

特集 糖尿病網膜症の診断と治療

2 糖尿病網膜症と基礎研究

野田航介

北海道大学大学院 医学研究科 眼科学分野

近年の生活環境や食習慣の変化によって先進国における糖尿病の有病率は急速に増加しており、今後も高齢化の影響で罹病期間の長い糖尿病患者が増加すると予想されている。糖尿病網膜症の発症はその罹病期間に依存するため、今後は本症の予防的介入や新規治療の開発のために基礎研究による病態解明が重要視されている。

糖尿病網膜症は糖尿病によって生じる網膜細小血管障害を原因として発症し、その結果として網膜の正常構造が破壊され、視情報を受容および統合する神経組織としての機能が低下ないし喪失する疾患である。近年の研究は、単純期においては高血糖以外に酸化ストレスやlow-grade inflammationと称される慢性炎症が、前増殖期や増殖期においてはそれに加えて虚血性変化と血管新生が本症の病態メカニズムに関与していることを明らかにしてきた。本稿では、糖尿病網膜症に関連する基礎研究の成果について紹介したい。

はじめに

糖尿病の3大合併症である糖尿病網膜症（diabetic retinopathy；DR）の発症は、その罹病期間に依存することが以前より知られており¹⁾、本邦においても疫学的にそれが証明されている²⁾。一方、近年の生活環境や食習慣の変化によって先進国における糖尿病の有病率は急速に増加しており、今後も高齢化の影響で罹病期間の長い糖尿病患者が増加すると予想されている。したがって、今後DR患者が増加することは自明であり、その予防的介入や新規治療の開発のために本疾患に関する基礎研究もその重要性をさらに増すであろう。

本稿では、DRに関連する基礎研究によってもたらされた知見について紹介したい。

基礎研究によるDR病態の解明

DRは糖尿病によって生じる網膜細小血管障害を原因として発症し、その結果として網膜の正常構造が破壊され、視情報を受容および統合する神経組織としての機能が低下ないし喪失する疾患である。その病態は毛細血管壁の変化、血管閉塞に伴う虚血、そして代償性の血管新生という一連のダイナミックな変化を呈して進行する。臨床的な網膜症の病期分類は複数存在するが、前述の病態変化に沿って網膜症を3病期に分類したDavis分類³⁾が現在本邦の眼科臨床ではよく用いられている。単純期では毛細血管瘤、網膜出血、硬性・軟性白斑、網膜浮腫など網膜内での変化が主な病態である一方、増殖期では血管新生に伴う増殖組織の形成、硝子体出血、牽引性網膜剥離など病変の主座は網膜硝子体界面ならびに硝子体腔へと移動する。しかしながら、その根底にある基本病態は

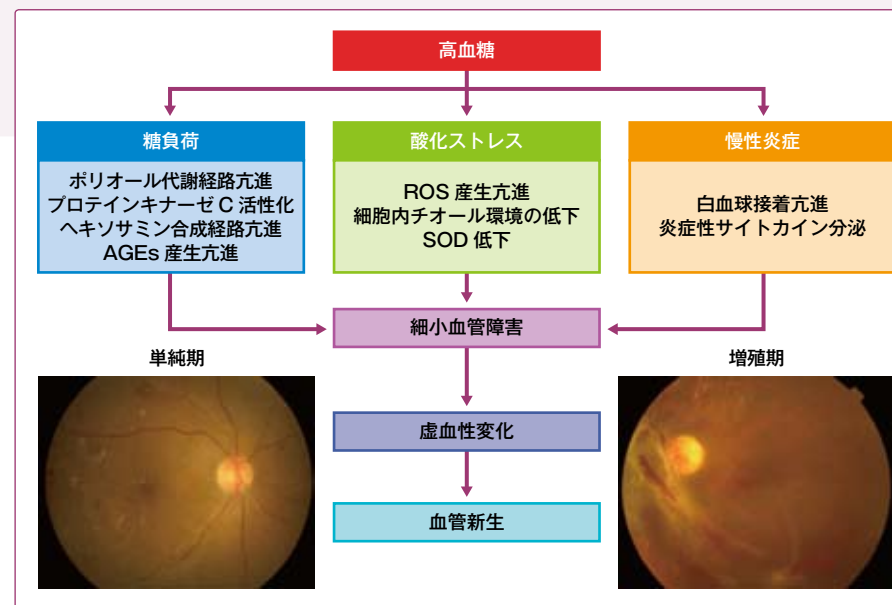


図1 糖尿病網膜症の病態メカニズム

高血糖による糖負荷のみならず、酸化ストレスや慢性炎症などがその病態基盤に関与していることが示唆されている。病期進行とともに毛細血管瘤、網膜出血、硬性白斑など網膜内病変が主体である単純期から、線維血管組織の形成、硝子体出血、牽引性網膜剥離など網膜硝子体界面ならびに硝子体腔を病変の主座とする増殖期へと移行する。

細小血管障害とそれに付随する病的血管新生である。これまでの基礎研究によって、前述の単純期には主に「高血糖」や「酸化ストレス」、low-grade inflammationと称される「慢性炎症」などがその病態基盤にあること、前増殖期や増殖期においてはそれに加えて「虚血性変化」と「血管新生」がその病態を惹起していることが明らかとなってきた(図1)。

① 高血糖

DRにおける網膜血管障害を惹起する直接的な因子は、慢性的な高血糖によって生じる糖負荷がそのひとつと考えられる。この糖負荷によって網膜細小血管を構成する細胞成分、すなわち血管内皮細胞およびペリサイトが障害されることが、DRの初期病態形成に寄与している。その直接的な機序としては、ポリオール代謝経路亢進、プロテインキナーゼC（PKC）の活性化、ヘキソサミン生合成経路亢進、終末糖化産物（advanced glycation end-products；AGEs）の蓄積などがこれまで明らかとされている。そのなかで、ポリオール代謝経路はグルコースをアルドース還元酵素によってソルビトールに変換し、最終的にフルクトースを代謝産物として生成する経路であるが⁴⁾、DR病態に関与することが知られている。ソルビトールは親水性の高い糖アルコールで細胞内にとどまる性質があり、血管内皮細胞などにおけるその蓄積は細胞内浸透圧を上昇させて細胞傷害を惹起する⁵⁾。また、フルクトースはフル

クトース-3-リン酸や3-デオキシグルコソンのAGEs前駆体となってAGEs産生の原因となる⁶⁾。さらに、アルドース還元酵素はグルコースをソルビトールに変換する際に補酵素NADPHを必要とするが、NADPHは酸化型グルタチオン（glutathione disulfide；GSSG）を還元型グルタチオン（glutathione；GSH）に変換する酵素反応においても利用されるため、ポリオール代謝経路亢進は結果として酸化ストレスを亢進させることでもDR病態を悪化させると考えられている。ポリオール代謝経路以外の他経路についても、たとえばPKCの活性化は酸化ストレスを亢進させること⁸⁾、ヘキソサミン生合成経路の亢進はAGEs産生につながること⁹⁾、そしてAGEsの蓄積は転写因子NF-kappaBの活性化を介して酸化ストレスを増加させること¹⁰⁾などが明らかとなっており、高血糖はこれらの経路を経て網膜細小血管を障害すると考えられている。

② 慢性炎症

以前は、前述の高血糖状態による網膜血管内皮細胞の直接的な障害こそがDR形成のメカニズムであると考えられていた。しかしながら、近年はその高血糖による直接的な内皮細胞障害に加えて、「DRの血管障害には、白血球浸潤などを伴う炎症性変化が関与している」ということが明らかとなってきている。もちろん、古典的な炎症の