

第 112 回 日本眼科学会総会 宿題報告 II

生活習慣病と眼

生活習慣病と抗加齢眼科学

レニン-アンジオテンシン系と炎症制御による網脈絡膜病態の是正

石田 晋

慶應義塾大学医学部稲井田記念抗加齢眼科学講座
慶應義塾大学総合医科学研究センター網膜細胞生物学研究室

共同研究者

永井 紀博, 里深 信吾, 永井香奈子, 栗原 俊英, 厚東 隆志
持丸 博史, 久保田俊介, 野田 航介, 小沢 洋子, 坪田 一男
(慶應義塾大学医学部眼科学教室)

市原 淳弘, 伊藤 裕 (慶應義塾大学医学部内科学教室腎臓内分泌代謝科)

岡野 栄之 (慶應義塾大学医学部生理学教室)

須田 年生 (慶應義塾大学医学部発生分化生物学教室)

河上 裕 (慶應義塾大学医学部先端医科学研究センター細胞情報部門)

梅澤 一夫 (慶應義塾大学理工学部応用化学科)

尾池 雄一 (熊本大学大学院医学薬学研究部分子遺伝学分野)

深水 昭吉 (筑波大学先端学際領域研究センター)

大神 一浩, 大野 重昭 (北海道大学大学院医学研究科眼科学分野)

要 約

生活習慣病では、内臓肥満から長期の経過にわたって全身に血管症が起り、脳・心・腎・眼などの主要臓器の障害により寿命が短縮する。生活習慣病により老化が加速する進行過程では、最上流の内臓肥満から最下流の臓器障害まで複数の病態に循環・組織レニン-アンジオテンシン系(RAS)が関与することが分かってきた。失明原因として重要な糖尿病網膜症や加齢黄斑変性は、生活習慣病が進行の危険因子であり、それぞれ網膜・脈絡膜血管新生を合併する血管症である。

まず我々は、糖尿病網膜症や脈絡膜血管新生では、組織 RAS が活性化することによりアンジオテンシン 1 型受容体(AT1-R)シグナルを介して vascular endothelial growth factor(VEGF), intercellular adhesion molecule(ICAM)-1, monocyte chemotactic protein(MCP)-1 などの炎症関連分子が血管病態に関与することを見出した。また、糖尿病網膜症において神経機能が低下するメカニズムとして、AT1-R シグナルによりシナプス機能蛋白質の分解が亢進することを示した。さらに

我々は、レニンの単なる不活性型前駆体と信じられていたプロレニンの受容体((プロ)レニン受容体)が眼に存在することを示した。(プロ)レニン受容体はプロレニンと結合すると細胞内シグナルと組織 RAS を同時に活性化させ、この新しい病態システムは受容体随伴プロレニン系(RAPS)と呼ばれる。我々は、脈絡膜血管新生が RAPS の制御を受けており、特に VEGF と MCP-1 が(プロ)レニン受容体シグナルと AT1-R シグナルによって二重に調節されることを発見した。

次に、RAS の下流で制御される炎症関連分子群と網脈絡膜病態が、自然界の食物成分により是正される可能性について報告した。緑黄色野菜に豊富なルテイン、魚油由来の ω -3 不飽和脂肪酸エイコサペンタエン酸、サケやエビの赤色成分アスタキサンチンを用いて網脈絡膜病態への影響を検討した。これらの機能性食品因子は、VEGF, ICAM-1, MCP-1 などの炎症関連分子の発現抑制を介して抗血管新生作用や抗炎症作用を発揮することが明らかとなった。

別刷請求先：160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部稲井田記念抗加齢眼科学講座 石田 晋

(平成 20 年 12 月 9 日受付, 平成 21 年 1 月 19 日改訂受理) E-mail: ishidasu@sc.itc.keio.ac.jp

Reprint requests to: Susumu Ishida, M.D., Ph.D. Inaida Endowed Department of Anti-Aging Ophthalmology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

(Received December 9, 2008 and accepted in revised form January 19, 2009)

生活習慣病を背景因子とする眼科疾患、加齢黄斑変性と糖尿病網膜症に対する予防医学は、近年ますます重要視されている。本総説では、抗加齢眼科学的アプローチとして RAS 抑制薬や機能性食品因子による早期介入の妥当性について生物学的根拠を示した。(日眼会誌 113 :

403—423, 2009)

キーワード：糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、レニン-アンジオテンシン系 (RAS)、受容体随伴プロレニン系 (RAPS)、機能性食品因子

A Review

Lifestyle-related Diseases and Anti-aging Ophthalmology : Suppression of Retinal and Choroidal Pathologies by Inhibiting Renin-Angiotensin System and Inflammation

Susumu Ishida

*Inaida Endowed Department of Anti-Aging Ophthalmology, Laboratory of Retinal Cell Biology,
Center for Integrated Medical Research, Keio University School of Medicine*

Abstract

Lifestyle-related diseases cause macro-and micro-angiopathies in the major organs including the brain, heart, kidney, and eye, and as a result, shorten the lifespan. The renin-angiotensin system (RAS) has recently been shown to contribute to the processes of accelerated aging caused by lifestyle-related diseases from visceral obesity in the early stage to late-onset organ damage. Vision-threatening diabetic retinopathy and age-related macular degeneration (AMD), associated with lifestyle-related diseases as risk factors for progression, develop retinal and choroidal neovascularization (CNV), respectively, in their advanced stages.

We have found that tissue RAS is activated in the pathogenesis of diabetic retinopathy and CNV, leading to angiotensin type I receptor (ATI-R)-mediated expression of inflammation-related molecules including vascular endothelial growth factor (VEGF), intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, and monocyte chemotactic protein (MCP)-1. Neuronal dysfunction in diabetic retinopathy is also shown to result from ATI-R-mediated degradation of synaptic proteins. Moreover, we revealed for the first time that the receptor for prorenin [(pro) renin receptor] is expressed in the eye, although prorenin was until recently believed to be just an inactive precursor of renin. Prorenin binds to the receptor that causes dual activation of its intracellular signaling and tissue RAS, and this pathogenic mechanism is termed 'receptor-associated prorenin system (RAPS)'. We have demonstrated the contribution of RAPS to the

pathogenesis of CNV and dual regulation of VEGF and MCP-1 by signal transduction via (pro) renin receptor and ATI-R.

Next, we report the potential validity of food factor supplements as a therapeutic strategy for preventing the retinal and choroidal pathologies driven by RAS-induced inflammatory and angiogenic molecules. Functional food factors examined include lutein in yellow-green vegetables, the ω -3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid purified from fish oil, and red pigment astaxanthin from salmon and shrimp. We recently revealed that these food factors prevent intraocular angiogenesis and inflammation by inhibiting the expression of inflammatory molecules including VEGF, ICAM-1, and MCP-1.

Preventive medicine for AMD and diabetic retinopathy, both of which have lifestyle-related diseases as a systemic background, has attracted growing attention. In the present review, we provide biological evidence for RAS inhibition and food factor supplementation in the early intervention for retinal and choroidal pathologies as an 'anti-aging ophthalmology' approach.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 113 : 403—423, 2009)

Key words : Diabetic retinopathy, Age-related macular degeneration, Renin-angiotensin system (RAS), Receptor-associated prorenin system (RAPS), Functional food factor

I 緒 言

昨今メタボリックシンドロームという言葉が広く認知されるようになり、健康や長寿に対する関心の高さがうかがえる。この疾患単位の重要性については、生活習慣の乱れに基づく内臓肥満やインスリン抵抗性をもとに高血圧・耐糖能異常・脂血症などが同一個体に重積し(メタボリックシンドローム)、最終的に脳・心・腎・眼などの主要臓器の血管障害のために死[または著しい quality of life(QOL)低下]に至るという一連の過程からも理解される。このように生活習慣病に伴う代謝異常により老化のプロセスが加速される過程を「メタボエイジング」と呼ぶ。眼科領域において、生活習慣病が大きな問題となる代表的な疾患としては、糖尿病網膜症と加齢黄斑変性の2つが考えられる。これらは我が国における主要な失明原因疾患であり、眼内血管新生という共通の終末病態を有する。

眼内血管新生は難治病態であり、その病態解明は失明患者の撲滅のために急務であった。近年の細胞生物学的研究の進歩により、眼内血管新生の責任分子は血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)であることが解明された¹⁾。血管内皮細胞には、VEGF 受容体 VEGFR-1, VEGFR-2 が発現しており、血管内皮細胞の分裂を担うシグナルは VEGFR-1 ではなく VEGFR-2 を介する²⁾。VEGFR-1 はマクロファージ系の炎症細胞にも発現しており、VEGF は白血球走化因子として機能し炎症細胞をリクルートする。さらに

VEGF は、血管内皮細胞の VEGFR-2 を介して強力な走化因子 monocyte chemotactic protein (MCP)-1 や接着分子 intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 の発現誘導を促進することで炎症細胞のリクルートや血管内皮への接着を促進する(図 1)。このように、VEGF の炎症性サイトカインとしての生物活性は、VEGF がそもそも血管透過性因子(vascular permeability factor : VPF)として発見された³⁾経緯からも納得できるが、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性でみられる浮腫性・滲出性病変を説明しうる重要な性質なのである。したがって、最近では糖尿病網膜症や加齢黄斑変性は、炎症性疾患と捉えられるようになってきている。

肥満や動脈硬化など生活習慣病の病態には炎症が関与しており⁴⁾⁵⁾、その発症と進行にはレニン-アンジオテンシン系(RAS)の活性化を伴うことが近年明らかとなってきた⁶⁾⁷⁾。RAS は、アンジオテンシノーゲンがレニンによりアンジオテンシン(Ang) I となり、さらにアンジオテンシン変換酵素(ACE)により Ang II に変換されて、最終活性ペプチドであるこの Ang II が 1 型受容体(AT1-R)と 2 型受容体(AT2-R)という 2 つの Ang II 受容体に作用する循環ホルモンシステムである(図 2)。RAS は、生物が海から陸へと進化する過程で塩分と水を細胞外液として体内に保持するために発達したと考えられている。しかし、もともと臓器局所では、細胞の分化と増殖、炎症、線維化など組織の修復やホメオスタシスの維持など生理的な役割を担ってきたと考えられる。前者は循環 RAS、後者は組織 RAS と呼ばれる(図 3)。

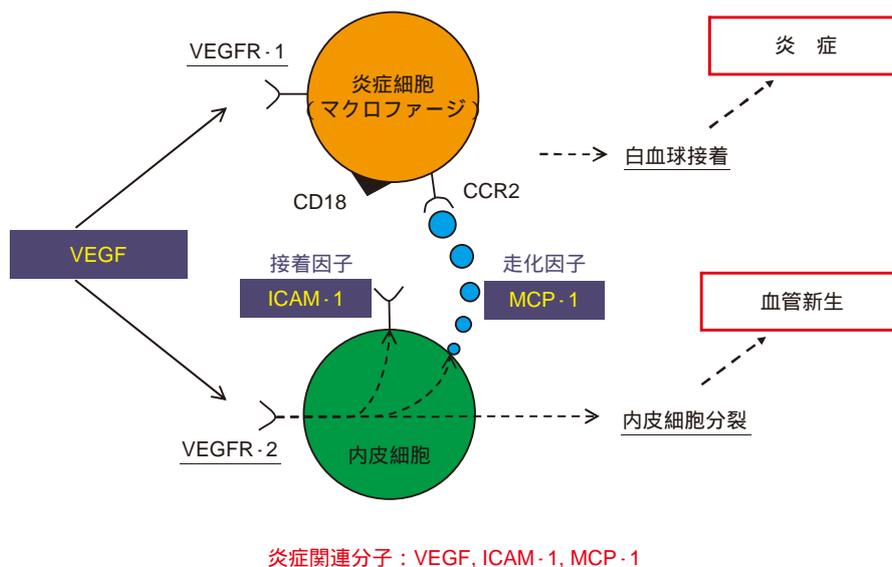


図 1 血管内皮増殖因子(VEGF)による血管病態の細胞・分子メカニズム。

VEGF は血管内皮細胞の分裂を引き起こすだけでなく、VEGF 受容体(VEGFR)-2 を介して monocyte chemotactic protein(MCP)-1 や intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 の発現を誘導し、炎症細胞のリクルートや血管内皮への接着を促進する。さらに、マクロファージ系炎症細胞には VEGFR-1 が発現しているため、VEGF は VEGFR-1 を介して炎症細胞の走化因子として作用する。したがって、VEGF による血管病態には、炎症と血管新生がある。

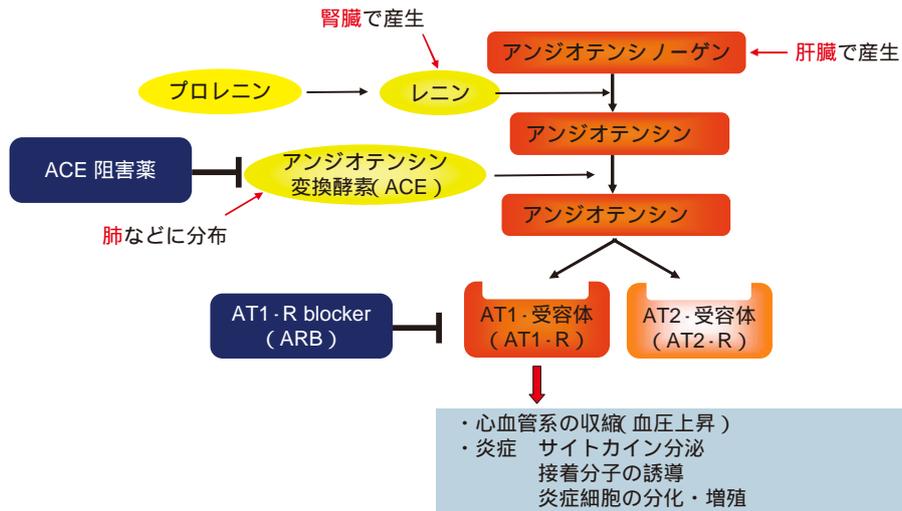


図 2 レニン-アンジオテンシン系(RAS).

