



## 糖尿病網膜症における病態進行機序解明・治療薬開発に貢献

### 研究成果のポイント

- ・（プロ）レニン受容体が糖尿病網膜症の病態を制御する重要な分子であることを突き止めた。
- ・（プロ）レニン受容体が創薬における分子ターゲットとして有望であることを明らかにした。

### 研究成果の概要

糖尿病網膜症は、糖尿病を中心とした生活習慣病に伴って発症・進行する網膜疾患であり、生活習慣病が急増している我が国における主要な失明原因です。糖尿病網膜症の本態は生活習慣病に合併した血管症であり、病的血管新生※により失明に至ります。本研究では、糖尿病網膜症の網膜血管新生に組織レニン・アンジオテンシン系が関与し、さらにその上流に位置する（プロ）レニン受容体が重要な鍵分子であることをヒト組織において初めて明らかにしました。本研究結果は、新規薬物治療のターゲットを明らかにした点で、今後の創薬研究において大きく貢献することが期待されます。

なお、本研究は文部科学省先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム「未来創薬・医療イノベーション拠点形成」（北海道大学）の一環として行われました。

※血管新生：既存の血管から新たな血管枝が分岐して血管網を構築する現象

### 論文発表の概要

研究論文名：(Pro)renin receptor is associated with angiogenic activity in proliferative diabetic retinopathy.（糖尿病網膜症における（プロ）レニン受容体の血管新生活動性への関与）

著者：氏名（所属）神田敦宏，野田航介，齋藤航，石田晋（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）

公表雑誌：Diabetologia（欧州糖尿病学会誌）

公表日：米国東部時間 2012 年 8 月 30 日

## 研究成果の概要

### (背景)

近年、超高齢社会を迎えた我が国では、眼をはじめとする感覚器や循環器臓器の健康を維持することは、Quality of Life の向上に直結する重要課題となっています。眼科領域では、特に生活習慣病や加齢に伴って発症・進行する網膜疾患の糖尿病網膜症の罹患者数が年々増加しています。糖尿病網膜症は、我が国では予備軍を含めると約 1400 万人が罹患している糖尿病の3大細小血管症の1つで、網膜における炎症や血管新生が起こっており、主要な中途失明原因です。主な治療は光凝固術や硝子体手術、そして血管内皮増殖因子 (VEGF) 阻害薬を用いた抗血管新生療法などですが、未だ発症の詳細なメカニズムが十分にわかっておらず、新たな治療戦略の確立は、失明や重度の視力障害を回避するための社会的急務となっています。

我々はこれまでに組織レニン・アンジオテンシン系 (RAS) および (プロ) レニン受容体 [(P)RR] が、眼組織における炎症・血管新生の上流で網膜疾患の分子病態を制御していることを動物モデルで示し、受容体随伴プロレニン系 (receptor-associated prorenin system: RAPS) という新たな病態概念を提唱してきました。今回、ヒト増殖糖尿病網膜症手術サンプルを用いて組織 RAS および (P)RR の血管新生への関与を検討しました。

### (研究手法)

北海道大学病院眼科を受診の増殖糖尿病網膜症患者より採取した硝子体 (23 例) と増殖膜 (線維性血管膜) (10 例) において、(P)RR と病態関連分子の発現を ELISA 法 (酵素結合免疫吸着法) や免疫組織染色などを行い、(P)RR の血管活新生動性を検討しました。【※対照群には黄斑円孔および網膜前膜患者 (16 例) の検体を使用】

また、さらに詳細な解析を、ヒト網膜血管内皮細胞を用いて行いました。

### (研究成果)

糖尿病網膜症の網膜血管新生には、VEGF が主要な病態分子であることが知られています。まず我々は、ヒト網膜血管内皮細胞において、プロレニンによる (P)RR 刺激で VEGF 発現を促進していることを明らかにしました。実際、(P)RR は線維血管増殖組織の血管内皮細胞に発現しており VEGF との共局在が確認されました。そして、増殖糖尿病網膜症患者の硝子体における可溶型 (P)RR の発現量は、対照群に比べ有意に増加していました。また、可溶型 (P)RR の発現量は、硝子体中の VEGF 発現量さらには増殖組織での血管密度と正の相関が認められました。さらに硝子体中の活性型プロレニン量が VEGF 発現量と相関していたことから、眼内における組織 RAS も血管新生に関与していると考えられました。(P)RR は糖尿病網膜症における血管新生、つまり疾患の進行に関与する重要な分子であることが示唆されました。

### (今後への期待)

糖尿病網膜症における可溶型 (P)RR 量増加のメカニズムの解明は、疾患発症の原因・進行解明に繋がる可能性があります。また、(P)RR をはじめとする RAPS 関連分子が新規薬物治療のターゲットとして、今後の創薬研究において大きく貢献することが期待されます。

## お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科眼科学分野 教授 石田 晋 (いしだ すずむ)  
TEL: 011-706-5944 FAX: 011-706-5948 E-mail: ishidasu@med.hokudai.ac.jp  
ホームページ: <http://eye.med.hokudai.ac.jp>