

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09402

研究課題名(和文) 糖尿病網膜症の進行阻止における血液凝固関連因子が果たす新たな機能の解明

研究課題名(英文) Elucidation of a novel function of blood coagulation-related factors in arresting the progression of diabetic retinopathy

研究代表者

杉本 昌彦 (Sugimoto, Masahiko)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00422874

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)：血中動態と異なり、眼内のprotein S (PS)は糖尿病(DM) 眼で疾患の重症度に準じて増加していた。とくにDMEにおいて著明に上昇していた。ヒト剖検眼を用いた検討でも、糖尿病網膜でのPS発現が認められた。また、術中採取した嚢胞様腔を染色し、PSが腔内に集積していることが明らかとなった。マウス糖尿病モデルの網膜ではPSの著明な発現は認められなかった。以上から、PSは糖尿病網膜症/糖尿病黄斑浮腫と密接に関与することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病においてPSが果たす新たな機能が近年注目されている。網膜においてもPSの欠損が網膜虚血に関与し、網膜外層ではphagocytosisによる健全な網膜構築の維持に寄与することが報告されている。今回、糖尿病網膜症と糖尿病黄斑浮腫においてPSがどのような局在を示すかを明らかにした。この結果は今後PSが糖尿病網膜症のバイオマーカーとなる可能性を示唆する。

研究成果の概要(英文)：Unlike blood kinetics, ocular protein S (PS) increased in diabetic eyes in accordance with the severity of the disease. In particular, it was markedly elevated in DME. In a study of human autopsy eyes, PS was also observed in diabetic retinas. Staining of intraoperatively collected cyst-like spaces revealed that PS accumulated in the spaces. No significant expression of PS was observed in the retina of the mouse diabetic model. These results indicate that PS is closely related to diabetic retinopathy/diabetic macular edema.

研究分野：糖尿病網膜症

キーワード：糖尿病 糖尿病網膜症 糖尿病黄斑浮腫 プロテインS

1. 研究開始当初の背景

糖尿病網膜症 (DR) は日本における失明原因の上位疾患である。本疾患の進行阻止と治療成績の向上が急務である。protein S(PS)をはじめとする凝固関連因子は凝固作用に基づく正常な組織構築の維持に重要であるが、近年、細胞死や炎症の制御にも関与することが明らかとなっている。糖尿病患者では血中 PS 濃度が低下することや PS による膵β細胞の保護効果なども報告され、糖尿病において PS が果たす新たな機能が近年注目されている。網膜においても PS の欠損が網膜虚血に関与し、網膜外層では phagocytosis による健全な網膜構築の維持に寄与することが報告されている。しかし、DR 進行抑制に果たす作用は未知である。

Protein S (PS) は血液凝固系の抑制以外に細胞死制御や抗炎症作用、糖尿病(DM)の膵β細胞保護効果をもつが、糖尿病網膜症(DR)や糖尿病黄斑浮腫(DME)での役割は不明である。

2. 研究の目的

本研究では DR 進行阻止における凝固関連因子、とくに PS の役割を臨床検体ならびに培養細胞・動物モデルを用いて明らかにし、新規治療薬や病状進行の早期マーカーの開発への礎とすることを目的とする。

3. 研究の方法

患者から採取した検体(血液ならびに前房水)を用いて、PS 濃度を測定した。手術加療を要する、PDR・DME 患者(DM 群)ならびに、糖尿病のない他疾患患者(non-DM 群)を対象とした。Non-DM 群は手術加療を必要とする、白内障・黄斑上膜・黄斑円孔などの患者を対象とし、原疾患以外に緑内障などの眼疾患や全身疾患を持たないものとした。血液検体は対象患者に対して術前に行っている採血検査の残余検体を用いた。また手術時、眼内操作を開始する際に前房水を 0.1ml 採取する。得られた検体中の PS 濃度を Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)により定量した。結果は DM 群と non-DM 群間で比較を行うが、DM 群での濃度測定結果は DR の病期別ならびに DME の有無・DME タイプ(漿液型・膨化型・嚢胞型)での比較を行った。剖検眼を海外アイバンクから入手し、ヒト糖尿病網膜における PS の局在を検討した。眼内増殖組織における PS の発現硝子体手術時には眼内増殖膜と硝子体液(0.1ml)も採取し PS の発現量や局在を検討した。また、DM 網膜における PS の挙動を調べるため、DM マウスモデルを用いて実験を行う。6-8 週数の C57BL/6 マウスに STZ を投与して作成した STZ マウスを DM モデルとする。これらの血液や網膜などを採取し、ELISA・immunoblot analysis・免疫染色により検討する。

4. 研究成果

血中動態と異なり、眼内の PS は DM 眼で疾患の重症度に準じて増加していた。とくに DME において

著明に上昇していた。ヒト剖検眼を用いた検討でも、糖尿病網膜での PS 発現が認められた。また、術中採取した嚢胞様腔を染色し、PS が腔内に集積していることが明らかとなった。

マウス DM モデルの網膜では PS の著明な発現は認められなかった。

以上から、PS は DR/DME と密接に関与することが明らかとなった。

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 Masahiko Sugimoto, Mineo Kondo, Taro Yasuma, Corina N. D' Alessandro-Gabazza, Masaaki Toda, Hisanori Imai, Makoto Nakamura, Esteban C. Gabazza	4. 巻 11
2. 論文標題 Increased expression of Protein S in eyes with diabetic retinopathy and diabetic macular edema	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-89870-5	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 杉本昌彦、近藤峰生、松原央、加藤久美子、松井良諭、一尾享史、榎本寛子、ガバザ コリナ、戸田雅昭、安間太郎、ガバザ エステバン、今井尚徳、中村誠
2. 発表標題 糖尿病網膜症と糖尿病黄斑浮腫におけるProtein Sの作用
3. 学会等名 第59回日本網膜硝子体学会
4. 発表年 2020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
研究分担者	G a b a z z a E s t e b a n (Gabazza Esteban) (00293770)	三重大学・医学系研究科・教授 (14101)	
研究分担者	近藤 峰生 (Kondo Mineo) (80303642)	三重大学・医学系研究科・教授 (14101)	

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
---------	---------