肝臓で作られたアンジオテンシノーゲンは腎臓のレニンや肺などのアンジオテンシン変換酵素(ACE)などの酵素によってアンジオテンシンIIになり、血管平滑筋のアンジオテンシン1型受容体(AT1-R)を介して血圧が上昇する。この循環ホルモンシステムをRASという。RASは重要な血圧調節系であるため、ACE阻害薬やAT1-R拮抗薬などのRAS抑制薬は代表的な高血圧の治療薬である。しかし最近、AT1-Rのシグナルは、血圧上昇に関与するだけでなく、炎症病態を形成することが分かってきた。

	循環RAS	組織RAS
RAS分子と産生部位	肝 アンジオテンシノーゲン 腎 レニン ACE 肺などの血管内皮 AT1-R	RAS分子が臓器局所に発現し、各組織においてアンジオテンシンが産生 網膜でも血管内皮細胞、müller細胞、神経細胞にRAS分子が存在
作用	・血管平滑筋：血管収縮 ・副腎：アルドステロン分泌 遠位尿管からNa ⁺ 再吸収 塩分・体液保持 血圧上昇	生活習慣病による腎・心など臓器障害で亢進 ・炎症 ・細胞増殖 組織リモデリング

図 3 循環レニン-アンジオテンシン系(RAS)と組織RAS.

生体には同じRAS分子群を利用しながらも、及ぼす作用がまったく異なる2つのシステム、循環RASと組織RASがある。眼という臓器局所にもRAS分子の産生細胞があり、組織RASが成立している。循環RASでは、腎臓由来のレニンにより循環血中にアンジオテンシンIIが供給され、主に全身の血圧のコントロールに関与する。一方、組織RASでは、腎臓、心臓などの臓器局所でアンジオテンシンIIが産生され、腎糸球体硬化症、心肥大といった局所のリモデリングや臓器障害に関与する。

飢餓の時代に塩分保持など生命維持に必須の役割を担ってきたRASは、皮肉なことに飽食の現代ではメタボエイジングを進行させる病態因子として働いている。肥満、高血圧、動脈硬化、さらには糖尿病における臓器障害などRASの関与は多岐にわたる。実際に臨床現場で

は、RAS抑制薬は高血圧治療としてだけでなく、糖尿病腎症など臓器保護の目的でも使用されるようになっていく。

最近、メタボリックシンドロームの病因、病態の連鎖および合併症を一連の流れとしてとらえる「メタボリッ

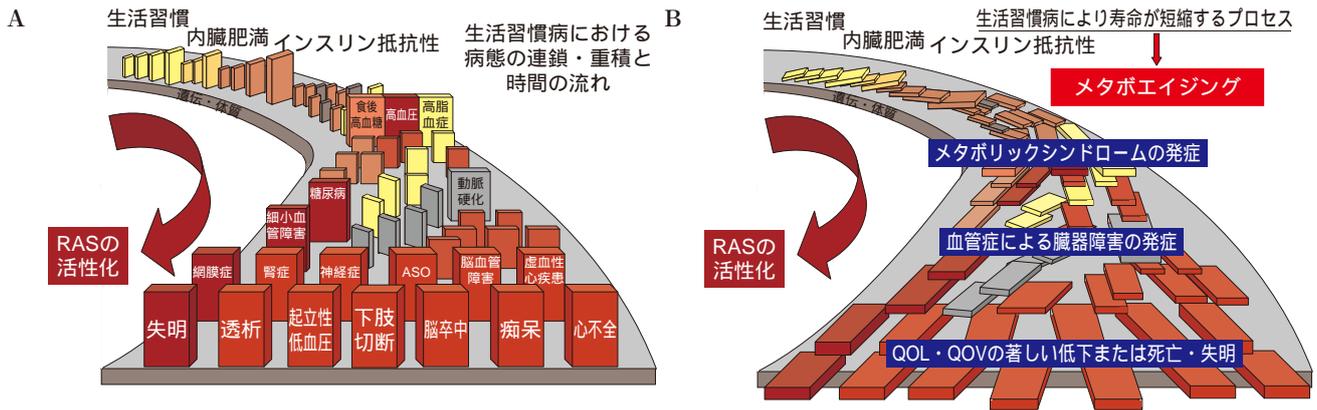


図 4 メタボリックドミノ。

A：メタボリックシンドロームの病因，病態の連鎖および合併症を一連の流れとしてとらえる考え方．生活習慣の乱れからドミノ倒しのように内臓肥満から数々の臓器障害へと連鎖・重積する経過がイメージできる．このメタボリックドミノにおいて，最上流に位置する肥満から最下流の心血管イベント，血管合併症の発症に至るまで，そのすべての段階でレニン-アンジオテンシン系(RAS)が連続的に関与しており，さらにその関与の程度はメタボリックドミノの下流になるほど大きい．

B：ドミノが総崩れになると，心不全，痴呆，脳卒中，下肢切断，腎透析，失明などにより，QOL(quality of life)，QOV(quality of vision)の著しい低下または死亡が待っている．このように生活習慣病により寿命が短縮するプロセスをメタボエイジングという．

クドミノ[®](図 4 A)という考え方が提唱され，メタボエイジングの進行過程をより分かりやすく理解できるようになった．メタボリックドミノでは，最上流に生活習慣の乱れが存在し，その乱れがドミノ倒しの駒を倒す引き金となって肥満やインスリン抵抗性などの共通の基礎病態を惹起する．その結果として高血圧，高脂血症，食後高血糖などがほぼ同じ時期に生じてくる．この段階がメタボリックシンドロームである．全身では，メタボリックシンドロームが発症した時点から動脈硬化が進行して，虚血性心疾患，脳血管障害，下肢閉塞性動脈硬化症などの大血管障害を合併する．さらに，糖尿病を発症して高血糖が持続すると，細小血管障害が進行して腎症・網膜症・神経障害を合併する．眼では網膜症(微小血管瘤，網膜出血，軟性白斑など)，細動脈狭細化，動静脈交叉現象，網膜静脈拡張などの網膜血管の異常所見が有意にみられるようになり，しかもメタボリックシンドロームの構成要素の該当項目数が多いほどいずれの異常所見も合併率が上昇することが Atherosclerosis Risk In Communities(ARIC)study⁹⁾で報告されている．最後にドミノが総崩れになると，心不全，痴呆，脳卒中，下肢切断，腎透析や失明に至る(図 4B)．このメタボリックドミノにおいて，最上流に位置する肥満から最下流の血管合併症による臓器障害に至るまで，すべての段階で RAS が連続的に関与しており，さらにその関与の程度はメタボリックドミノの下流の病態になればなるほど大きいことが近年明らかになっている⁸⁾．

II RAS による網脈絡膜病態の制御機構

先進国の失明原因として重要な糖尿病網膜症と加齢黄

斑変性はともに高血圧，動脈硬化などの生活習慣病が進行の危険因子とみなされており，「眼のメタボエイジング」と捉えることができる．前述のとおり，これらの眼疾患における共通の終末病態である血管新生は VEGF によって促進されることが解明され，抗 VEGF 療法の導入は一定の成功を収めている．しかし，これらの疾患にはまず VEGF 発現を誘導する炎症病態が先行し，多彩な分子が複数のステップで関与することも分かっている．VEGF という病態下流の単一分子を阻害する治療戦略には限界も見えてきており，より上流のプロセスを早期に抑制する戦略が次世代の治療として望ましいと考えられる．そこで，メタボエイジングの鍵因子である RAS の制御により網脈絡膜病態が改善することを報告する．すなわち，眼局所には組織 RAS の活性化メカニズムが確かに存在し，RAS の下流において VEGF や炎症性サイトカイン，白血球走化因子・接着分子の発現亢進による炎症機序を介して網脈絡膜病態が形成されることを明らかにした．

1. RAS の糖尿病網膜(血管炎症)への関与

近年の細胞生物学的研究の結果，網膜における浮腫，血管新生などの病態形成は白血球接着などの炎症メカニズムによって促進されることが明らかになり，糖尿病網膜症は炎症性疾患と理解されるようになった^{10)~12)}．糖尿病では網膜血管への白血球接着が早期から亢進しており，白血球接着は網膜血管の透過性亢進¹²⁾や病理的網膜血管新生¹¹⁾のトリガーとなる重要な病態である．最近，メタボエイジングにおける臓器障害で組織 RAS が亢進しており，血管新生・細胞増殖・炎症などの多様な作用を有することが注目されている．眼局所においても

RAS 関連分子は網膜や毛様体などに発現しており¹³⁾, 興味深いことに増殖糖尿病網膜症¹⁴⁾や糖尿病黄斑浮腫¹⁵⁾の硝子体中で Ang II は糖尿病網膜症の病態形成に重要な VEGF と相関して上昇することが示された. Ang II は VEGF・接着分子・走化因子・サイトカインなどの血管新生・炎症関連分子を誘導し, 血管新生に関与する. 例えば, Ang II は培養網膜血管内皮細胞において AT1-R を介し, VEGFR-2 の発現を増加させ, VEGF による血管新生作用を促進する¹⁶⁾¹⁷⁾.

そこで我々は, 増殖糖尿病網膜症患者から摘出した線維血管組織の新生血管やマウス網膜の血管内皮細胞に AT1-R が発現していることを示した¹⁸⁾(図 5). さらに糖尿病網膜症と RAS の関係を明らかにするために, ストレプトゾトシン(streptozotocin: STZ)誘導糖尿病モデルマウスを用いて検討を行った. これは STZ により膵臓の β 細胞が特異的に破壊されるために高血糖が誘導される 1 型糖尿病モデルである. 高血糖誘導後 2 か月の時点では, 網膜における Ang II, AT1-R, AT2-R の発現はいずれも亢進しており, RAS が活性化されていることが分かった. ここに AT1-R 拮抗薬(telmisartan または valsartan)を投与すると, 高血糖により亢進していた網膜血管への白血球接着は有意に抑制され(図 6), さらに網膜における VEGF や ICAM-1 の発現も有意に抑制された. しかし, AT2-R 拮抗薬(PD123319)の投与では, 網膜血管への白血球接着は抑制されず, VEGF や ICAM-1 の発現も変化がみられなかった. これらのことから, 糖尿病網膜症では RAS が活性化されており, AT1-R を介するシグナルが病態に大きく関与している可能性が示唆された¹⁹⁾. 我々のデータ以外でも, STZ 誘導糖尿病モデルにおいて, AT1-R 拮抗薬の投与は網膜血流を改善することが報告されている²⁰⁾.

