



東北大学



2012年 8月20日  
東北大学大学院医学系研究科

報道機関各位

## 糖尿病網膜症における網膜神経節細胞死を 薬剤で抑制することに成功

東北大学大学院医学系研究科(眼科学分野、附属創生応用医学研究センター-酸素医学コアセンター)の中澤徹教授らの研究グループは、糖尿病網膜症の初期に生じる網膜神経節細胞死に酸化ストレスとカルパイン分子の活性化が関わることを、マウスモデルを用いて解明し、網膜神経節細胞死の進行を薬剤で遅延させることに成功しました。これらの成果は国際学術誌 *Neurobiology of Disease* に間もなく掲載されます。

### 【研究内容】

東北大学大学院医学系研究科(眼科学分野、附属創生応用医学研究センター-酸素医学コアセンター)の中澤徹教授らの研究グループは、糖尿病網膜症初期に生じる網膜神経節細胞(以下、RGC)死の進行を薬剤で抑制させることに成功しました。

糖尿病網膜症は糖尿病の代表的な合併症の一つで失明につながる疾患です。成人病が蔓延する現代社会において解決すべき重要な疾患の一つです。糖尿病網膜症の病態は眼底血管障害に関連するという考え方が主流ですが、再生困難で視野障害に直結するRGCも障害されることが分かっています。これらの詳細なメカニズムは依然明らかにされておらず、RGCを保護する方法も確立されていません。

当該グループは糖尿病に深く関連する酸化ストレスと、細胞死が起きる際に活性化して様々な蛋白質を切断するカルパインの役割に着目しました。まず酸化ストレスに対する防御機構のスイッチとなるNrf2と、カルパインの活性を抑制するカルパスタチンをノックアウトさせた遺伝子組換えマウスを用意しました。これらと正常マウスにそれぞれストレプトゾトシンと高脂肪食を与え、生存RGC数の変化を評価しました(図1)。すると障害開始2週間後の時点で正常マウスではRGC数が変化しなかったのに対し、Nrf2およびカルパスタチンノックアウトマウスでは共に生存RGC数が20%以上減少しました(図2)。

これらはRGC死に酸化ストレスとカルパインの活性化が深く関連し、RGC保護創薬のターゲットであることを示唆しています。そこで次に抗酸化物質やカルパイン活性化を阻害する化合物SNJ-1945のRGC保護効果を検証しました。まず糖尿病を模倣した高糖濃度の培養系で網膜細胞を培養し、薬剤を単独で添加したところ、共に無添加の場合と比較して細胞の生存率が向上することを確認しました。またこれらを併用することで相乗的に生存率を向上させることが出来ることも分かりました。さらにSNJ-1945を上記3種類のモデルマウスに経口投与し、より障害が進行した4週間後に生存RGC数を評価したところ、どのモデルにおいてもRGC保護効果を認めました(図3)。

これらの成果は糖尿病網膜症の病態の新しい理解の一助となるだけでなく、新しい薬剤治療の考え方を提示するものと考えています。

以上の研究成果は東北大学大学院医学系研究科 山本雅之教授、理化学研究所脳科学総合研究センター神経蛋白質制御研究チーム 西道隆臣シニアチームリーダー、高野二郎研究員の協力と、千寿製薬よりカルパイン阻害薬SNJ-1945の提供を受け、東北大学大学院医学系研究科眼科学分野 中澤徹教授と、同助教 田中佑治らが文部科学省科学研究費、参天製薬創業者記念眼科医学研究基金、千寿製薬寄付金の支援のもと、共同で行われました。

