

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2014.02) 14巻1号:65～66.

平成23.24年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題
17)糖尿病網膜症におけるAGEs・RAGEの網膜循環への関与の検討

研究代表者 佐藤 栄一

17) 糖尿病網膜症における AGEs・RAGE の網膜循環への関与の検討

研究代表者 佐藤 栄一

[目的]

蛋白糖化反応の最終過程で生成される最終糖化生成物 (advanced glycation end products: AGEs) は、加齢や高血糖などにより組織に蓄積される。以前、我々は増殖糖尿病患者の角膜内に、AGEs が増加していることを初めて明らかにし¹⁾、眼組織への AGEs 蓄積と糖尿病網膜症との関連の可能性を示した。AGEs が血管壁に蓄積すると、動脈硬化性変化をもたらすことが知られている。AGEs は糖尿病網膜症患者の網膜組織・血管に蓄積し、網膜症発症・進展に関与を示す報告がある。しかしながら、AGEs と網膜循環動態との関係については未解明である。

本研究では、糖尿病網膜症の網膜循環障害の病態を解明するために、AGEs の一つであるペントシジンに着目し、それらが網膜循環にどのように関わっているかを明らかにすることを目的とする。具体的には、2型糖尿病患者の血中ペントシジン濃度を測定し、網膜血流の関係を検討する。

[方法]

対象は、糖尿病なし 10 名 [control 群] (平均年齢: 64 歳、男/女 4:6)、2型糖尿病患者 42 名 (平均年齢: 61 歳、男/女性: 20:22) である。2型糖尿病患者の内訳は、網膜症なし [DR (-) 群]; 22 名 (平均年齢: 61 歳、男/女性: 9:13)、網膜症あり: 20 名 [DR (+) 群] (平均年齢: 61 歳、男/女性: 11:9) であった。網膜循環測定にはキャノン社製のレーザードップラ眼底血流計を用いて、網膜血管径、血流速度を測定し網膜血流量を算出した。また、収縮期血流速度と拡張期血流速度の比から、血管硬化の指標である Pustality ratio を算出した。静脈血を採血し、血糖値、HbA1C、コレステロール値を測定した。また、血漿ペントシジン値を ELISA 法で測定した。

[結果]

血液検査の結果を表に示す。網膜血管径、血流速度、血流量は、各グループ間に有意差を認めなかったが(図 1)、Pustality ratio は DR (+) 群で高値であった ($p < 0.05$) (図 2)。血漿ペントシジンは control 群: $0.044 \pm 0.010 \mu\text{g/ml}$ (平均値 \pm 標準偏差)、DR (-) 群: $0.045 \pm 0.012 \mu\text{g/ml}$ 、DR (+) 群: $0.057 \pm 0.015 \mu\text{g/ml}$ で、DR (+) 群が有意に高値であった ($p < 0.05$) (図 3)。血漿ペントシジンは Pustality ratio と有意な正の相関関係を認めた ($r = 0.419, p = 0.016$) (図 4)。

表 血液検査の結果

	control	DR(-)	DR(+)
ペントシジン ($\mu\text{g/ml}$)	0.044 ± 0.0097	0.047 ± 0.012	0.057 ± 0.015
血糖値 (mg/dl)	126.3 ± 43.7	173.4 ± 93.2	138.5 ± 44.5
HbA1c (%)		7.5 ± 2.7	7.6 ± 1.4
総コレステロール (mg/dl)	210 ± 29	187 ± 41	177 ± 34
中性脂肪 (mg/dl)	120 ± 22	112 ± 53	96 ± 32
HDLコレステロール (mg/dl)	60 ± 21	59 ± 14	58 ± 16
LDLコレステロール (mg/dl)	128 ± 19	112 ± 36	103 ± 35

[考察]

本研究において、網膜血管径、血流速度、血流量はコントロール群、DR (-) 群、DR (+) 群の 3 群間で差を認めなかったが、血管硬化の指標である Pustality ratio は DR (+) で有意に高値であった。一般

