

# Elevation of the vitreous body concentrations of oxidative stress-responsive apoptosis-inducing protein (ORAIP) in proliferative diabetic retinopathy

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-02-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 裕太 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.20780/00032707">https://doi.org/10.20780/00032707</a>

## 主論文の要約

Elevation of the vitreous body concentrations of oxidative stress-responsive apoptosis-inducing protein (ORAIP) in proliferative diabetic retinopathy.

糖尿病網膜症における硝子体中酸化ストレス応答性アポトーシス誘導因子濃度の解析

東京女子医科大学 糖尿病・代謝内科学教室

(指導：馬場園哲也教授)

鈴木裕太

Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology

第 257 巻 第 7 号 1519 頁～1525 頁 (2019 年 7 月発行) に掲載

### 【背景】

虚血性心疾患に対しては、虚血に陥った冠動脈の再灌流を図る治療法が行われている。世古らは再灌流を受けた組織から細胞障害を促進・抑制する種々の因子の中で、酸化ストレスに応答して分泌され、細胞にアポトーシスを誘導する新規生理活性因子である酸化ストレス応答性アポトーシス誘導因子 (oxidative stress-responsive apoptosis-inducing protein: ORAIP) を同定した。また虚血後の再灌流を始め、放射線・紫外線・抗癌剤等の種々の酸化ストレス刺激によって血中ORAIP濃度が著明に上昇すること、動物モデルでORAIPの中和抗体療法により虚血性心疾患が有意に抑制されることが明らかにされている。

### 【目的】

糖尿病性網膜症の重症度と硝子体中ORAIP濃度および硝子体組織におけるORAIPの発現との関連を明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

糖尿病患者39症例41眼を、硝子体出血および牽引性網膜剥離に対し手術が施行された増殖糖尿病網膜症 (PDR) 群30眼、黄斑円孔および黄斑上膜に対し手術が施行された非増殖糖尿病網膜症 (NPDR) 群11眼に分類し、硝子体中ORAIP、VEGF、サイトカイン濃度をELISA法によって測定した。硝子体組織におけるORAIPの発現は免疫染色法によって検討した。

## 【結果】

PDR群の硝子体中ORAIP濃度はNPDR群より有意に高値であった。しかしPDR群における増殖組織や虹彩新生血管の有無といった重症度とORAIP濃度の間には、有意な関連を認めなかった。硝子体組織におけるORAIPの発現はPDR群で強い傾向が見られた。なお、硝子体中VEGF、CCL2、IL-8、IL-10濃度と硝子体中ORAIP濃度との間には相関が認められなかった。

## 【考察】

ORAIPの硝子体中濃度と硝子体組織での発現がNPDR群よりもPDR群でより高かったことから、酸化ストレスがPDR群で上昇しており、ORAIPが糖尿病網膜症における組織障害に重要な役割を果たしている可能性が強く示唆された。しかし今回硝子体中ORAIP濃度と硝子体中VEGFやサイトカインと強い相関を認めなかったことから、VEGFには血管新生や透過性亢進をきたす役割があるのに対し、ORAIPには網膜症におけるアポトーシスを引き起こし、組織障害をきたすようなVEGFとは異なった役割がある可能性が高い。糖尿病網膜症における網膜の虚血はVEGFの発現を亢進させ、結果として毛細血管に再灌流が生じ、酸化ストレスを生み出す。世古らは以前、糖尿病マウスにおいて高血糖が血中ORAIP濃度を上昇させ、血糖と血中ORAIP濃度との間に正の相関があることを報告している。さらに血中ORAIP濃度は心不全、腎臓病、動脈硬化のような合併症を持つ糖尿病患者で有意に上昇しており、ORAIPが高血糖に伴う心筋細胞などのアポトーシスに重要な役割を果たしていることが明らかにした。従って、酸化ストレスは網膜神経細胞のアポトーシスに関与し、糖尿病網膜症の発現に重要な役割を果たしている可能性が考えられた。今後は、アポトーシスによる網膜神経細胞障害に対しVEGFなど抗血管新生を標的にした治療とともに、ORAIPの中和抗体療法が糖尿病網膜症に効果的であるか明らかにする必要がある。

## 【結論】

硝子体中ORAIPは組織障害に重要な役割を果たしている可能性があり、その中和抗体を用いた治療が期待される。