



糖尿病網膜症の治療開発を加速

～新たな糖尿病網膜症モデルにより実用化を目指す～

【 概 要 】

糖尿病網膜症^{※1}は進行すると確実に視力が低下し、かつ元には戻らない眼病です。糖尿病が全世界的に増加していることから、糖尿病網膜症による失明を予防することは急務となっています。新しい治療の開発には、やむを得ず実験動物を用いたテストが必要になりますが、このテストで成果が得られても、ヒトへの応用に必ず成功するわけではありません。このことからヒト糖尿病網膜症に近い、適切な糖尿病網膜症モデルの確立が必要となります。

今回、日本大学医学部視覚科学系眼科学分野 横田陽匡 准教授、明治薬科大学 櫛山暁史教授らの研究グループは、遺伝子改変技術を応用して若年発症成人型糖尿病タイプ3 (MODY3)^{※2}の原因遺伝子を導入した遺伝子改変糖尿病ブタ (MODY3 ブタ) の網膜病変の詳細な検討を行い、その結果、生後1年以内にヒト糖尿病網膜症に酷似した病変を発症することを見出しました。本 MODY3 ブタを用いることによりヒト糖尿病網膜症の治療を目指した非臨床試験が加速することが期待されます。

本研究を報告した論文は、2023年1月12日にオンライン公開されました。

Experimental Eye Research 誌 Volume 227, February 2023, 109379

『A pilot study of diabetic retinopathy in a porcine model of maturity onset diabetes of the young type 3 (MODY3)』

<https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109379>

【 研 究 内 容 】

MODY3 ブタと通常のブタ網膜所見の比較を、診療に用いるのと同じ規格の眼底カメラで眼底撮影、造影検査を行いました。これはブタの眼球サイズが人とほぼ同じであるために可能になることです。このモデルでは生後3ヶ月以降はヒト糖尿病患者にも見られるように白内障を発症し、眼底の観察に支障があるため、網膜症の詳細な評価には摘出眼球から水晶体を取り除き実体顕微鏡で観察、撮影しました。生後7ヶ月では網膜血管の蛇行と網膜血管に沿った滲出性変化^{※3}が確認され、増殖前糖尿病網膜症^{※4}に酷似した変化を捉えました。さらに共焦点顕微鏡を用いて表層、中間層、深層の毛細血管網を観察したところ生後1ヶ月で中間層の網膜血管密度が低下し、その後顕著になっていること、生後7ヶ月では深層、表層毛細血管網の密度も低下することを見出しました。さらに、血管機能を維持したまま網膜血管を摘出して血管内皮機能を測定したところ、生後7ヶ月では通常のブタ

と比較して拡張反応が低下し、MODY3 ブタにおいて網膜血管内皮が障害されていることを確認しました。糖尿病網膜症における早期の変化に相当する所見が得られました。

一方でヒト糖尿病網膜症のごく早期の変化として毛細血管瘤^{※5}が発生しますが、MODY3 ブタの糖尿病網膜症では毛細血管瘤を検出できませんでした。毛細血管瘤が発生しなかった理由は未解明のままですが、MODY3 ブタにおける糖尿病網膜症は多くの部分でヒト糖尿病網膜症と一致することを明らかにしました。

【 今後の展開 】

まず糖尿病マウスなどで効果が確認された点眼治療を、MODY3 ブタに投与することにより本研究で確認された病変が抑制されれば、糖尿病網膜症の発症予防につながる事が証明されます。さらにブタの臓器サイズがヒトに近いことから、ヒトに投与するために適切な濃度、投与回数を至適化できると考えられます。一方でブタはげっ歯類と比較するとサイズが大きいため、一度に飼育できる頭数に限界があります。この点を解消するためには、他の施設と協力して飼育、実験をすすめるなど工夫が必要であると考えます。

【 用語解説 】

※1 糖尿病網膜症

持続的な高血糖により網膜の血管が障害を受け、毛細血管瘤、眼底出血、浮腫、網膜剥離などが発症、重症化していく。適切な治療を受けないと失明に至る。

※2 若年発症成人型糖尿病タイプ3 (MODY3)

常染色体優性遺伝で発症する若年糖尿病の1つである。糖代謝に関連する遺伝子の異常で発症する。

※3 滲出性変化

糖尿病網膜症では血管壁が脆弱化し、血液中の水分や脂質などが漏出し蓄積する。特に黄斑部に蓄積することから糖尿病黄斑症と呼ばれている。

※4 増殖前糖尿病網膜症

糖尿病網膜症が進行すると毛細血管が詰まって神経のむくみや静脈の拡張が生じます。この状態は新生血管を伴う増殖糖尿病網膜症の前段階となる。

※5 毛細血管瘤

糖尿病網膜症の初期変化の1つで、高血糖により毛細血管に小さなコブが生じる。

【 本研究について 】

本研究は日本大学医学部視覚科学系眼科学分野と明治薬科大学の榎山教授との共同研究です。

【 問い合わせ先 】

横田陽匡 (よこたはるまさ)

視覚科学系眼科学分野

所在地：〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

TEL: 03-3972-8111 (内線 2531)

E-mail: yokota.harumasa@nihon-u.ac.jp

※取材にお越しいただく際は、あらかじめ上記連絡先までご一報願います。

発信元：日本大学企画広報部広報課 〒102-8275 東京都千代田区九段南四丁目 8 番 24 号

TEL 03-5275-8132 FAX 03-5275-8321

<https://www.nihon-u.ac.jp>