

4

特集 糖尿病と網膜症

糖尿病網膜症の分子病態： サイトカインを中心に

石田 晋

北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野 教授

近年の細胞生物学的研究の進歩は、糖尿病網膜症の分子細胞メカニズムとして血管内皮増殖因子(VEGF)や炎症細胞の関与を明らかにした。その結果、糖尿病網膜症は炎症性疾患と捉えられるようになり、従来のレーザー網膜光凝固術や硝子体手術に加えて、抗VEGF療法や抗炎症ステロイド薬が未認可ながらも網膜症診療において汎用されるようになった。さらに早期から積極的に行える安全かつ有効な治療戦略として、生活習慣病における臓器障害の鍵因子レニン-アンジオテンシン系(RAS)への介入が考えられる。実際、網膜症動物モデルにおいてRAS活性化の下流でVEGFなどさまざまな炎症関連因子が誘導される分子病態が明らかにされた。さらに海外の複数の大規模臨床試験の結果から、RAS抑制薬の網膜症に対する有効性が示され、RAS関連分子を標的にした新しい治療戦略が有望視されている。

はじめに —網膜症病態を考えた内科的治療の進歩と現状—

糖尿病網膜症の進行期(増殖期)に合併する血管新生は難治病態であり、その病態解明は中途失明の撲滅のために急務であった。糖尿病網膜症に限らず、病理的血管新生をきたす疾患に関する研究の大きな突破口は、血管内皮細胞の分裂・増殖に中心的な役割を担うVEGFが1989年に報告されたことによる。血管内皮細胞には、VEGF受容体VEGFR-1とVEGFR-2が発現しており、血管内皮細胞の分裂を担うシグナルはVEGFR-2を介する。VEGFR-1はマクロファージ系の炎症細胞にも発現しており、VEGFは白血球走化因子として機能し、炎症細胞をリクルートする。さらにVEGFは、血管内皮細胞のVEGFR-2を介して強力な走化因子monocyte chemotactic protein (MCP)-1や接着分子intercellular adhesion molecule (ICAM)-1の発現誘導を促進するこ

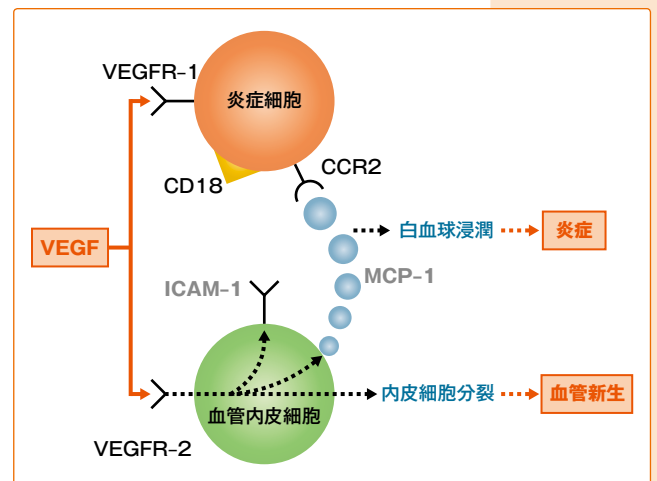


図1 VEGFによる炎症性血管新生

とで炎症細胞のリクルートや血管内皮への接着を促進する(図1)。このように、VEGFの炎症性サイトカインとしての生物活性は、VEGFがそもそも血管透過性因子(vascular permeability factor; VPF)として1983年に発見された経緯からも納得できるが、糖尿病網膜症でみ