実際に臨床では, The EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (EUCLID)により, 高血圧のない 1 型糖尿病患者に対する ACE 阻害薬(lisinopril)がプラセボ群と比較して糖尿病網膜症の進行を 50% 抑制することが報告されている²¹⁾. また, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)では ACE 阻害薬(captopril)や交感神経 β 遮断薬(atenolol)による厳格な血圧コントロールによって糖尿病網膜症の発症・進行が有意に抑制されたため²²⁾, 高血圧は糖尿病網膜症の発症・進行のリスクファクターとみなされている. このように RAS の抑制は, 糖尿病網膜症のリスクファクターである高血圧の改善のみならず, 血圧に依存しない網膜症の進行メカニズムを制御することが示唆されている. さらに最近, The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT)において, 高血圧のない 1 型糖尿病²³⁾および高血圧をコントロールされた 2 型糖尿病患者²⁴⁾では, AT1-R 拮抗薬(candesartan)の網膜症に対する発症予防効果および進行抑制効果が報告され, 糖尿

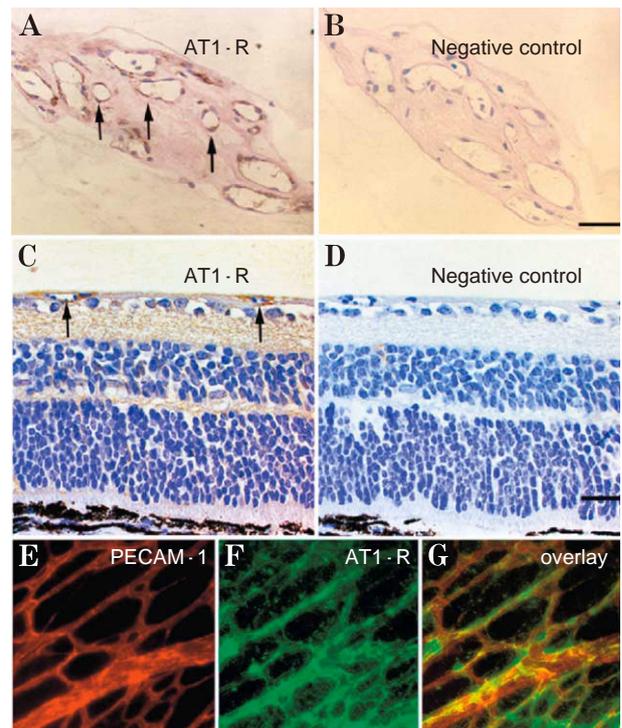


図 5 網膜血管, 新生血管におけるアンジオテンシン 1 型受容体(AT1-R)の発現.

免疫組織化学染色を行ったところ, 増殖糖尿病網膜症患者から摘出した線維血管組織の新生血管 (A) やマウス網膜の血管内皮細胞 (C, F) に AT1-R (矢印) が発現していた. B, D: 陰性対照. E: 血管内皮細胞マーカーである platelet-endothelial cell adhesion molecule (PECAM)-1 染色. G: PECAM-1 (E) と AT1-R (F) の重ね合わせ. スケールバーは A, B: 25 μ m, C, D: 80 μ m.

(文献 18 より許可を得て転載, 改変)

病における AT1-R 拮抗薬の網膜保護効果に大きな関心が集まっている.

2. RAS の糖尿病網膜(神経機能)への関与

糖尿病網膜症は失明原因の上位を占める重要な疾患であるが, その最も早期の機能低下は網膜電図(electroretinogram: ERG)で検出される律動様小波(oscillatory potentials: OP 波)の変化である²⁵⁾²⁶⁾. OP 波の発生源は網膜内層でシナプスを形成するアマクリン細胞や双極細胞であると考えられている²⁷⁾が, 糖尿病網膜症における神経障害のメカニズムはよく分かっていなかった.

シナプトフィシンは主要なシナプス小胞蛋白質であり, さまざまな神経変性疾患の患者剖検脳で減少することが知られている²⁸⁾. また, 脳組織や培養神経細胞でシナプトフィシンが AT1-R と共発現していることが報告されたが²⁹⁾, 我々は網膜内層の神経細胞においてもそれらが共発現していることを見出していた³⁰⁾. そこで, AT1-R を有する網膜内層の細胞が, 上述のように糖尿病網膜で亢進する Ang II によって直接影響を受け, シナプトフィシンの発現低下を来し, OP 波の変化として機能低下を呈しているという仮説を立て, STZ 誘導糖

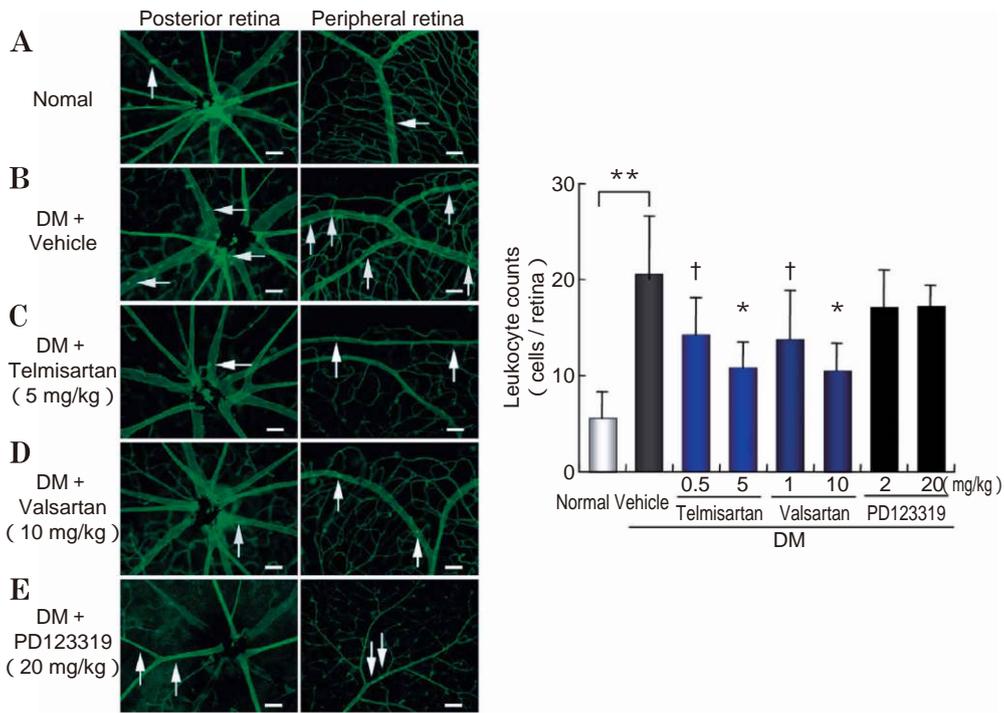


図 6 アンジオテンシン 1 型受容体(AT1-R)阻害による網膜血管白血球接着の抑制。

糖尿病(DM)の誘導により網膜血管への白血球接着(白矢印)は有意に充進した(A, B). 糖尿病マウスに AT1-R 拮抗薬 telmisartan(C)または valsartan(D)を投与すると, vehicle 投与群(B)と比べて網膜血管への白血球接着(白矢印)は有意に抑制された. アンジオテンシン 2 型受容体(AT2-R)拮抗薬 PD123319(E)の投与では, 抑制効果はみられなかった. スケールバー: 50 μ m, *: $p < 0.01$, **: $p < 0.001$, †: $p < 0.05$. (文献 19 より許可を得て転載)

尿病モデルマウスおよび PC12D 培養神経細胞を用いて実験を行った.

臨床で認められる ERG の変化と同様に, STZ 誘導糖尿病マウスでは OP 波の振幅減弱, 潜時延長がみられるが, AT1-R 拮抗薬の投与によりそれらが回避されることを確認した(図 7). さらに, 糖尿病マウス網膜では経時的にシナプトフィシンの蛋白質量が減少したが, その変化は AT1-R 阻害により抑制された. ところが, 網膜におけるシナプトフィシン mRNA の発現量は対照マウスと糖尿病マウスでは変化がなかった. このことから, 糖尿病網膜における AT1-R シグナルによるシナプトフィシンの低下は, 転写後に調節されていることが分かった. 次に, この転写後調節のメカニズムを解明するために PC12D 神経細胞の培養系で検討した. 培養神経細胞を Ang II で刺激するとシナプトフィシンの発現量は転写後調節により低下したが, それはユビキチン・プロテアソーム系を介する蛋白質分解によることを明らかにした(図 8). 以上の実験結果から, 糖尿病網膜では AT1-R シグナルによるシナプトフィシンの分解と神経機能低下が誘導されており, AT1-R 拮抗薬は糖尿病網膜症に対する神経保護効果を有する可能性があることが示された³¹⁾.

3. 受容体随伴プロレニン系の糖尿病網膜への関与

糖尿病網膜症の進行を防ぐのに, 厳格な血糖コントロールは必須であるが³²⁾, ACE 阻害薬などによる高血圧の是正でも網膜症の進行抑制につながる事が UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) から示された²²⁾. しかし前述のとおり, RAS の抑制による網膜の保護効果には高血圧の是正とは関係ないメカニズムもある. 実際, 糖尿病患者は低レニン血症であるため循環 RAS は抑制されているが³³⁾, 正常血圧の糖尿病患者に RAS 抑制薬を投与しても網膜症の進行が抑えられるのである²¹⁾. このため糖尿病患者では, 循環 RAS とは独立して, レニンに依存しない組織 RAS の活性化が起こると推測されていたが, その活性化メカニズムは最近まで長らく不明であった.

Nguyen ら³⁴⁾によって発見された(プロ)レニン受容体は, 350 個のアミノ酸から構成される 1 回膜貫通型蛋白質で, プロレニンが結合すると, プロレニンプロセグメントが通常のように蛋白質融解により除去される(レニン分子になる)ことなく立体構造のみが変化することによりレニン活性を発揮する(図 9). 最近注目を浴びるようになったこのプロレニンの非蛋白質融解的活性化と呼ばれる活性化メカニズムは, (プロ)レニン受容体が膜蛋白質のため循環血漿中には存在せず, 臓器局所に存在す

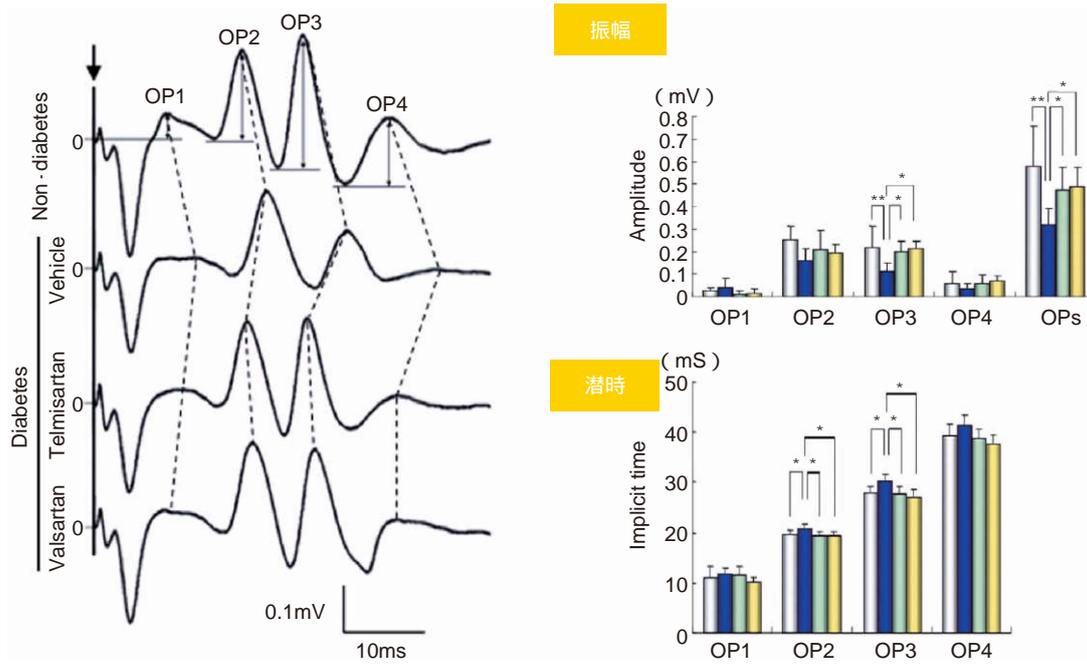


図 7 アンジオテンシン 1 型受容体(AT1-R)阻害による糖尿病網膜の神経機能低下の抑制。正常(non-diabetes)マウスと比較して、糖尿病(diabetes+vehicle)マウスでは oscillatory potentials(OP)波の振幅減弱、潜時延長がみられるが、AT1-R 拮抗薬 telmisartan または valsartan の投与によりそれらが回避された。
 □ : non-diabetes, ■ : diabetes + vehicle, ▨ : diabetes + telmisartan, ▩ : diabetes + valsartan.
 * : p<0.01, ** : p<0.001. (文献 31 より許可を得て転載, 改変)