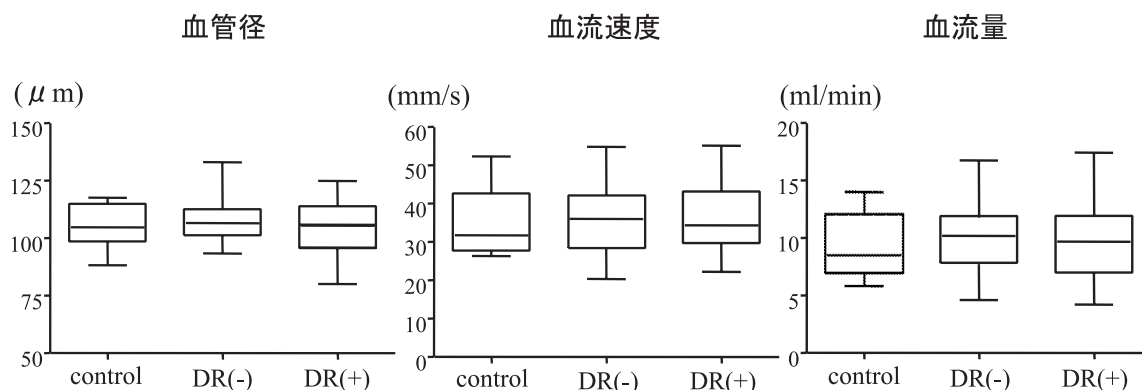


図 1 control、DR(-)、DR(+) の網膜循環

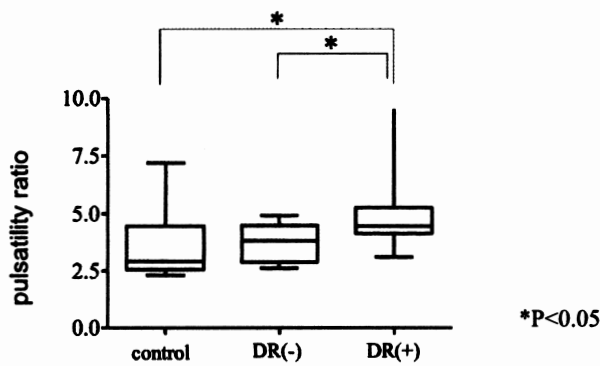


図2 control、DR(-)、DR(+) の pulsatility ratio

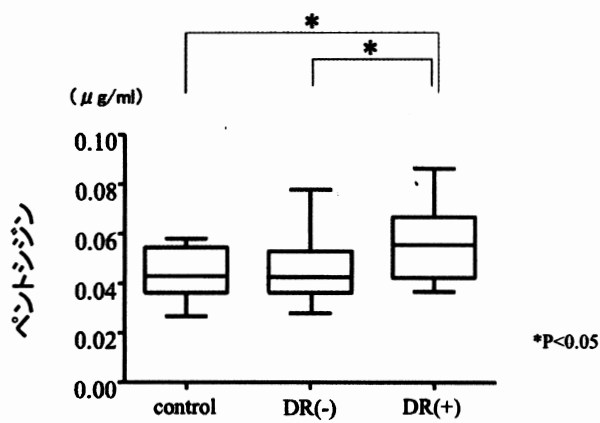


図3 血漿ペントシジン濃度

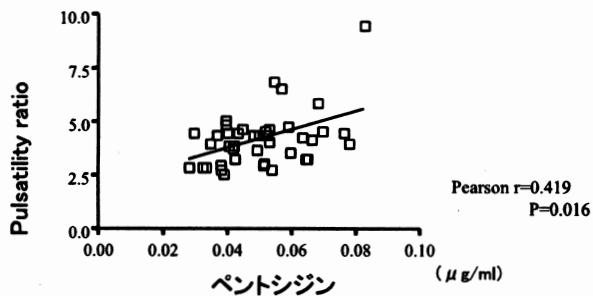


図4 糖尿病患者のペントシジン濃度と pulsatility ratio の関係

糖尿病患者において、血漿ペントシジンと Pulsatility ratio が正の相関関係を認めた。このことは、ペントシジンが網膜血管壁に蓄積し、血管コンプライアンスを低下（壁硬化）させ、ペントシジンが高値ほど、血管壁硬化が進行し、糖尿病網膜症発症・進行に関与することが推測された。

本研究により、AGE は網膜動脈を硬化させ、糖尿病網膜症の発症・進展に関与している可能性があると考えられた。

【文 献】

- 1) E. Sato, F. Mori, S. Igarashi et al. Corneal advanced glycation end products increase in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 24, 479-482 (2001)
- 2) E. Sato, G.T. Fekke, M.N. Menke, J.W. McMeel. Retinal haemodynamics in patients with age-related macular degeneration. *Eye*, 20, 697-702 (2006)

に、Pulsatility ratio の増加は血管抵抗の増加、あるいは、血管コンプライアンスの低下を示唆する。従って、眼還流圧が一定であると仮定した場合、血管抵抗が増加すると、血流量が減少することとなる²⁾。本研究では、3群間の網膜血流量には有意差がなかったことから、Pulsatility ratio が増加していたDR (+) 患者は、網膜血管のコンプライアンスが低下していた、すなわち網膜血管が硬化していることが考えられた。