

Title	Production and Activation of Matrix Metalloproteinase-2 in Proliferative Diabetic Retinopathy.
Sub Title	増殖糖尿病網膜症におけるマトリックスメタロプロテアーゼー2の産生および活性化
Author	野田, 航介(Noda, Kosuke)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.1 (2004. 3) ,p.13-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040302-0013

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Production and Activation of Matrix Metalloproteinase-2 in Proliferative Diabetic Retinopathy.

(増殖糖尿病網膜症におけるマトリックスメタロプロテアーゼ 2 の産生および活性化)

野 田 航 介

内容の要旨

【目的】増殖糖尿病網膜症 (Proliferative diabetic retinopathy: PDR) で増加するマトリックスメタロプロテアーゼ (Matrix metalloproteinases: MMPs) の同定とその活性化についての検討。

【対象と方法】PDR患者24例 (PDR群) から手術時に採取された硝子体液と線維性血管組織を実験試料とした。対照群として、非PDR患者13例 (非PDR群) から採取された硝子体液を用いた。まず、各群の硝子体液中におけるMMP-1, 2, 3, 7, 8, 9, 13濃度をSandwich enzyme immunoassay (EIA) で測定し、PDRの硝子体液中で増加するMMPsの同定を試みた。次に、硝子体液中における潜在型MMP-2, 9の活性化率をGelatin zymographyで検出し、2群で比較した。PDR群から採取された線維性血管組織を用いた実験では、まず同組織における潜在型MMP-2, 9の活性化率を検討し、硝子体液のそれと比較した。そして、MMP-2, 9の活性化に関わる分子membrane type(MT)-1-MMP, tissue inhibitors of metalloproteinases(TIMP)-2の局在性を免疫染色法で検討した。また、reverse transcription-polymerase chain reaction法を用いて線維性血管組織 (8例) におけるMT1-MMPのmRNA発現を調べた。

【結果】EIAで検討した7種のMMPsの中で、PDR群におけるMMP-2, 9の硝子体液中濃度は対照群に比べて有意に増加していた。しかしながら、その活性化率は2群において統計学的有意差を認めなかった。

一方、PDR群から採取された線維性血管組織における潜在型MMP-2, 9の活性化率は、同群の硝子体液中におけるそれに比べて著しく高値を示していた。MMP-2の活性化分子であるMT1-MMP、両者の結合蛋白として作用するTIMP-2は、線維性血管組織においてMMP-2と同様に血管内皮細胞とグリア細胞にその局在性が認められた。また、線維性血管組織におけるMT1-MMPのmRNA発現は、8例中7例 (87.5%) で認められた。

【結論】PDRの硝子体内においてMMP-2, 9が増加していることが示された。その中でもMMP-2は線維性血管組織において高率に活性化を受けており、その活性化はMT1-MMPとTIMP-2との相互作用を通じて、血管内皮細胞やグリア細胞においておこなわれていると考えられた。これらの結果は、従来報告されてきたMMP-9のみならず、MMP-2とその活性化分子MT1-MMPが、線維性血管組織の形成に際して重要と考えられる網膜基底膜構造 (内境界膜) の分解に関与していることを示唆していた。

論文審査の要旨

我が国において現在年間4000人が糖尿病網膜症 (Proliferative diabetic retinopathy: PDR) で失明している。本研究はPDRのメカニズムの一部を明らかにすることを目的としておこなわれた。実験方法としてPDR患者24名から手術時に採取された硝子体液と線維性血管組織を材料とし、対照群として非PDR患者13例から採取した硝子体液を用いた。両群の硝子体液中における各種MMPの濃度を測定し、PDRで増加するMMPsの同定を試みた。次に硝子体液中における潜在型MMP-2, 9の活性化率を調べた。線維性血管組織を用いた実験では潜在型MMP-2, 9の活性化率を検討し、硝子体のそれと比較した。そしてMMP-2の活性化分子MT1-MMPのmRNA発現を線維性血管組織で調べた。結論としてPDRの硝子体においてはMMP-2, 9が増加していることが示された。その中でもMMP-2は線維性血管組織において高率に活性化を受けており、その活性化はMT1-MMPとTIMP-2との相互作用を通じて、血管内皮細胞やグリア細胞において行われていると考えられた。これらの結果は、従来報告されてきたMMP-9のみならずMMP-2とその活性化分子MT1-MMPが、線維性血管組織の形成に際して重要と考えられる網膜基底膜構造 (内境界膜) の分解に関与していることを示唆していた。

審査に当たり、PDRの新生血管の発生機転として今回の実験結果以外に硝子体内の血管新生抑制機構が破壊あるいは抑制される結果起こる可能性に関して議論がなされた。またPDRの病態とMMPsの発現に関連することを示唆する知見はあるのかという質問に対して、現在施行中の家兎網膜グリア細胞を用いた実験では、糖尿病において網膜に生じる低酸素条件がMMPの誘導に関連することがあるとの回答がなされた。つぎに、線維性血管組織における血管新生とMMPの免疫染色の結果について検討とその関連性につき質問があった。これに対しては検討は行ったが関連性はなかったと回答があった。その他、免疫染色の結果判定の基準についてのコメントがあった。また従来PDRとの関連がいわれてきたMMP-9はむしろ染色性が乏しいがこの理由につき質問があった。これに対しては元来、免疫染色自体が実験に使用する抗体の性質や染色条件に左右される定量性にやや乏しい実験であるため、MMP-9の関連が乏しいという結論を導くことは無理であり、MMP-9とともにMMP-2も本疾患の病態形成に関連しているというのが、本論文の主旨であると回答があった。最後に、HbA1c以外の臨床経過とMMPの関連について、質問があった。これに対してはHbA1cの値は術前の値であり人為的修飾が加わっており、本来の病態評価に役立つ検査資料か否かは判断できないとの回答があった。本研究では糖尿病網膜症においてMMP-9のみならずMMP-2とその活性化分子MT1-MMPが線維性血管組織の形成において重要な役割を果たすことを明らかにした点、眼科学上価値のある論文と評価された。

論文審査担当者 主査 眼科学 小口 芳久
内科学 猿田 享男 病理学 坂元 亨宇
医化学 末松 誠
学力確認担当者: 北島 政樹、猿田 享男
審査委員長: 猿田 享男

試問日: 平成15年10月6日