

# Basic & Clinical TOPICS

## 最新論文レビュー

基礎  
1

### 可溶性エポキシド加水分解酵素の阻害は、 糖尿病網膜症を予防する

Inhibition of soluble epoxide hydrolase prevents diabetic retinopathy.  
Hu J, et al. Nature. 2017; 552: 248-52.

#### 論文紹介・解説

愛知医科大学医学部内科学講座糖尿病内科<sup>1)</sup>， 准教授<sup>2)</sup>

加藤 誠<sup>1)</sup> 神谷 英紀<sup>2)</sup>

Makoto Kato

Hideki Kamiya

#### はじめに

糖尿病網膜症は成人における失明の重要な原因の1つであり、網膜細小血管を構成する内皮細胞と周皮細胞の進行性喪失のほか、血管漏出および網膜浮腫をもたらす血管間接合部の緩徐な破綻を特徴とする。初期病変として、内皮細胞の機能異常、周皮細胞の脱落と血管壁の基底膜肥厚がみられ、網膜症が進行すると炎症性細胞の浸潤、組織破壊および血管新生がみられるようになる。Fremingらのグループは以前より可溶性エポキシド加水分解酵素(sEH)が、ドコサヘキサエン酸由来のジオールである19,20-ジヒドロキシドコサペンタエン酸(19,20-DHDP)を生成することで周皮細胞の喪失や内皮バリア機能の破綻を招く重要な酵素であることを示した。本論文で著者らはsEH発現の増加は糖尿病網膜症の病因における重要な因子であり、sEHを阻害することにより網膜症進行を抑制しうることを示唆した。

#### 方法・結果

生後4週間で著明な高血糖をきたす糖尿病モデルマウスである $Ins2^{Akita}$ マウスおよび野生型マウスの両者において、網膜のミュラー細胞内でsEHの発現が認められたが(図1A)、特に $Ins2^{Akita}$ マウスではsEH発現およ

び活性が生後3ヵ月頃から顕著となり、時間経過とともに増加していた(図1B, C)。また、非増殖糖尿病網膜症の段階においては、重症度に比例してsEH発現の増加(図1D~F)および19,20-DHDPの蓄積(図1G)がみられた。生後6~8週の $Ins2^{Akita}$ マウスに、sEH阻害剤であるtrans-4-[4-(3-adamantan-1-ylureido)cyclohexyloxy]-benzoic acid(t-AUCB)を経口投与したところ(2mg/L)、月齢12ヵ月の網膜において19,20-DHDP蓄積が著明に抑制されていた(図1H)。

次に著者らは、網膜細小血管の細胞に注目し、細胞間接着部の検討を行った。周皮細胞と内皮細胞の接着部分はN-カドヘリンに富んでいるが、 $Ins2^{Akita}$ マウスの網膜では、網膜血管壁細胞の欠損だけでなくN-カドヘリン発現の減少も認められた。またそれと一致してデスミン陽性壁細胞の喪失もみられた。さらに、内皮細胞間の接着も影響を受けることがVE-カドヘリン染色で明らかとなった。 $Ins2^{Akita}$ マウスにsEH阻害剤を投与することによって、非増殖糖尿病網膜症の特徴的な所見である周皮細胞数の減少、血管外における周皮細胞と無細胞毛細血管の増加および血管透過性の亢進はほぼ正常化された。

19,20-DHDPがカドヘリン局在に影響を及ぼすことによって網膜症の進行に寄与するという仮定のもと、さらなる検討が行われた。培養ヒト内皮細胞に19,20-DHDP処置を行うとVE-カドヘリンの連続性が破壊され、デキス