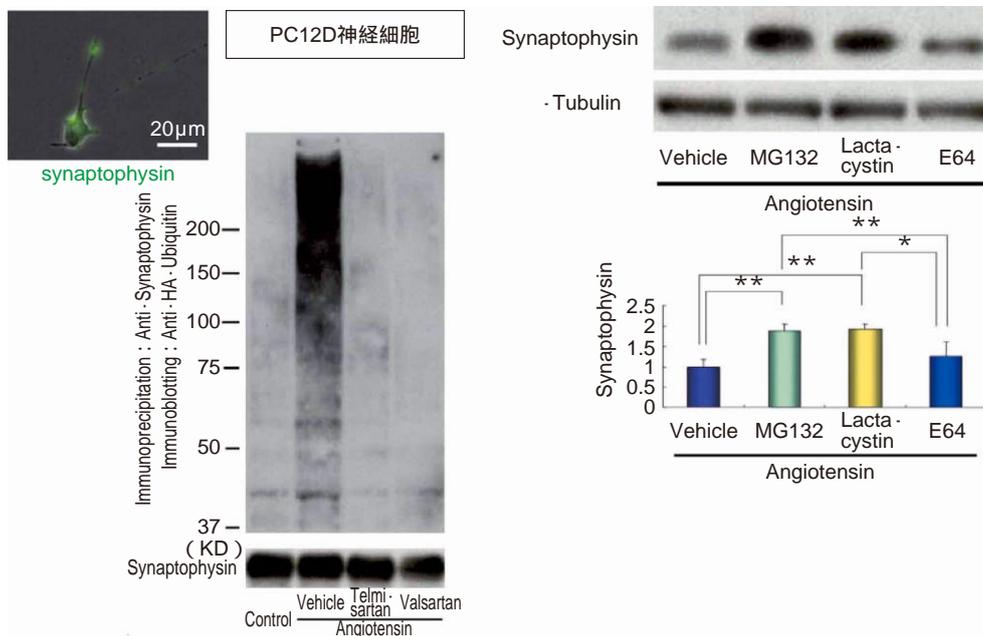


図 8 アンジオテンシン II (Ang II) シグナルによるシナプトフィシンのユビキチン化とプロテアソーム阻害薬によるシナプトフィシン蛋白質減少の抑制。培養神経細胞(PC12D 細胞)を Ang II で刺激するとアンジオテンシン 1 型受容体(AT1-R)を介してシナプトフィシン(synaptophysin)はユビキチン化された。Ang II 刺激によるシナプトフィシンの発現低下は、プロテアソーム阻害薬 MG 132 または lactacystin で回避され、リソソーム阻害薬 E 64 では回避されなかったことから、ユビキチン・プロテアソーム系を介する蛋白質分解によることが明らかとなった。
 * : p<0.01, ** : p<0.001. (文献 31 より許可を得て転載, 改変)

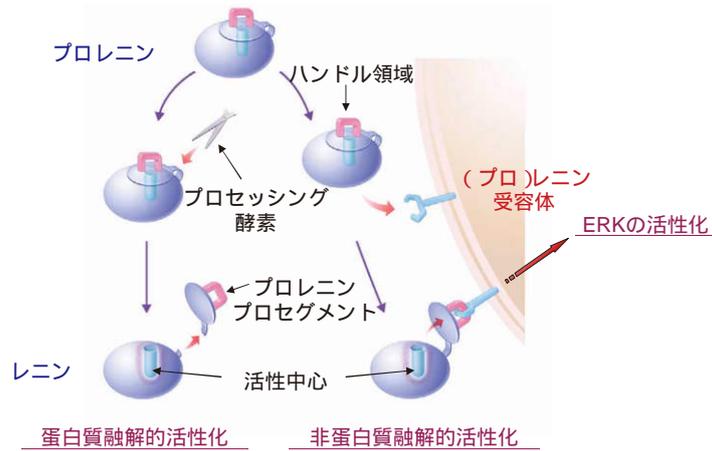


図 9 組織レニン-アンジオテンシン系 (RAS) の活性化メカニズム。

(プロ)レニン受容体にプロレニンが結合すると、プロレニンプロセグメントが通常のように蛋白質融解により除去される(レニン分子になる=蛋白質融解的活性化)ことなく立体構造のみが変化することによりレニン活性が生じ(非蛋白質融解的活性化)、これが組織 RAS 活性化の引き金となる。と同時に(プロ)レニン受容体の細胞内シグナルとして ERK (extracellular signal-related protein kinase) の活性化が起こり、これら(プロ)レニン受容体による ① 組織 RAS 活性化と ② 細胞内シグナル活性化をあわせて受容体随伴プロレニン系 (receptor-associated prorenin system : RAPS) という。(文献 42 より許可を得て転載, 改変)

ることから³⁴⁾, 循環 RAS とは独立した組織 RAS の活性化メカニズムに中心的な役割を果たすのではないかと考えられた。さらにプロレニンと(プロ)レニン受容体が結合すると, RAS 非依存性に直接(プロ)レニン受容体の細胞内シグナルとして extracellular signal-related protein kinases (ERK 1/2) の活性化が生じる^{34)~37)}。我々はプロレニンと(プロ)レニン受容体の結合により活性化されるこれらの二つの経路を, 「受容体随伴プロレニン系」(receptor-associated prorenin system : RAPS) と呼ぶことを提唱している。RAPS のメタボエイジング病態への関与はまず糖尿病腎症において示された。STZ 誘導糖尿病モデルでは, プロレニンと(プロ)レニン受容体の結合を阻害すると, 循環 Ang I, Ang II 濃度には影響せず, 尿蛋白の増加・腎糸球体硬化の発症・腎臓 Ang I, Ang II 濃度の上昇がいずれも完全に抑制された^{36)38)~40)}。

プロレニンはレニンの不活性型前駆体であるが, それ以外の生理的な意義は分かっていなかった。糖尿病が進行するにつれて血中プロレニン値が上昇することから³³⁾, プロレニンは糖尿病による細小血管障害に関与する可能性が示唆されていた。増殖糖尿病網膜症の硝子体中のプロレニン濃度は, 非糖尿病や網膜症のない糖尿病患者と比べて上昇していることが報告されており⁴¹⁾, 糖尿病網膜症はプロレニンが上昇している病態であることが考えられる。前述のとおり, 我々は糖尿病網膜症の血管病態に RAS が関与することを示したが¹⁹⁾³¹⁾, 糖尿病網膜症における組織 RAS の亢進に(プロ)レニン受容体がトリガーとして働くかは明らかでない。また我々は, (プロ)レニン受容体による組織 RAS の活性化が眼内炎症・網膜血管新生を促進することを報告したが⁴²⁾⁴³⁾,

RAPS のもう一つの経路である(プロ)レニン受容体細胞内シグナルの関与は分かっていない。そこで我々は, 糖尿病網膜における血管炎症と RAPS の関係について, その細胞・分子メカニズムとともに解析した(投稿中)。現在までのところ RAPS が関与する病態として, 腎糸球体硬化, 心筋線維化, 脈絡膜血管新生(下記参照)などが報告され³⁸⁾³⁹⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾, 眼科領域でもこの新しい病態システムの重要性がますます注目されている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

4. RAS の脈絡膜血管新生への関与

加齢黄斑変性の分子メカニズムは完全に解明されていないが, その病因に酸化ストレスや慢性炎症が関与するとされている。我々は加齢黄斑変性における炎症病態に RAS が関与するのではないかという仮説を立てて研究を進めた。まず, 加齢黄斑変性患者の硝子体手術時に採取した脈絡膜新生血管組織に, RAS の構成要素である Ang II, AT1-R, AT2-R が発現していることを示した⁴⁸⁾⁴⁹⁾ (図 10)。さらに加齢黄斑変性と RAS の関係を明らかにするために, レーザー誘導脈絡膜血管新生モデルマウスを用いて検討を行った。レーザー照射により脈絡膜血管新生を誘導すると RAS 分子の発現亢進が mRNA, 蛋白質レベルで活性化された。この脈絡膜新生血管は, AT1-R 拮抗薬⁴⁸⁾⁴⁹⁾ や ACE 阻害薬⁵⁰⁾ の投与, また AT1-R ノックアウトマウス⁵⁰⁾ において有意に抑制された(図 11)。そのメカニズムとしては, AT1-R シグナルの阻害により脈絡膜新生血管へのマクロファージの浸潤が抑制され, 脈絡膜における VEGF, ICAM-1, MCP-1, インターロイキン (IL)-6 などの発現が抑制されたことから, 炎症機転の軽減が考えられた。AT2-R 拮抗薬の投与では, このような脈絡膜血管新生の抑制は

みられなかった⁴⁸⁾⁴⁹⁾。

血中 IL-6 と CRP (c-reactive protein) の上昇は加齢黄斑変性患者が脈絡膜血管新生を合併する危険因子である⁵¹⁾ことや、加齢黄斑変性患者の脈絡膜血管新生では IL-6 受容体シグナルとして知られる STAT (signal

transducer and activator of transcription)3 の活性化がみられる⁵²⁾など、IL-6 は脈絡膜血管新生に関係があることが報告されている。我々はこのことに着目してレーザー誘導脈絡膜血管新生モデルにおいて検討を進めたところ、IL-6 受容体の阻害あるいは IL-6 のノックアウトマウスでは脈絡膜血管新生が抑制されることを発見した。IL-6 受容体シグナルである STAT3 の活性化は血管内皮細胞と脈絡膜新生血管組織に浸潤しているマクロファージで生じていた(図 12)。IL-6 の阻害により脈絡膜における VEGF, ICAM-1, MCP-1 の発現が抑制されたことから、脈絡膜血管新生の抑制機序としては炎症機転の軽減が考えられた⁵³⁾。脈絡膜新生血管モデルにおいて AT1-R シグナルにより VEGF, MCP-1, ICAM-1 とともに IL-6 が調節されていることは⁴⁸⁾、RAS が加齢黄斑変性の分子病態のさらに上流に存在する鍵因子であることを示唆している。

加齢黄斑変性の危険因子としては、高血圧⁵⁴⁾、脂質異常⁵⁴⁾、動脈硬化⁵⁵⁾などがこれまでに報告されており、加齢黄斑変性に生活習慣病が関与していることが強く示唆される。AT1-R 拮抗薬がこれらの病態の治療薬として有効であることは臨床研究や動物モデルで示されていることから、AT1-R 拮抗薬の投与は脈絡膜新生血管だけでなく加齢黄斑変性の全身的背景をも改善する可能性があり、加齢黄斑変性の早期介入の治療戦略として今後の臨床試験が期待される。

5. RAPS の脈絡膜血管新生への関与

次に我々は、脈絡膜血管新生と RAPS の関係につい

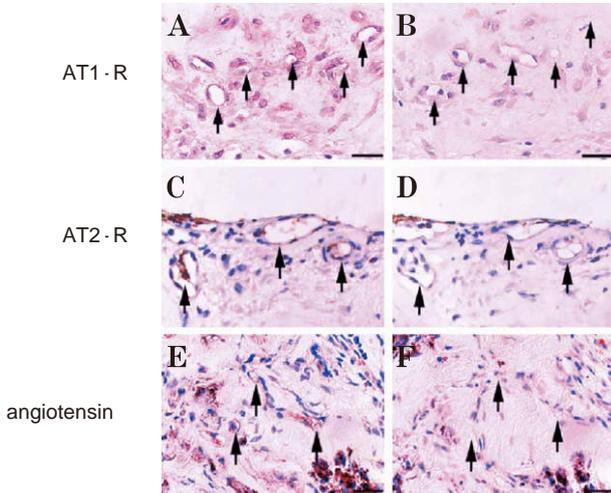


図 10 脈絡膜新生血管組織におけるレニン-アンジオテンシン系 (RAS) 分子の発現。

免疫組織化学染色により、加齢黄斑変性患者の硝子体手術時に採取した脈絡膜新生血管 (CNV) に、RAS の構成要素であるアンジオテンシン 1 型受容体 (AT1-R) (A)、アンジオテンシン 2 型受容体 (AT2-R) (C)、アンジオテンシン II (E) の発現がみられた。B, D, F: 陰性対照。スケールバー: 25 μm

