

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
石崎英介	主査 教授 宮崎 瑞夫
	主査 教授 池田 恒彦
	副査 教授 花房 俊昭
	副査 教授 林 秀行
	副査 教授 北浦 泰
主論文題名 Correlation between angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinase-9 in the vitreous of eyes with diabetic retinopathy (糖尿病網膜症眼の硝子体中におけるアンジオテンシン変換酵素と血管内皮増殖因子、マトリックスメタロプロテアーゼ-9の相関)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>糖尿病網膜症では、新生血管が生じると増殖糖尿病網膜症(PDR)へ移行し、新生血管周囲に線維血管性増殖膜が形成され、牽引性網膜剥離や破綻性の硝子体出血を来し、失明へと進行する。アンジオテンシンⅡの産生には、前駆体のアンジオテンシンⅠからの変換にアンジオテンシン変換酵素(ACE)が重要な役割を果たしている。アンジオテンシンⅡの濃度は毛様体、脈絡膜、網膜において血漿中よりも高く、その受容体は、網膜血管にも発現している。このことは、アンジオテンシンⅡの眼局所の産生と働きを示唆している。アンジオテンシンⅡは、網膜血管新生の誘発に関与する血管内皮成長因子(VEGF)の発現の促進因子として知られている。しかし、これまでに PDR 眼の硝子体中の ACE と VEGF との関連性については知られていない。一方、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP-9)も、VEGF と同様に網膜血管新生に重要な役割を果たすが、硝子体中の ACE と MMP-9 の関連性については不明である。</p> <p>そこで本研究では、硝子体液を分析し、ACE と MMP-9、ACE と VEGF の関連性を明らかにすると共に、PDR の病態におけるこれらの動態について検討した。</p> <p>《対象と方法》</p> <p>対象は硝子体手術を施行した 44 人 45 眼である。PDR34 人 35 眼(平均年齢 56±14 歳)と、対照群として特発性黄斑円孔 10 人 10 眼(平均年齢 64±7.8 歳)であった。ACE 阻害剤の投与例および糖尿病を有する黄斑円孔例は対象から除外した。硝子体液は硝子体手術時に採取した。</p> <p>ACE 活性は HPLC にて測定した。5mM hippuryl-His-Leu を基質とし、1 分間あたりの 1 μ mol の hippuric acid の遊離量を1単位として定義した。</p> <p>VEGF は ELISA システムキット(R&D Systems, Minneapolis,MN)を用いて測定した。MMP-9 濃度は ELISA システムキット(Amersham Bioscience, Piscataway, New Jersey, USA)を用いて測定した。</p>	

《結果》

硝子体液中の ACE 活性は PDR 眼($1.39 \pm 1.25 \text{mU/mL}$)で、対照($0.22 \pm 0.13 \text{mU/mL}$)より有意に増加($P < 0.05$)していた。VEGF 濃度も PDR 眼($1067 \pm 1076 \text{pg/ml}$)で、対照($34.0 \pm 5.49 \text{pg/ml}$)より有意に増加($P < 0.05$)していた。MMP-9 濃度も PDR 眼($7.52 \pm 3.79 \text{ng/ml}$)で対照($4.20 \pm 1.43 \text{ng/ml}$)に比べて有意に増加($P < 0.05$)していた。

PDR 眼の硝子体液において、ACE 活性と VEGF 濃度の間に有意な相関($r = 0.539$, $P < 0.01$)を認められた。ACE 活性と MMP-9 濃度の間にも有意な相関($r = 0.447$, $P < 0.01$)を認めた。また、VEGF と MMP-9 濃度の間にも有意な相関($r = 0.471$, $P < 0.01$)を認めた。

PDR 患者を平均年齢によって二群に分けたが、ACE 活性、VEGF 濃度、MMP-9 濃度の年齢による有意差はなかった。MMP-9 濃度は部分的後部硝子体剥離眼で多い傾向にあると言われているが、今回の群間で有意な差はなかった。PDR の重症度は線維血管性変化の重症度に基づいて分類したが、ACE 活性、VEGF 濃度、MMP-9 濃度は重度の線維血管性変化を伴う組織で中等度の線維血管性変化を伴う組織よりも高値であったが、その差に有意性を認めなかった。

