




審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1208 号	氏名	前 田 訓 志
審査担当者	主 査	孫 水 圭 	
	副主査	山田研太郎 	
	副主査	田 中 永 一 郎 	
主論文題目：DNA aptamer raised against advanced glycation end products (AGEs) prevents abnormalities in electroretinogram of experimental diabetic retinopathy 実験的糖尿病網膜症における AGE に対する DNA aptamer を用いた網膜電図異常の抑制			

審査結果の要旨（意見）

今回、STZ により作成した 1 型糖尿病モデルラットにおいて、網膜電図異常を AGE アプタマーが改善した。ごく早期の糖尿病モデルであるため、網膜細胞の形態学的な異常は見られなかったが（網膜の菲薄化等）、AGE アプタマーが網膜の機能的異常を改善したことから、臨床より早期の病態における AGE アプタマーによる介入が期待される。今回、AGE アプタマーにより酸化ストレスのマーカーは改善しなかったが、糖尿病由来血清 AGE が減少していた。AGE アプタマーがどのようなメカニズムで血清 AGE レベルを低下させたかは興味深い。おそらくマクロファージによる貪食、組織での AGE 分解が関与した可能性が示唆される。現在加齢黄斑変性症に対して使用されている VEGF アプタマーは眼球に直接投与する方法で臨床現場において上市されている。今回の AGE アプタマーの投与方法は腹腔内投与であったが、直接眼球内に投与する方法も是非検討して頂きたいところである。今後の臨床応用に向けた研究の進展に期待したい。

論文要旨

網膜電図における a 波、b 波、op 波の振幅減弱や潜時遅延などの異常は、早期の糖尿病網膜症において明らかな血管異常が出現する以前からみられる特徴的所見である。我々は 2 型糖尿病ラットを用いた糖尿病網膜症の実験で、血清中の AGEs 濃度と op 波の潜時遅延は関連があることを示したが、網膜電図異常における AGEs の役割は不明のままである。今回我々は、実験的 1 型糖尿病ラットを用いて、AGEs に高い親和性を有する DNA aptamer (AGE-aptamer) が網膜電図異常を抑制するかどうか調べた。ストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病ラットもしくはコントロールラットに、それぞれ AGE-aptamer とコントロールアプタマーを充填した浸透性ミニポンプを腹腔内留置し持続投与した。体重、随時血糖、空腹時血糖、血圧を毎週測定し、網膜電図、採血検査を実験の開始時と終了時に施行した。

AGE-aptamer は体重、随時血糖、空腹時血糖、血圧、HbA1c、脂質には作用しなかったが、血清中の AGEs 濃度を抑制し、網膜電図における a 波、b 波、op 波の振幅減弱を抑制した。今回の実験から、AGE-aptamer が AGEs の有害作用を阻害することで、糖尿病網膜症の網膜電図異常を抑制したことが示唆された。