(文献 48 より許可を得て転載)

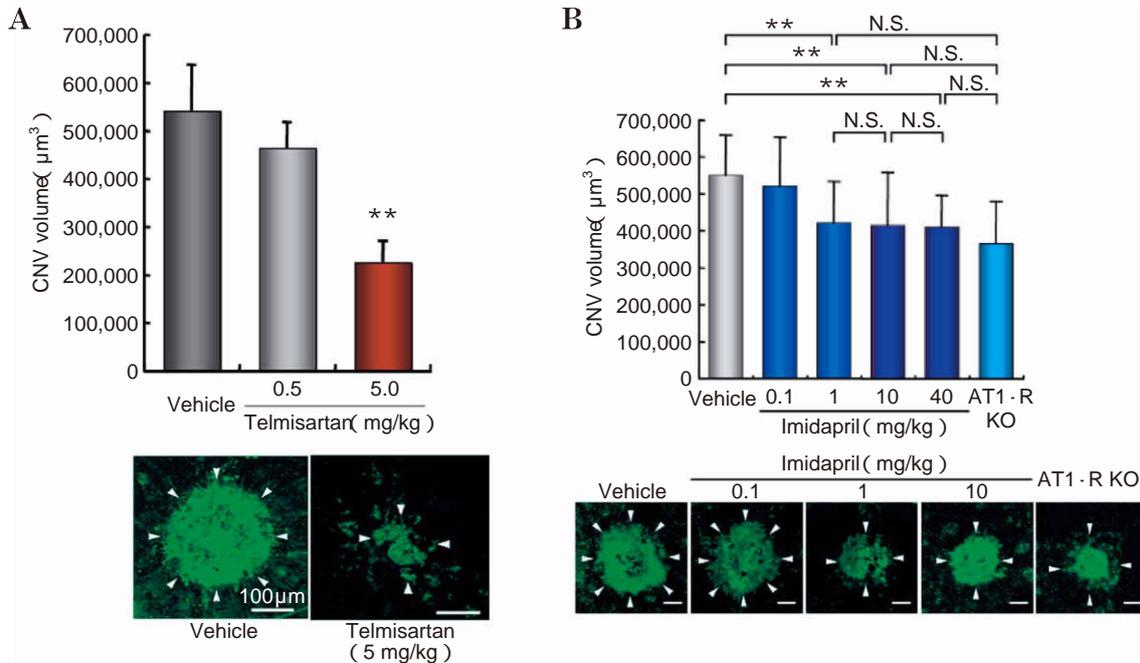


図 11 アンジオテンシン 1 型受容体 (AT1-R) 阻害による脈絡膜血管新生の抑制。

脈絡膜血管新生 (CNV) は、AT1-R 拮抗薬 telmisartan (A) やアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 imidapril の投与、また AT1-R ノックアウト (AT1-R KO) マウス (B) において有意に抑制された。スケールバー (B): 50 μm。*: p < 0.001, N.S.: 有意差なし (文献 48, 50 より許可を得て転載, 改変)

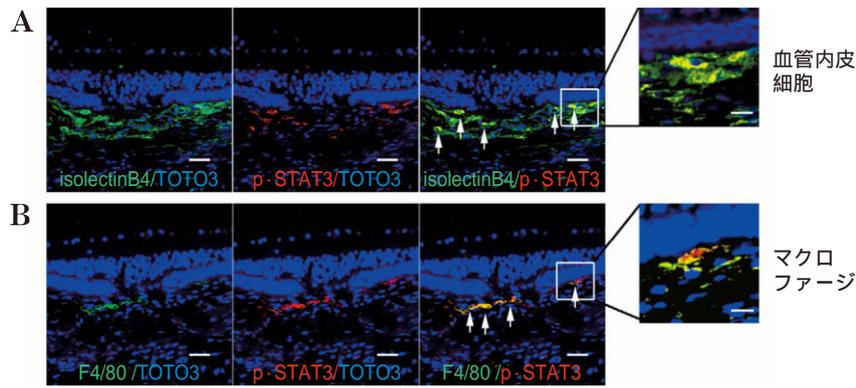


図 12 脈絡膜新生血管組織における STAT(signal transducer and activator of transcription)3 の活性化とその局在。

脈絡膜血管新生 (CNV) においてインターロイキン (IL)-6 受容体シグナルである STAT3 の活性化 (p-STAT3) は血管内皮細胞 (A) とマクロファージ (B) で生じていた。Isolectin B4, F4/80 はそれぞれ血管内皮細胞, マクロファージのマーカーであり, TOTO3 による核染色を行った。スケールバーは A, B : 50 μm , 挿入図 : 10 μm 。(文献 53 より許可を得て転載, 改変)

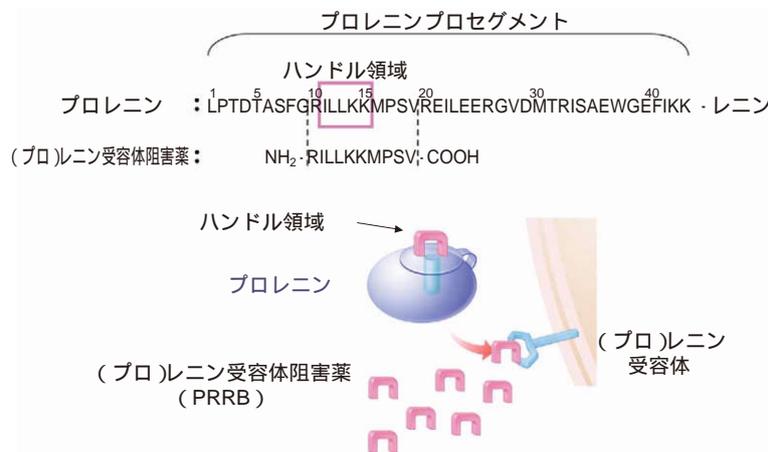


図 13 (プロ)レニン受容体阻害。

(プロ)レニン受容体阻害薬 (PRRB) は, プロレニン分子プロセグメントのハンドル領域 (受容体結合部位) に相当するアミノ酸配列で作製したデコイペプチド (デコイとは“おとり”という意味) である。PRRB はプロレニンと競合して (プロ)レニン受容体に結合することにより, (プロ)レニン受容体の機能を阻害する。

(文献 42, 43 より許可を得て転載, 改変)

て検討を行い, その細胞・分子メカニズムを明らかにした。レーザーにより脈絡膜血管新生を誘導すると, プロレニンの mRNA の発現が上昇した。(プロ)レニン受容体阻害薬 [(pro) renin receptor blocker : PRRB] (図 13) の投与により脈絡膜新生血管は縮小し, その細胞メカニズムとして脈絡膜新生血管へのマクロファージ浸潤も抑制された。さらに分子メカニズムとして, PRRB により網膜色素上皮-脈絡膜における Ang II 産生が減少し, ICAM-1, MCP-1, VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2 の炎症関連分子の発現も抑制されることを示した⁴⁵⁾。

RAPS のもう一つの経路である (プロ)レニン受容体細胞内シグナルの関与を調べるために, AT1-R 拮抗薬 (losartan) 投与, AT1-R ノックアウトマウス, アンジオテンシノーゲンノックアウトマウスを用いた 3 つの異なる

方法により RAS の関与を消去した状態で, 脈絡膜血管新生を誘導して PRRB を投与した。すると, RAS が存在しないこれら 3 つのすべての系で PRRB の投与により脈絡膜血管新生の形成がマクロファージ浸潤とともに抑制されたことから, 脈絡膜血管新生に (プロ)レニン受容体の細胞内シグナルが関連していることが明らかとなった (図 14)。脈絡膜新生血管組織における (プロ)レニン受容体の局在を調べたところ, 血管内皮細胞とマクロファージに発現が認められ, それらの細胞の一部で (プロ)レニン受容体シグナルの経路である ERK 1/2 の活性化が生じていた。ERK 1/2 は (プロ)レニン受容体だけでなく AT1-R の下流でも活性化される可能性があるため AT1-R ノックアウトマウスに脈絡膜血管新生を誘導して PRRB を投与してみたところ, ERK 1/2 の活

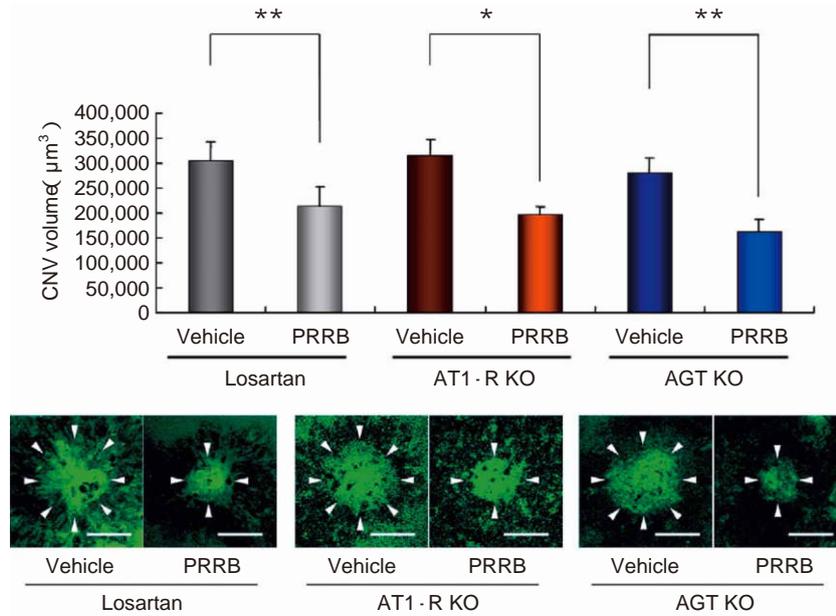


図 14 (プロ)レニン受容体細胞内シグナルの脈絡膜血管新生への関与。

アンジオテンシン 1 型受容体(AT1-R)拮抗薬(losartan)投与, AT1-R ノックアウト(AT1-R KO)マウス, アンジオテンシノーゲンノックアウト(AGT KO)マウスを用いてレニン-アンジオテンシン系(RAS)が関与しない条件で, 脈絡膜血管新生(CNV)を誘導して(プロ)レニン受容体阻害薬(PRRB)を投与した. RASが存在しないこれら3つのすべての系で, (プロ)レニン受容体阻害により CNV が抑制されることから, 脈絡膜血管新生に(プロ)レニン受容体細胞内シグナルが関与していることが分かる.

スケールバー : 100 µm. * : p<0.05, ** : p<0.01.

(文献 45 より許可を得て転載)

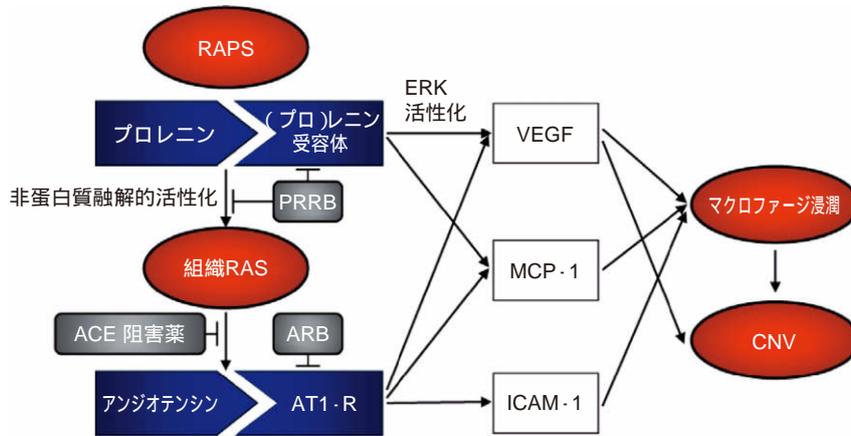


図 15 脈絡膜血管新生における受容体随伴プロレニン系(RAPS)の関与。

脈絡膜血管新生(CNV)は RAPS の制御を受けており, 特に vascular endothelial growth factor(VEGF)と monocyte chemotactic protein(MCP)-1 は, (プロ)レニン受容体シグナルと組織レニン-アンジオテンシン系(RAS)によるアンジオテンシン 1 型受容体(AT1-R)シグナルによって二重に調節されていることが明らかとなった.