図1 高血糖・高脂肪障害後の野生型およびノックアウトマウスの網膜神経節細胞数評価実験

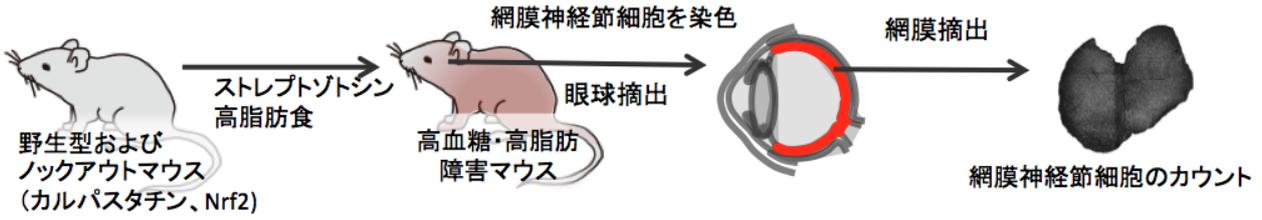


図2. カルパスタチン(生体内カルパイン阻害分子)、Nrf2ノックアウトマウスに対する高血糖・高脂肪障害による網膜神経節細胞数の経時的変化

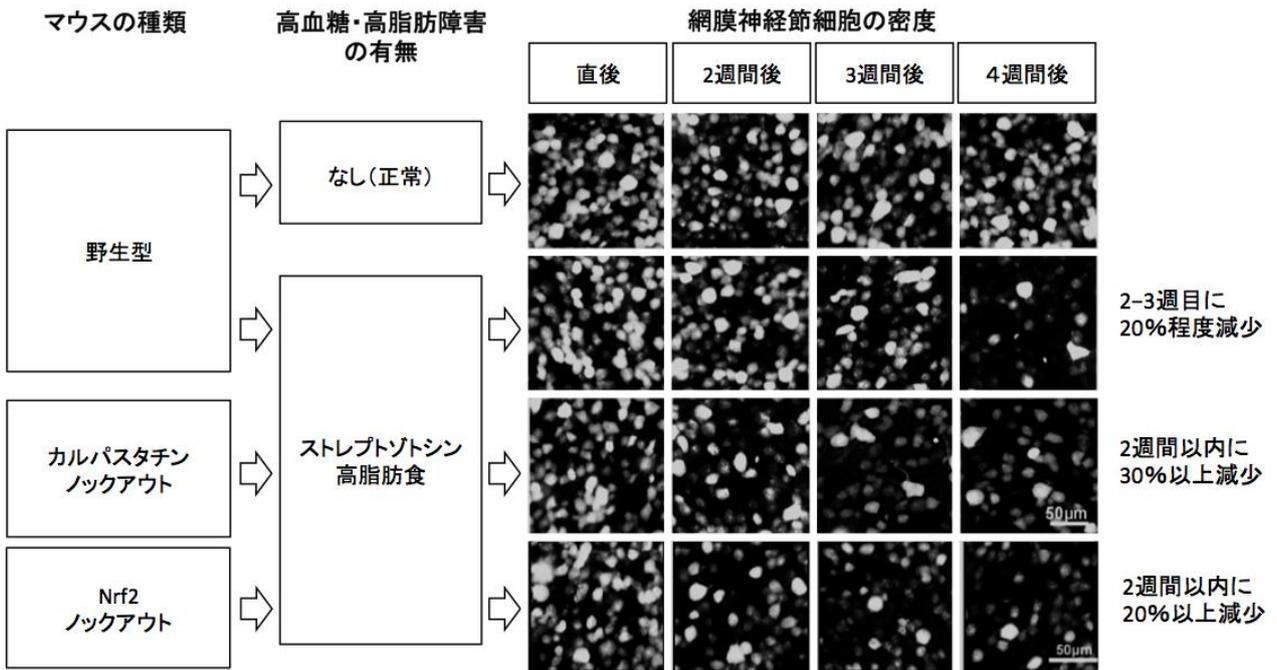
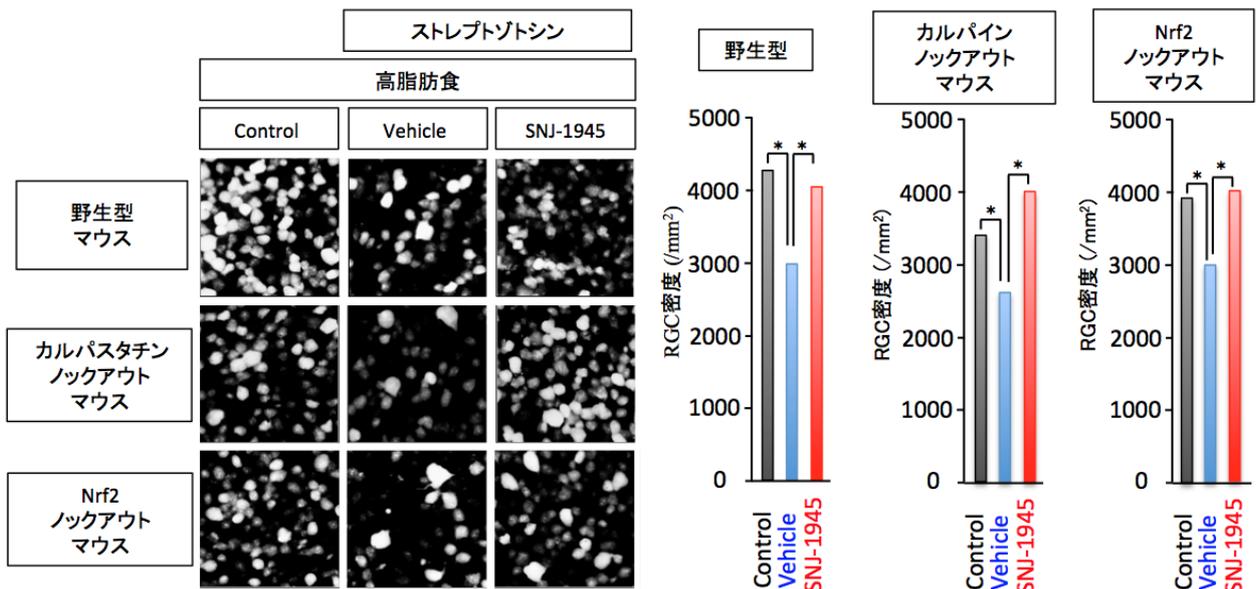


図3. 高血糖・高脂肪障害に対するカルパインインヒビターの網膜神経節細胞(RGC)保護効果(4週間後)



【用語説明】

ノックアウトマウス：ある遺伝子を遺伝子組換え技術で欠損させたマウス

ストレプトゾトシン：膵臓のB細胞に損傷を与え、動物を糖尿病状態にする化合物

【論文題目】

Metabolic stress response implicated in diabetic retinopathy: the role of calpain, and the therapeutic impact of calpain inhibitor (Neurobiology of Disease)

「網膜神経節細胞における糖尿病網膜症の影響:カルパインと酸化ストレスの働き」

Neurobiology of Disease

(お問い合わせ先)

東北大学大学院医学系研究科眼科学分野

教授 中澤 徹 (なかざわ とおる)

電話番号：022-717-7294

Eメール：ntoru@oph.med.tohoku.ac.jp

助教 田中 佑治 (たなか ゆうじ)

電話番号：022-717-7294

Eメール：ytanaka@oph.med.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号：022-717-7908

ファックス：022-717-8187

Eメール：f-nagami@med.tohoku.ac.jp