく。

フェノフィブレート内服により、HDL 濃度の変化をみるために、フェノフィブレート内服前後で、血清 HDL 濃度の測定を行う予定だったが、十分な数の 2 型糖尿病患者を集まらなく、引き続き研究を進めていきます。

またプロブコールについても、十分な数が集まらなく、プロブコール内服前後での HDL のコレステロール取り込み能の変化をみることができなかった。

また硝子体手術時に、硝子体サンプルを集めるも、十分な数の硝子体サンプルが期間内に集まらなく、今後さらに検討を続けていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tsuneaki Omae, Youngseok Song, Takafumi Yoshioka, Tomofumi Tani, Akitoshi Yoshida	4. 巻 16
2. 論文標題 Effect of insulin treatment on pulsatility ratio and resistance index of the retinal artery in patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 254980
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0254980	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大前 恒明
2. 発表標題 2型糖尿病患者におけるDPP4阻害薬内服と網膜細動脈硬化の関連
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------