性は PRRB により抑制され, RAS 存在下において PRRB で抑制された上記の分子(ICAM-1, MCP-1, VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2)のうち MCP-1 と VEGF のみが低下した. このことから, 脈絡膜血管新生は RAPS の制御を受けており, 特に VEGF と MCP-1 は, (プロ)レニン受容体シグナルと組織 RAS の AT1-R シグナルによって二重に調節されていることが明らかとなった⁴⁵⁾(図 15).

II 機能性食品因子による網脈絡膜病態の是正

AREDS(Age-Related Eye Disease Study, 1992~1998)は全米の 11 医療施設が参加した無作為大規模臨床試験であり, 抗酸化ビタミンと亜鉛の併用摂取が中期以降の加齢黄斑変性の進行阻止に有効で, 進行期の加齢黄斑変性に至るリスクを 25% 減少させるという結果が得られた⁵⁶⁾. 新たに開始された AREDS 2 では, 緑黄色野菜に

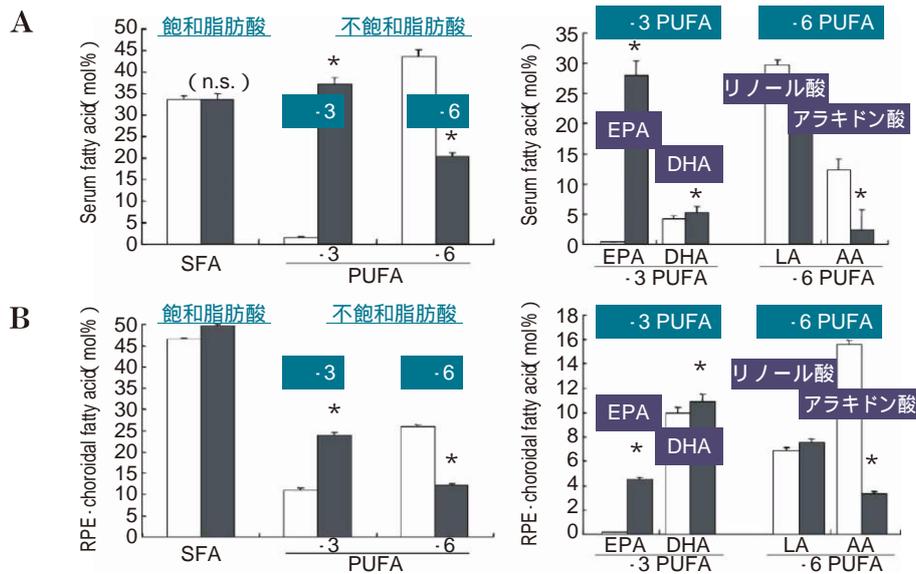


図 16 エイコサペンタエン酸(EPA)摂取による血清と網膜色素上皮/脈絡膜の脂肪酸組成の変化。EPA 摂取マウスでは、血清 (A) および網膜色素上皮 (RPE)-脈絡膜組織 (B) における ω -3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の特に EPA が増加したのみならず、 ω -6 PUFA であるアラキドン酸 (AA) が減少した。また、EPA 摂取マウスの飽和脂肪酸 (SFA) は変化なかった。□ : EPA (-), ■ : EPA (+)。* : $p < 0.01$, n.s. : 有意差なし。

(文献 63 より許可を得て転載, 改変)

豊富な黄斑色素ルテイン/ゼアキサンチンと魚油由来のオメガ (ω)-3 多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid : PUFA) であるエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid : EPA) とドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid : DHA) の加齢黄斑変性進行に対する影響を検討している。このように自然界に存在する食物成分によるメタボエイジング眼疾患への予防医学的介入が期待されているにもかかわらず、その効果を説明する生物学的根拠は未だ乏しいのが現状である。そこで我々は、RAS の下流で制御される炎症関連分子群と網脈絡膜病態が、上記 AREDS 2 サプリメントを含むいくつかの機能性食品因子により是正される可能性について検討を行った。

1. EPA の脈絡膜血管新生に対する効果

二重結合を複数有する脂肪酸 PUFA はその化学構造より ω -3 系と ω -6 系に大別される。いずれも体内では合成されない必須脂肪酸であり食事などから摂取する必要がある。メチル基側から数えて 3 番目の炭素間結合に最初に二重結合が存在するものを ω -3 PUFA, 6 番目に存在するものを ω -6 PUFA と呼ぶ。 ω -3 PUFA の摂取は、1975 年にグリーンランドにおけるイヌイットの疫学調査において動脈硬化のリスクを低下することが報告⁵⁷⁾されて以来、現在まで種々の疾患においてその有用性が指摘されている。中でも高脂血症および心血管疾患の予防効果に対しては、種々の臨床試験から強いエビデンスが存在する。高脂血症への効果については EPA + DHA の 2~4 g/日の摂取により血中トリグリセ

リド値が用量依存的に 25~40% 低下するとの報告⁵⁸⁾ などがあり、 ω -3 PUFA の一つである EPA は抗高脂血症薬として臨床的に用いられている。また、心臓発作の既往歴のある患者が EPA + DHA を摂取することにより死亡リスクが低下するとの報告もある⁵⁹⁾。さらに近年、我が国において EPA の虚血性心疾患に対する発症抑制効果を検討した無作為比較対照臨床試験 Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) が施行された。高脂血症患者を対象に HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) 還元酵素阻害薬治療をベースとし、1.8 g/日の EPA 投与の有無を比較したところ、EPA の投与は冠動脈イベント発症リスクを 19% 軽減したと報告された⁶⁰⁾。この試験は元来魚食の多い本邦においても、 ω -3 PUFA の投与が有用であることを示す意味でも意義深いものである。加齢黄斑変性と ω -3 PUFA の摂取の関連については、 ω -3 PUFA を豊富に含む魚の摂食が加齢黄斑変性リスクを低下させることも報告⁶¹⁾されているが、大規模な無作為試験の結果は前述の AREDS 2 の結果を待たねばならない。

ω -3 PUFA の作用機序は以下のように考えられている。 ω -3 および ω -6 PUFA はともにエイコサノイド [プロスタグランジン (PG), ロイコトリエン (LT), トロンボキサン (TX)] の前駆体であるが、 ω -6 PUFA はアラキドン酸を経て生理活性 (血管収縮作用, 血小板凝集作用, 炎症惹起作用) の強い PGE₂, PGI₂, TXA₂ や LTA₄ などへ代謝されるのに対し、 ω -3 PUFA は弱い生理活性しかもたない PGE₃, PGI₃, TXA₃, LTA₅ などへと

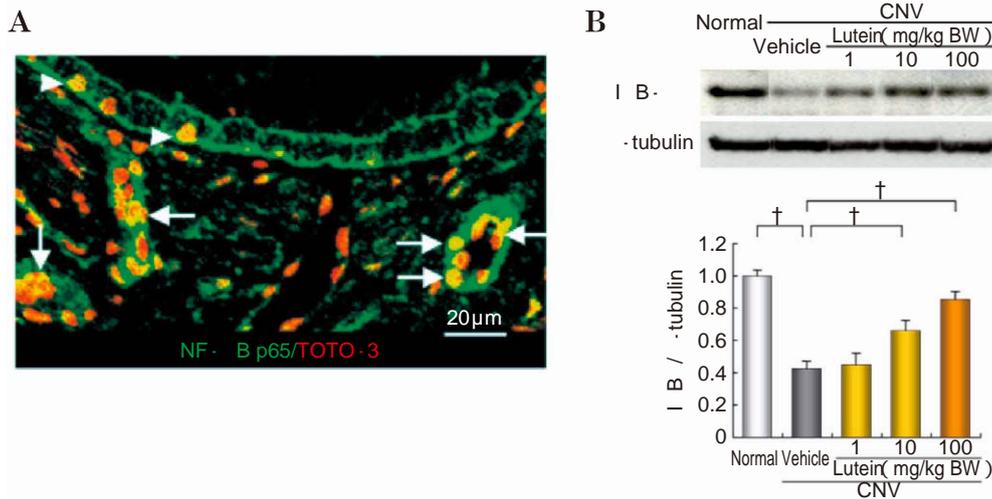


図 17 ルテインによる nuclear factor(NF)- κ B 活性化(I κ B- α 分解)の抑制.

A: 脈絡膜血管新生(CNV)モデルでは, 網膜色素上皮および血管内皮細胞において p65 核内移行(それぞれ矢頭および白矢印), すなわち NF- κ B 活性化がみられる. 写真は NF- κ B p65 を緑, TOTO-3 による核染色を赤で示した際の重ね合わせ像で, 両蛍光をもつ核は黄色で示される. B: ルテイン(lutein)は, CNV 誘導による I κ B- α 分解を抑制することで, NF- κ B 活性化を抑制していることが明らかとなった. †: $p < 0.05$.

(文献 69 より許可を得て転載, 改変)

代謝される. ω -3 および ω -6 PUFA は体内の代謝経路において律速段階酵素を共有するため, 魚由来の脂質に多く含まれる ω -3 PUFA の摂取は相対的に ω -6 系列からのエイコサノイドの合成を阻害する⁶²⁾ことによりさまざまな作用を示す. 我々はレーザー誘導脈絡膜血管新生モデルに対する EPA の経口摂取により, 脈絡膜血管新生が抑制されることを報告した⁶³⁾. その分子メカニズムとして EPA 摂取により, 血清および網膜色素上皮-脈絡膜組織におけるアラキドン酸が減少し(図 16), 炎症関連分子 VEGF, MCP-1, ICAM-1, IL-6 の発現が抑制されることを示した.

2. ルテインの脈絡膜血管新生に対する効果

ルテイン/ゼアキサンチンは, カロテノイドと呼ばれる天然色素の一種である. カロテノイドは二重結合を多く含むため, 一重項酸素を消去する能力が高い. ヒトの体内に存在するカロテノイドのうち, ルテイン/ゼアキサンチンのみが選択的に黄斑部に取り込まれる. ルテインを摂取すれば一定量のゼアキサンチンの光学異性体メソゼアキサンチンに転化されるため, ルテインの摂取は黄斑色素の補給に効果的である. ルテイン/ゼアキサンチンは生体内では合成されず緑黄色野菜に多く含まれる. 一般的な食事で摂取されるルテイン/ゼアキサンチンの総量は 1 日約 1.7 mg である. ルテインは青色スペクトル域(446 nm)の光を選択的に吸収するフィルター機能の他, 視細胞外節にも多く存在して抗酸化物質として網膜色素上皮を保護している可能性がある.

近年の研究で加齢黄斑変性患者では黄斑色素光学密度(macular pigment optical density: MPOD)が低下していることや, ルテイン摂取により MPOD が増大するこ

とが確認されている⁶⁴⁾⁶⁵⁾. Eye Disease Case-Control Study(EDCCS)の報告において, カロテノイドの豊富な食事を摂取した群では加齢黄斑変性のリスクが 43% 軽減した. 特にルテイン/ゼアキサンチン 6 mg/日の摂取が加齢黄斑変性の予防と最も相関があった⁶⁶⁾. Lutein Antioxidant Supplementation Trial(LAST)では, ルテイン 10 mg 投与により MPOD の増加と視力改善が認められた⁶⁷⁾⁶⁸⁾. 我々はレーザー誘導脈絡膜血管新生モデルを用いて, ルテインが nuclear factor(NF)- κ B の活性化抑制を介し(図 17), VEGF, ICAM-1, MCP-1 といった炎症関連分子の発現を抑制し, 脈絡膜血管新生を抑制することを明らかにした⁶⁹⁾. これらの結果は, ルテインが加齢黄斑変性に対して抗炎症作用, 抗血管新生作用を有する可能性を示唆し, AREDS 2 の生物学的根拠を示している.