《考察》

PDR 眼の硝子体中の ACE 活性および VEGF 濃度は黄斑円孔眼に比べて有意に高値であった。また、ACE 活性と VEGF 濃度の有意な相関性も確認できた。この知見は ACE 依存性のアンジオテンシン II 産生が硝子体中の VEGF 濃度の上昇に直接的に寄与している可能性を示唆している。

硝子体中の MMP-9 濃度は、PDR 眼において黄斑円孔眼に比べて有意に高値であった。心筋細胞においては、アンジオテンシン II は直接 MMP-9 を誘導し、ACE 阻害によって MMP-9 の発現は減少する。一方、VEGF もヒト平滑筋細胞において MMP-9 の発現を促進することが示されている。今回、PDR 患者眼の硝子体において ACE と MMP-9 の間、VEGF と MMP-9 の間にそれぞれ有意な相関が認められた事実を勘案すると、ACE 由来のアンジオテンシン II および VEGF が PDR 患者眼の硝子体中における MMP-9 濃度の増加に寄与している可能性が高いと考える。

抗 VEGF 剤や MMP 阻害剤が、動物モデルの網膜血管新生を阻害したとする報告があり、ACE 阻害剤も動物モデルにおいて網膜血管新生を抑制することが知られている。また、臨床においても、ACE 阻害剤が PDR の進行に抑制的に作用する報告がなされている。今回の結果で、ACE と VEGF 濃度の間、および ACE と MMP-9 の間に同様の高い相関を認めたことから、ACE が VEGF と MMP-9 の両者の発現に寄与していると考えられる。それゆえに、ACE 阻害剤は VEGF と MMP-9 の発現抑制を介して PDR の血管新生抑制に効果的なのではないかと考えられる。

アンジオテンシン II は、アンジオテンシン II タイプ 1(AT1)受容体とアンジオテンシン II タイプ 2(AT2)受容体を通じて作用する。網膜内皮細胞において、アンジオテンシン II は AT1 受容体の刺激を介して VEGF の発現を促進するとされており、ACE 阻害剤に加えて AT1 受容体遮断薬を用いた PDR 患者における血管新生の阻害についての臨床試験の有効性が期待される。

PDR 患者眼の硝子体において、ACE 活性は、網膜血管新生に重要な因子である VEGF 濃度と MMP-9 濃度の両方と有意に関連した。これは、ACE 由来のアンジオテンシン II が PDR の病態進展に重要な役割を果たしていることを示すと共に、ACE 阻害剤や AT1 受容体遮断薬の PDR の治療薬としての有用性を示唆するものである。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	石 崎 英 介
論文審査担当者		主 査 教 授 宮 崎 瑞 夫	
		主 査 教 授 池 田 恒 彦	
		副 査 教 授 花 房 俊 昭	
		副 査 教 授 林 秀 行	
		副 査 教 授 北 浦 泰	
主論文題名			
<p>Correlation between angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinase-9 in the vitreous of eyes with diabetic retinopathy (糖尿病網膜症眼の硝子体中におけるアンジオテンシン変換酵素と血管内皮増殖因子、マトリックスメタロプロテアーゼ-9 の相関)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>本研究は、増殖糖尿病網膜症の硝子体液を分析し、網膜血管新生におけるアンジオテンシン変換酵素(ACE)、血管内皮成長因子(VEGF)、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-9 の動態と各々の関連性について検討したものである。</p> <p>申請者は増殖糖尿病網膜症 45 眼および対照群として特発性黄斑円孔 10 眼の硝子体液を採取し、ACE 活性は HPLC にて、VEGF、MMP-9 濃度は ELISA システムキットを用いて測定している。</p> <p>その結果、硝子体液中の ACE 活性、VEGF 濃度、MMP-9 濃度は増殖糖尿病網膜症眼で対照眼より有意に増加していた。また増殖糖尿病網膜症眼の硝子体液において、ACE 活性、VEGF 濃度、MMP-9 濃度の三者間に各々有意な相関を認めている。</p> <p>本研究結果は、増殖糖尿病網膜症の病態進展に ACE 依存性のアンジオテンシン II 産生が硝子体中の VEGF 濃度、MMP-9 濃度の増加を介して重要な役割を果たしており、増殖糖尿病網膜症の治療薬としての ACE 阻害剤や AT1 受容体遮断薬の有用性を示唆するものである。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第9条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌)</p> <p style="text-align: center;">American Journal of Ophthalmology 141: 129-134, 2006</p>			