

増殖糖尿病網膜症の病態形成における結合組織増殖因子（CTGF）の役割

喜多 岳志

九州大・眼科

増殖糖尿病網膜症において、網膜硝子体界面に形成される線維増殖膜の形成ならびにその瘢痕収縮は牽引性網膜剝離を引き起こし、重篤な視力障害の直接的な原因となる。結合組織増殖因子（Connective Tissue Growth Factor：CTGF）は、形質転換増殖因子（Transforming Growth Factor- β ：TGF- β ）により強く誘導されるサイトカインで、細胞外マトリックスの産生を介して組織の線維化に深く関与することが知られており、肝硬変、肺線維症や強皮症などといった線維化を伴う疾患においてその病態形成への関与が指摘されている。しかしながら、眼科領域、特に増殖糖尿病網膜症においては、増殖膜においてその発現が確認されているものの、その発現細胞や作用については不明な点が多い。

我々はこれまでにCTGFの硝子体中濃度が増殖糖尿病網膜症をはじめとした眼内増殖性疾患において上昇しており、さらに硝子体細胞、網膜色素上皮細胞、網膜血管内皮細胞、グリア細胞といった網膜硝子体を構成する種々の細胞がCTGFを産生していることを明らかにした。このことから、これらの細胞が産生するCTGFが相互に作用し、増殖糖尿病網膜症の病態形成に関与していることが推測されるが、これらの細胞に対する作用およびそのメカニズムは未だに明らかとなっていない。そこで本研究ではさらに、ウシ眼球より分離培養した硝子体細胞、網膜色素上皮細胞、網膜血管内皮細胞を用い、さらに硝子体手術で採取した硝子体液を用いて、増殖膜形成・瘢痕収縮、血管新生といった眼内増殖性疾患の主要な病態に関わるCTGFの分子レベルでの機能的役割を明らかにした。

CTGFは、増殖膜を構成する細胞である硝子体細胞や網膜色素上皮細胞に対し増殖促進作用を有し、これらの細胞による細胞外マトリックス産生を亢進させた。一方、CTGFはこれらの細胞を包埋したコラーゲンゲルの収縮（瘢痕収縮モデル）には明らかな影響を示さなかった。これらのことからCTGFは増殖膜の形成そのものには関与するものの、その瘢痕収縮には関与しないと考えられた。

さらに、CTGFは網膜血管内皮細胞に対しては増殖、遊走、管腔形成のいずれの促進作用も示さず、血管新生への直接的な関与はないものと考えられた。しかしながら、CTGFは硝子体細胞と網膜色素上皮細胞による血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor：VEGF）の発現を亢進させたことから、VEGFを介した間接的な血管新生促進作用を持ちうると考えられた。それでも、増殖糖尿病網膜症患者の硝子体液中のCTGFとVEGFの濃度は有意な相関を示さなかったことから、この間接的な血管新生促進作用の病態形成への関与は強くはないと考えられた。

本講演では増殖膜の瘢痕収縮を阻害する薬物治療の可能性についても言及したい。