

学位論文審査の要旨

糖尿病網膜症では、網膜血管障害に先行して網膜神経障害が生じている可能性が示唆される。したがって、糖尿病網膜症の根本的な治療法を確立するためには、糖尿病網膜症による網膜神経障害の発症機構を明らかにすること、及び網膜神経細胞を保護するための治療標的を同定することが重要であると考えられる。申請者は **apelin** 受容体 (APJ) を、血漿中での安定性が高く脂溶性の高い APJ アゴニスト **ML233** で刺激することが、糖尿病網膜症で生じる網膜神経障害を抑制することを明らかにし、**apelin**-APJ システムが糖尿病網膜症の新たな治療標的となる可能性について研究し、学位論文作成に至った。以下に本学位論文の審査結果を示す。

申請者は、**NMDA** (10 nmol) の硝子体内投与 24 時間後の網膜で認められる網膜神経節細胞由来の活動電位 **scotopic threshold response (STR)** の低下が、**ML233** (5 mg/kg) の腹腔内投与や経口投与により有意に抑制され、また、この **ML233** の効果が APJ アンタゴニスト **ML221** (5 mg/kg) の前投与によって抑制されることを明らかにした。また、**NMDA** 硝子体内投与 24 時間後に認められる網膜神経節細胞及びアマクリン細胞の減少、さらにアポトーシスの指標の一つである **spectrin αII** の分解が、**ML233** の腹腔内投与により抑制されることを見だし、さらに **ML233** の腹腔内投与が網膜のアポトーシスシグナル抑制因子 **Akt** を活性化させることを明らかにした。

次いで申請者は、生後 5 週目に 500 mg/dL 以上の高い血糖値を示す **Akita** マウスに高脂肪食を与えると、高脂肪食を 3 週間負荷後から網膜電図における **STR**、視細胞由来の **a-wave** 及び双極細胞とミュラー細胞由来の **b-wave** の有意な低下が認められること、さらに高脂肪食負荷 4 週後の **Akita** マウスの網膜切片では、網膜神経節細胞、錐体細胞及び双極細胞の細胞数の有意な減少が認められることを確認した。これらの網膜神経傷害は、高脂肪食負荷開始日から隔日週 3 回の **ML233** 腹腔内投与によりほぼ完全に抑制され、また、この **ML233** の効果は APJ アンタゴニスト **ML221** の投与によって抑制されることを実証した。

さらに申請者は、**APJ** が網膜神経節細胞及び双極細胞等の介在神経

が存在する内顆粒層の細胞や視細胞の細胞体が存在する外顆粒層の細胞に発現すること及び apelin が内顆粒層の内側に存在する細胞に発現することを明らかにした。さらに、高脂肪食を 4 週間負荷した Akita マウスの網膜では、内顆粒層における apelin 陽性細胞数が有意に減少し、さらに、Akita マウスと apelin 欠損 (KO) マウスを交配して作製した apelin-KO Akita (KO-Akita) マウスに高脂肪食を与えると、高脂肪食負荷 2 週目から網膜神経傷害が認められることを見いだした。

以上、本研究において APJ アゴニストである ML233 を全身投与することにより、NMDA 硝子体内投与により誘発される、または高脂肪食を負荷した Akita マウスで生じる網膜神経障害が、それぞれ抑制されることを明らかにした。この ML233 による網膜神経保護効果は、経口投与によっても示された。さらに、高脂肪食を負荷した Akita マウスで生じる網膜神経障害が apelin 欠損により増悪したことから、糖尿病網膜症における網膜神経障害の発症及び進展に内因性 apelin が関与する可能性を示唆した。現在、糖尿病網膜症の治療に用いられているレーザー光凝固術や血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor: VEGF) 阻害薬の硝子体内注射は、いずれも病態後期に生じる網膜虚血や黄斑浮腫に対して優れた効果を示すものの、侵襲性が高い治療法であり、失われた神経細胞を元に戻す治療法ではない。本研究で得られた結果から、APJ アゴニストは、低侵襲な投与経路を介して網膜神経細胞を保護し、糖尿病網膜症の病態進行を初期段階で阻止する新たな治療薬として期待される。

今後、本研究成果が apelin-APJ システムを標的とした新たな糖尿病網膜症治療法の開発に役立てられることが期待される。

以上の観点から、本論文は博士 (薬学) の学位論文としてふさわしいものであると判断された。