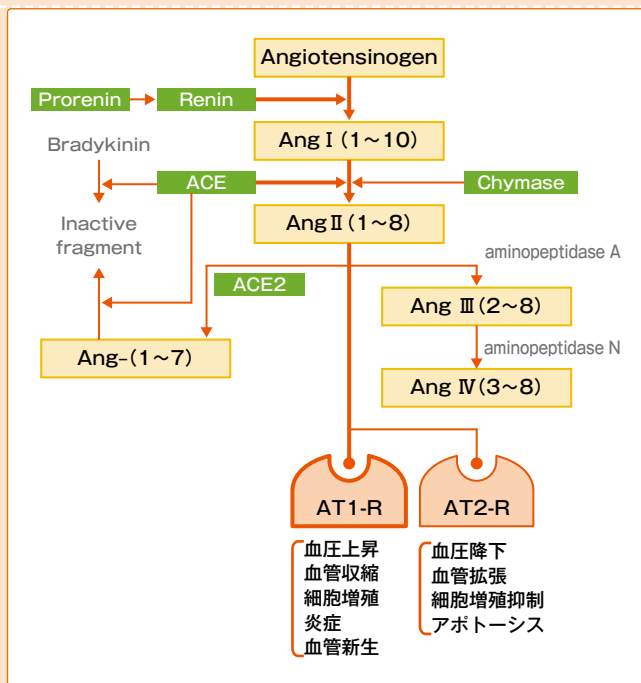


図2 レニン-アンジオテンシン系(RAS)

られる浮腫性・滲出性病変を説明する重要な性質なのである。したがって糖尿病網膜症は炎症性疾患と捉えられ、従来のレーザー網膜光凝固術や硝子体手術に加えて、網膜の浮腫による視力低下例に対してVEGF阻害薬や抗炎症ステロイド薬がオフラベルながら臨床応用されているのである。

さらに早期から積極的に行える安全かつ有効な治療戦略として、生活習慣病における臓器障害の鍵因子RAS(図2)への介入が考えられる。筆者らは網膜症動物モデルにおいてRAS活性化の下流でVEGFなど主要な炎症関連分子が誘導されることを明らかにしてきたが、実際に海外の大規模臨床試験の結果から、RAS抑制薬の網膜症への適応拡大は有望視されている。近年の細胞生物学的研究の進歩によりさまざまなサイトカインの網膜症病態への関与が示唆されているが、誌面の限られた本稿では、VEGFやRAS関連分子を中心に臨床応用に直結する分子病態に絞って解説したい。

網膜症の3大病態における分子細胞メカニズム

糖尿病網膜症の主な病態は浮腫・虚血・血管新生の3



図3 単純糖尿病網膜症
網膜浮腫の結果として沈着した脂質(硬性白斑)(→)を認める。

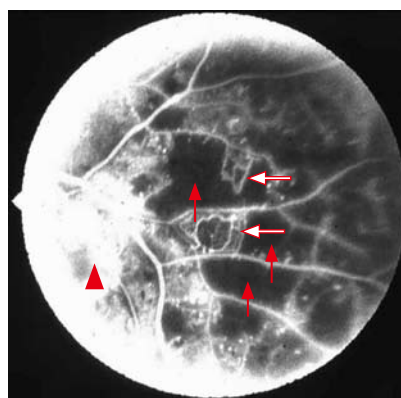


図4 増殖糖尿病網膜症(蛍光眼底所見)
網膜虚血の指標である無灌流域(→)、網膜内細小血管異常(⇔)、新生血管からの蛍光漏出(▲)を認める。

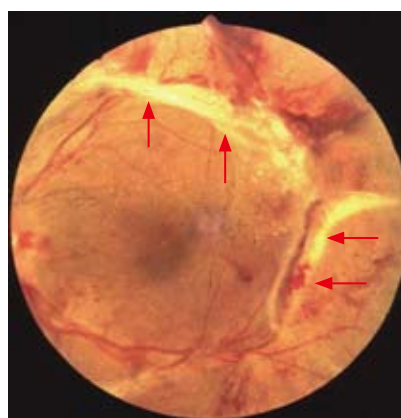


図5 増殖糖尿病網膜症
網膜上で増殖した線維血管組織(→)を認める。

つであり、すべてが血管障害に起因する。各病態は臨床病期の単純期・前増殖期・増殖期に対応しており(図3~図5)、浮腫・虚血・血管新生という順序で進行し、この順序が逆転することは臨床経験上ありえない。眼底所見ではまったく独立した3つの病態が、なぜ常に順を追って出現するのか? 規則正しい進行の順序は偶然の結果ではなく、必然的ななんらかのメカニズムが存在するはずである。また、これら3つの病態に対するもっと根本的な疑問がある。なぜ血漿成分が漏出するのか?