

3. 受賞者講演抄録

第1回学術奨励賞（福田賞）受賞者

渡部 大介（米国オクラホマ大・医学部生化学、分子生物学／京都大・眼科）

●講演要旨（日本糖尿病眼学会学術奨励賞「福田賞」）

Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy

渡部 大介

米国オクラホマ大・医学部生化学、分子生物学／京都大大学院・医学研究科眼科学

目的：増殖糖尿病網膜症（PDR）でみられる網膜血管新生は患者を失明に至らせる重要な病態である。主要な網膜血管新生因子として、血管内皮増殖因子（VEGF）がよく知られているが、VEGFを阻害するだけでは完全に網膜血管新生を抑制することができず、網膜血管新生には他の因子も関与していることが考えられる。一方、エリスロポエチンは、造血作用以外に神経細胞保護、腫瘍形成、血管新生など多様な作用を持つ多機能分子である。今回我々はエリスロポエチンの血管新生作用に着目して、PDRにおけるエリスロポエチンの役割について検討した。

対象と方法：PDR患者73例73眼およびコントロールとして非糖尿病（NDM）患者71例71眼を対象とした。NDM患者は、特発性黄斑円孔、裂孔原性網膜剝離、特発性黄斑上膜、炎症性疾患などであった。硝子体手術時に患者の硝子体液を採取し、硝子体中エリスロポエチンおよびVEGF濃度をRIA法およびELISA法で測定した。PDR患者硝子体中エリスロポエチンの生理活性を培養ウシ網膜血管内皮細胞および可溶性エリスロポエチン受容体を用いた細胞増殖実験により *in vitro* で検討した。*In vivo* においては、虚血性網膜血管新生マウスモデルにおいて、エリスロポエチンの遺伝子発現をreal-time PCRを用いて検討した。さらに可溶性エリスロポエチン受容体をマウス硝子体に注入し、血管新生抑制効果を検討した。

結果：硝子体液中エリスロポエチン濃度はPDR患者において、NDM患者に比べ優位に高かった（中央値464.0 vs. 36.5 mIU/ml, $p < 0.001$ ）。硝子体液中のVEGF濃度はPDR患者において、NDM患者に比べ優位に高かった（中央値345.0 vs. 3.9 pg/ml, $p < 0.001$ ）。血漿中エリスロポエチン濃度はPDR患者、NDM患者ともに上昇は見られず、硝子体中エリスロポエチン濃度との相関もなかった。ロジスティック回帰分析では、エリスロポエチンがVEGFとは独立して、かつVEGFよりも強くPDRに関連していた。マウス虚血網膜ではエリスロポエチン mRNA の発現が増強していた。可溶性エリスロポエチン受容体によりエリスロポエチンを阻害すると、*in vitro* および *in vivo* での網膜血管新生が抑制され、その抑制効果はVEGFを阻害した時とほぼ同等であり、かつ相乗的であった。

結論：エリスロポエチンは眼局所で産生され、網膜血管新生作用を有し、PDRにおける虚血性網膜血管新生にVEGFとは独立して関与している可能性が示された。