3. アスタキサンチンの脈絡膜血管新生に対する効果

アスタキサンチンはカロテノイドの一種であり, 甲殻類(カニ, エビなど)の殻, 鮭の赤い色素に含まれる. 抗酸化作用, 抗腫瘍作用などの多彩な生物学的活性を有する⁷⁰⁾ため, ω -3 PUFA とともにマリンビタミンとして注目されている. 我々はレーザー誘導脈絡膜血管新生モデルに対するアスタキサンチンの投与により, NF- κ B を介する炎症機序の軽減(図 18)により脈絡膜血管新生が抑制されることを示した⁷¹⁾.

4. レスベラトロールの網膜血管炎症に対する効果

レスベラトロールはポリフェノールの一種であり, ぶどうの皮や赤ワイン, ピーナッツの皮などに多く含まれる. ポリフェノールは芳香族炭化水素に結合した水酸基を多数分子内にもつ化合物の総称である. その水酸基は

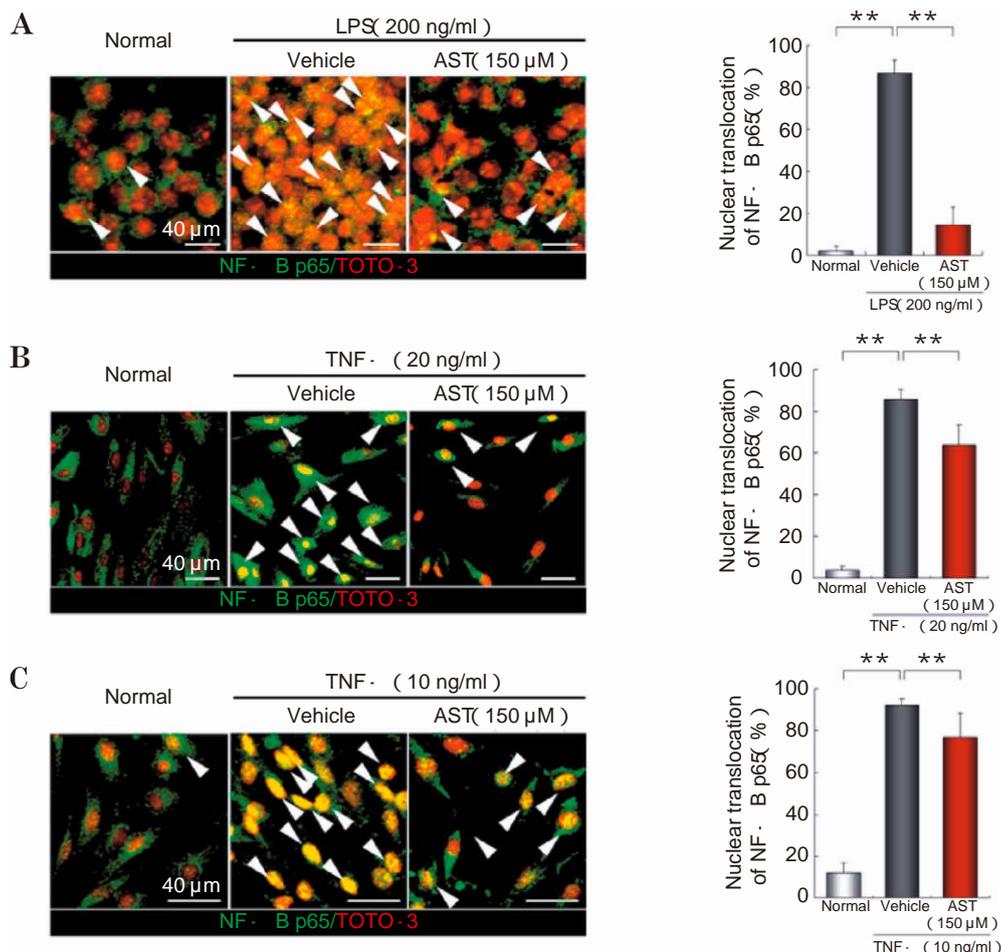


図 18 アスタキサンチンによる nuclear factor(NF)-κB p65 核内移行の抑制。

アスタキサンチン(AST)は、細胞培養系においてマクロファージ(A)、網膜色素上皮(RPE)細胞(B)、血管内皮細胞(C)における NF-κB 活性化(p65 核内移行, 白矢頭)を抑制した。NF-κB の活性化は, lipopolysaccharide (LPS) または tumor necrosis factor (TNF)-α で刺激することによって誘導した。*: p < 0.001。

(文献 71 より許可を得て転載, 改変)

酸化還元電位が低く、自身が酸化されることで抗酸化作用を示す。レスベラトロールはポリフェノールとしての抗酸化作用の他にシクロオキシゲナーゼを抑制する抗炎症作用が見出され⁷²⁾、他にも血管拡張作用⁷³⁾、抗血管新生作用⁷⁴⁾、神経保護作用⁷⁵⁾など多彩な生理活性について報告されている。我々はエンドトキシン誘発眼内炎症モデルを用いて検討を行い、レスベラトロールの生物活性として抗眼炎症作用につき解析した(投稿中)。

これらの研究から、機能的食品因子はアラキドン酸カスケードや NF-κB 活性化の制御といった分子メカニズムを介して、網脈絡膜病態を抑制する可能性が示された(図 19)。

IV おわりに

現在、糖尿病網膜症の治療としては、レーザー網膜光凝固術、硝子体手術が一般的に行われる。これらの治療法は有効であるが、網膜症が進行してから行う治療法であり、しかも組織破壊を伴うという側面がある。その結

果、視機能は不良のままであるということも経験される。また、加齢黄斑変性に対する治療として、我が国では光線力学療法が行われており、抗 VEGF 療法も臨床応用されているが、これらの治療法も脈絡膜新生血管により視機能が障害されてから行う治療法であり、早期から積極的に行える安全かつ有効な治療法が望まれる。RAS は、生活習慣病に合併する眼内血管新生疾患の上流に位置するシステムであることから、予防医学的に介入できる新たな治療標的と考えられる。AT1-R 拮抗薬をはじめとする RAS 抑制薬は、世界中で広く使用されている安全性の高い治療薬であり、高血圧のみならず糖尿病腎症など臓器保護にも用いられている。RAS の抑制は、メタボエイジングが関連する糖尿病網膜症や加齢黄斑変性に対して、眼局所のみならずその全身背景をも是正する予防医学的な側面ももった新しい治療戦略の 1 つと考えられる。

抗加齢医学では、「疾患」と捉えるには早い段階の「加齢変化」に介入する予防医学または実践的臨床医学と

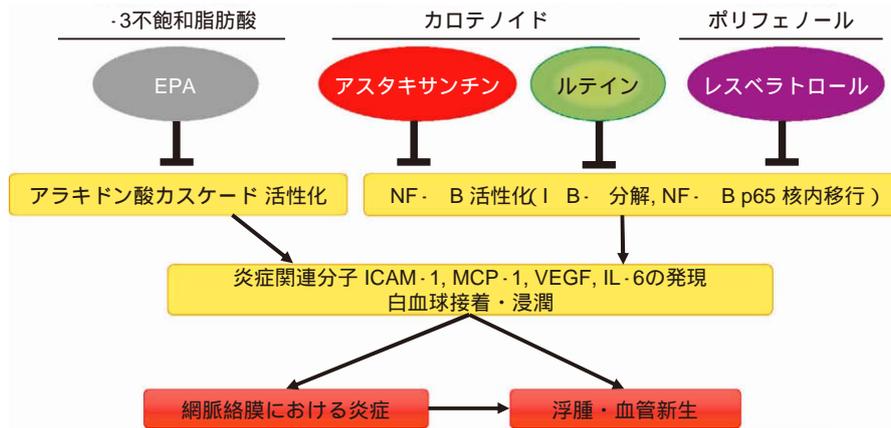


図 19 機能性食品因子による網脈絡膜病態の抑制メカニズム。

機能性食品因子による網脈絡膜病態の抑制における分子メカニズムが明らかとなった。エイコサペンタエン酸(EPA)は、アラキドン酸を減少させることでアラキドン酸カスケード活性化を抑制し、ルテイン、アスタキサンチン、レスベラトロールは nuclear factor (NF)- κ B 活性化を抑制する。その結果、炎症関連分子の発現、白血球接着・浸潤が抑制され、網脈絡膜における炎症・浮腫・血管新生といった病態が抑えられる。



図 20 抗加齢眼科学的アプローチ。

眼のメタボエイジングの病態責任分子、vascular endothelial growth factor (VEGF), intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, monocyte chemotactic protein (MCP)-1 などの炎症関連分子が、全身のメタボエイジングの鍵因子であるレニン-アンジオテンシン系(RAS)の抑制薬や機能性食品因子で制御されることから、抗加齢眼科学的アプローチの生物学的根拠が示された。

いった側面と、その介入の生物学的根拠たる加齢の分子メカニズムを解明するといった基礎医学の両面が不可欠である。メタボエイジング眼疾患である糖尿病網膜症と加齢黄斑変性に対する予防医学は、DIRECT²³⁾²⁴⁾や AREDS⁵⁶⁾などの臨床試験からも大きな関心が集まっている。抗加齢眼科学は、眼科疾患をターゲットにした抗

加齢医学であり、このような臨床試験が進められるとともに、分子細胞生物学的なメカニズムの解明など基礎研究のバックアップが必須である。本稿では、抗加齢眼科学的アプローチ(図 20)として RAS 抑制薬や機能性食品因子による早期介入の妥当性について生物学的根拠を示した。これらの新しい治療戦略が次世代の治療として有用となることを期待したい。

稿を終えるにあたり、宿題報告の機会を与您して下さいました日本眼科学会評議員各位、第 112 回日本眼科学会総会長の新家 眞東京大学教授、座長の労をお取りいただいた石橋達朗九州大学教授に心から感謝いたします。また、ご指導を賜りました小口芳久慶應義塾大学名誉教授ならびに温かいご支援をいただきました慶應義塾大学眼科学教室同窓会の諸先生方に厚く御礼申し上げます。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、日本ワックスマン財団学術研究助成奨励金、ナテグリニド記念豊島研究教育資金助成金、興和生命科学振興財団研究助成金などにより行われたことを付記して謝意を表します。

文 献

- 1) Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS, et al : Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 145 : 574—584, 1994.
- 2) Millauer B, Witzigmann-Voos S, Schnurch H, Martinez R, Moller NP, Risau W, et al : High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 72 : 835—846, 1993.

- 3) **Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF** : Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 219 : 983—985, 1983.
- 4) **Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr.** : Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112 : 1796—1808, 2003.
- 5) **Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, Itoh M, Yuan X, Mizuarai S, et al** : Role of the Toll-like receptor 4/NF- κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27 : 84—91, 2007.
- 6) **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al** : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345 : 861—869, 2001.
- 7) **Takahashi N, Li F, Hua K, Deng J, Wang CH, Bowers RR, et al** : Increased energy expenditure, dietary fat wasting, and resistance to diet-induced obesity in mice lacking renin. *Cell Metab* 6 : 506—512, 2007.
- 8) **伊藤 裕** : メタボリックドミノとは—生活習慣病の新しいとらえ方—. *日本臨床* 61 : 1837—1843, 2003.
- 9) **Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE, et al** : Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs : the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 2949—2954, 2004.
- 10) **Ishida S, Yamashiro K, Usui T, Kaji Y, Ogura Y, Hida T, et al** : Leukocytes mediate retinal vascular remodeling during development and vaso-obliteration in disease. *Nat Med* 9 : 781—788, 2003.
- 11) **Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Amano S, Ogura Y, et al** : VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 198 : 483—489, 2003.
- 12) **Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, et al** : VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 2155—2162, 2003.
- 13) **Nagai N, Oike Y, Noda K, Urano T, Kubota Y, Ozawa Y, et al** : Suppression of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis by blocking the angiotensin II type 1 receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 2925—2931, 2005.
- 14) **Funatsu H, Yamashita H, Nakanishi Y, Hori S** : Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 86 : 311—315, 2002.
- 15) **Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Nakanishi Y, Kitano S, Hori S** : Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol* 133 : 537—543, 2002.
- 16) **Otani A, Takagi H, Suzuma K, Honda Y** : Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced angiogenic activity in retinal microcapillary endothelial cells. *Circ Res* 82 : 619—628, 1998.
- 17) **高木 均** : 加齢と網膜血管障害. *日眼会誌* 111 : 207—231, 2007.
- 18) **Nagai N, Noda K, Urano T, Kubota Y, Shinoda H, Koto T, et al** : Selective suppression of pathologic, but not physiologic, retinal neovascularization by blocking the angiotensin II type 1 receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 1078—1084, 2005.
- 19) **Nagai N, Izumi-Nagai K, Oike Y, Koto T, Satofuka S, Ozawa Y, et al** : Suppression of diabetes-induced retinal inflammation by blocking the angiotensin II type 1 receptor or its downstream nuclear factor- κ B pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 4342—4350, 2007.
- 20) **Horio N, Clermont AC, Abiko A, Abiko T, Shoelson BD, Bursell SE, et al** : Angiotensin AT (1) receptor antagonism normalizes retinal blood flow and acetylcholine-induced vasodilatation in normotensive diabetic rats. *Diabetologia* 47 : 113—123, 2004.
- 21) **Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al** : Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 351 : 28—31, 1998.
- 22) Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317 : 713—720, 1998.
- 23) **Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al** : Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes : randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 372 : 1394—1402, 2008.
- 24) **Sjolie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al** : Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 372 : 1385—1393, 2008.
- 25) **Shirao Y, Kawasaki K** : Electrical responses from diabetic retina. *Prog Retin Eye Res* 17 : 59—76, 1998.
- 26) **Kizawa J, Machida S, Kobayashi T, Gotoh Y, Kurosaka D** : Changes of oscillatory potentials and photopic negative response in patients with early

- diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 50 : 367—373, 2006.
- 27) **Wachtmeister L** : Oscillatory potentials in the retina : what do they reveal. *Prog Retin Eye Res* 17 : 485—521, 1998.
 - 28) **Zhan SS, Beyreuther K, Schmitt HP** : Quantitative assessment of the synaptophysin immunoreactivity of the cortical neuropil in various neurodegenerative disorders with dementia. *Dementia* 4 : 66—74, 1993.
 - 29) **Li DP, Chen SR, Pan HL** : Angiotensin II stimulates spinally projecting paraventricular neurons through presynaptic disinhibition. *J Neurosci* 23 : 5041—5049, 2003.
 - 30) **Kurihara T, Ozawa Y, Shinoda K, Nagai N, Inoue M, Oike Y**, et al : Neuroprotective effects of angiotensin II type 1 receptor (AT1R) blocker, telmisartan, via modulating AT1R and AT2R signaling in retinal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 5545—5552, 2006.
 - 31) **Kurihara T, Ozawa Y, Nagai N, Shinoda K, Noda K, Imamura Y**, et al : Angiotensin II type 1 receptor signaling contributes to synaptophysin degradation and neuronal dysfunction in the diabetic retina. *Diabetes* 57 : 2191—2198, 2008.
 - 32) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329 : 977—986, 1993.
 - 33) **Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M** : Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med* 312 : 1412—1417, 1985.
 - 34) **Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD** : Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 109 : 1417—1427, 2002.
 - 35) **Huang Y, Noble NA, Zhang J, Xu C, Border WA** : Renin-stimulated TGF- β 1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney Int* 72 : 45—52, 2007.
 - 36) **Ichihara A, Suzuki F, Nakagawa T, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M**, et al : Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 17 : 1950—1961, 2006.
 - 37) **Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M, Takemitsu T, Nabi AH, Uddin MN**, et al : Slowly progressive, angiotensin II-independent glomerulosclerosis in human (pro) renin receptor-transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 18 : 1789—1795, 2007.
 - 38) **Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Suzuki F, Nakagawa T, Tada Y**, et al : Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the “handle” region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 114 : 1128—1135, 2004.
 - 39) **Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Nakagawa T, Nishiyama A**, et al : Contribution of nonproteolytically activated prorenin in glomeruli to hypertensive renal damage. *J Am Soc Nephrol* 17 : 2495—2503, 2006.
 - 40) **Takahashi H, Ichihara A, Kaneshiro Y, Inomata K, Sakoda M, Takemitsu T**, et al : Regression of Nephropathy Developed in Diabetes by (Pro) renin Receptor Blockade. *J Am Soc Nephrol* 18 : 2054—2061, 2007.
 - 41) **Danser AH, van den Dorpel MA, Deinum J, Derck FH, Franken AA, Peperkamp E**, et al : Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 68 : 160—167, 1989.
 - 42) **Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Yamashiro K, Koto T, Shinoda H**, et al : Suppression of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis by inhibiting nonproteolytic activation of prorenin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 2686—2692, 2006.
 - 43) **Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Koto T, Shinoda H, Noda K**, et al : Role of nonproteolytically activated prorenin in pathologic, but not physiologic, retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 422—429, 2007.
 - 44) **Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Suzuki F, Nakagawa T**, et al : Nonproteolytic activation of prorenin contributes to development of cardiac fibrosis in genetic hypertension. *Hypertension* 47 : 894—900, 2006.
 - 45) **Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Noda K, Ozawa Y, Fukamizu A**, et al : (Pro) renin receptor promotes choroidal neovascularization by activating its signal transduction and tissue renin-angiotensin system. *Am J Pathol* 173 : 1911—1918, 2008.
 - 46) **Wilkinson-Berka JL** : Prorenin and the (pro) renin receptor in ocular pathology. *Am J Pathol* 173 : 1591—1594, 2008.
 - 47) **Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Tsubota K, Itoh H, Ishida S** : Pathologic roles of prorenin and (pro) renin receptor in the eye. *Front Biosci* 13 : 3884—3895, 2008.
 - 48) **Nagai N, Oike Y, Izumi-Nagai K, Urano T, Kubota Y, Noda K**, et al : Angiotensin II type 1 receptor-mediated inflammation is required for choroidal neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26 : 2252—2259, 2006.
 - 49) 坪田一男 : 活性酸素・炎症 : エイジング仮説. *日眼会誌* 111 : 193—206, 2007.
 - 50) **Nagai N, Oike Y, Izumi-Nagai K, Koto T, Satofuka S, Shinoda H**, et al : Suppression of choroidal neovascularization by inhibiting angiotensin-converting enzyme : minimal role of bradykinin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 2321—

- 2326, 2007.
- 51) **Seddon JM, George S, Rosner B, Rifai N** : Progression of age-related macular degeneration : prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol* 123 : 774—782, 2005.
 - 52) **Fasler-Kan E, Wunderlich K, Hildebrand P, Flammer J, Meyer P** : Activated STAT3 in choroidal neovascular membranes of patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 219 : 214—221, 2005.
 - 53) **Izumi-Nagai K, Nagai N, Ozawa Y, Mihara M, Ohsugi Y, Kurihara T, et al** : Interleukin-6 receptor-mediated activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) promotes choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 170 : 2149—2158, 2007.
 - 54) **Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ** : The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 110 : 1273—1280, 2003.
 - 55) **van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Wittteman JC, Hofman A, de Jong PT** : Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy : the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 : 3771—3777, 2003.
 - 56) A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss : AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 119 : 1417—1436, 2001.
 - 57) **Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N** : Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 28 : 958—966, 1975.
 - 58) **Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF** : Fish oil supplementation in type 2 diabetes : a quantitative systematic review. *Diabetes Care* 23 : 1407—1415, 2000.
 - 59) **Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ** : Fish consumption, fish oil, ω -3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23 : e20—30, 2003.
 - 60) **Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al** : Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS) : a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369 : 1090—1098, 2007.
 - 61) **Seddon JM, George S, Rosner B** : Cigarette smoking, fish consumption, ω -3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration : the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 124 : 995—1001, 2006.
 - 62) **Rodriguez A, Sarda P, Nessmann C, Boulot P, Leger CL, Descomps B** : δ 6- and δ 5-desaturase activities in the human fetal liver : kinetic aspects. *J Lipid Res* 39 : 1825—1832, 1998.
 - 63) **Koto T, Nagai N, Mochimaru H, Kurihara T, Izumi-Nagai K, Satofuka S, et al** : Eicosapentaenoic acid is anti-inflammatory in preventing choroidal neovascularization in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 4328—4334, 2007.
 - 64) **Bone RA, Landrum JT, Mayne ST, Gomez CM, Tibor SE, Twaroska EE** : Macular pigment in donor eyes with and without AMD : a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 235—240, 2001.
 - 65) **Bernstein PS, Zhao DY, Wintch SW, Ermakov IV, McClane RW, Gellermann W** : Resonance Raman measurement of macular carotenoids in normal subjects and in age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology* 109 : 1780—1787, 2002.
 - 66) **Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, et al** : Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *Eye Disease Case-Control Study Group. JAMA* 272 : 1413—1420, 1994.
 - 67) **Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al** : Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration : the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 75 : 216—230, 2004.
 - 68) **Richer S, Devenport J, Lang JC** : LAST II : Differential temporal responses of macular pigment optical density in patients with atrophic age-related macular degeneration to dietary supplementation with xanthophylls. *Optometry* 78 : 213—219, 2007.
 - 69) **Izumi-Nagai K, Nagai N, Ohgami K, Satofuka S, Ozawa Y, Tsubota K, et al** : Macular pigment lutein is anti-inflammatory in preventing choroidal neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27 : 2555—2562, 2007.
 - 70) **Tanaka T, Makita H, Ohnishi M, Mori H, Satoh K, Hara A** : Chemoprevention of rat oral carcinogenesis by naturally occurring xanthophylls, astaxanthin and canthaxanthin. *Cancer Res* 55 : 4059—4064, 1995.
 - 71) **Izumi-Nagai K, Nagai N, Ohgami K, Satofuka S, Ozawa Y, Tsubota K, et al** : Inhibition of choroidal neovascularization with an anti-inflammatory carotenoid astaxanthin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 : 1679—1685, 2008.
 - 72) **Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, et al** : Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 275 : 218—220, 1997.
 - 73) **Li HF, Chen SA, Wu SN** : Evidence for the stimulatory effect of resveratrol on Ca^{2+} -activated K^+ current in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res* 45 : 1035—1045, 2000.

74) **Brakenhielm E, Cao R, Cao Y** : Suppression of angiogenesis, tumor growth, and wound healing by resveratrol, a natural compound in red wine and grapes. *FASEB J* 15 : 1798—1800, 2001.

75) **Wang Q, Xu J, Rottinghaus GE, Simonyi A, Lubahn D, Sun GY**, et al : Resveratrol protects against global cerebral ischemic injury in gerbils. *Brain Res* 958 : 439—447, 2002.

Comment : 吉村 長久

慶應義塾大学石田 晋先生の宿題報告は「生活習慣病と眼」という今後さらに重要度を増していくテーマについて、糖尿病網膜症と加齢黄斑変性を題材に研究したものであった。この2つの疾患は、いずれも眼内血管新生という共通の終末病態を示し、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)がその発症、進展に重要な役割を果たしていることが知られている。しかしながら、VEGF を制御できればこれらの疾患に満足できる治療を行うことができるのかという点と実際はそれほど簡単ではない。

本報告では、糖尿病網膜症と加齢黄斑変性を VEGF による疾患としてだけでなく、炎症疾患としても捉え、これらの疾患の発症メカニズムにレニン-アンジオテンシン系(RAS)の活性が関与していることをさまざまな角度から明らかにしている。飢餓の時代に生命維持に必須の役割を担ってきた RAS が現在ではメタボエイジングを進行させる因子として働いていることは、皮肉ではあるが、一方では理解しやすいことでもあり、大変に興味深く思えた。確かに生活習慣病と疾患という観点に立てば、RAS は VEGF に匹敵する重要な因子であろう。このような観点を明確に示した点でこの宿題報告は成功であったといえよう。

次いで、著者らは機能性食品に含まれるエイコサペンタエン酸、ルテイン、アスタキサンチン、レスベラトロールの網膜血管病変に対する役割について、詳細な分析を行っている。これらの結果は、機能性食品の医学効果と作用機序をつなぐ missing ring を示した点に大きな意義がある。その臨床的効果に対する期待が大きい割りに科学的根拠が乏しい機能性食品を冷徹な科学の目から評価した点は貴重である。

このように、本研究は「生活習慣病と眼」という一見当たり前のように思いがちでありながら、実は科学的根拠を示すことが難しいテーマを大変うまくこなしたものである。ただ、焦点を絞ることの困難さのためか、報告が総花的になってしまった点は残念であった。できれば、RAS の系に集中してそのメカニズムをもう少し深く掘り下げてもらえたなら、もっとインパクトのあるものになったのではないかと思う。