

# 中・高年齢者発症の加齢黄斑変性症における 環境汚染物質の代謝産物・代謝経路の解明

東京女子医科大学 東医療センター眼科  
准教授 三村 達哉

(共同研究者)

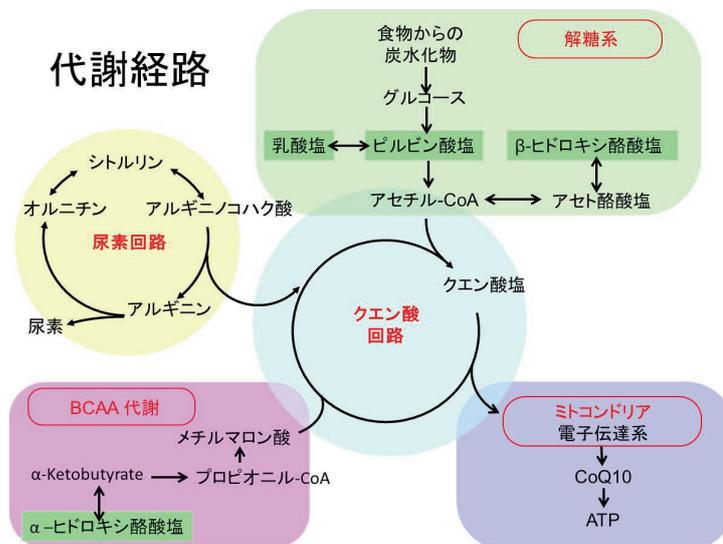
東京女子医科大学 東医療センター眼科 医療練士 大熊 博子  
東京女子医科大学 東医療センター眼科 医療練士 横佐古 加奈子

## はじめに

近年、高齢化社会に伴い、メタボリック症候群、高血圧、高脂血症、糖尿病が増加している。これらの成人病は、糖尿病網膜症、網膜動脈/静脈閉塞症、加齢黄斑変性症などを引き起こし、視機能を低下させる。網膜硝子体疾患は失明の最大の原因であり、その病態解明と、新規の治療戦略の開発が急務となっている。

加齢黄斑変性症は加齢とともに、網膜中心部が障害され視力が低下する疾患であり、代謝産物の蓄積の関与などが考えられているが、これまでに体内における代謝産物と加齢黄斑変性症との関係について検討した報告はない。近年、加齢を誘発、進展させる酸化ストレスに、代謝回路の第一段階となる解糖系代謝（第1図）が関与することが、明らかになりつつあるが網膜疾患との寒冷性については不明である。本研究では、加齢黄斑変性症における解糖系代謝を調べるために、解糖系による糖の酸化で生成する乳酸塩とピルビン酸塩の尿中濃度を測定した。

第1図



## 方法

未治療の加齢黄斑変性症の患者17例を対象とし、加齢黄斑変性症の病態から患者を典型加齢黄斑変性症患者8例（典型AMD群）とポリープ状脈絡膜血管症患者9例（PCV群）の2群に分けた。空腹時の対象者の尿を採取し、尿中のピルビン酸塩、乳酸塩、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸塩、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸塩の濃度を測定し、正常健常者の標準基準値（平均値）に対する割合を求めた。

## 結果

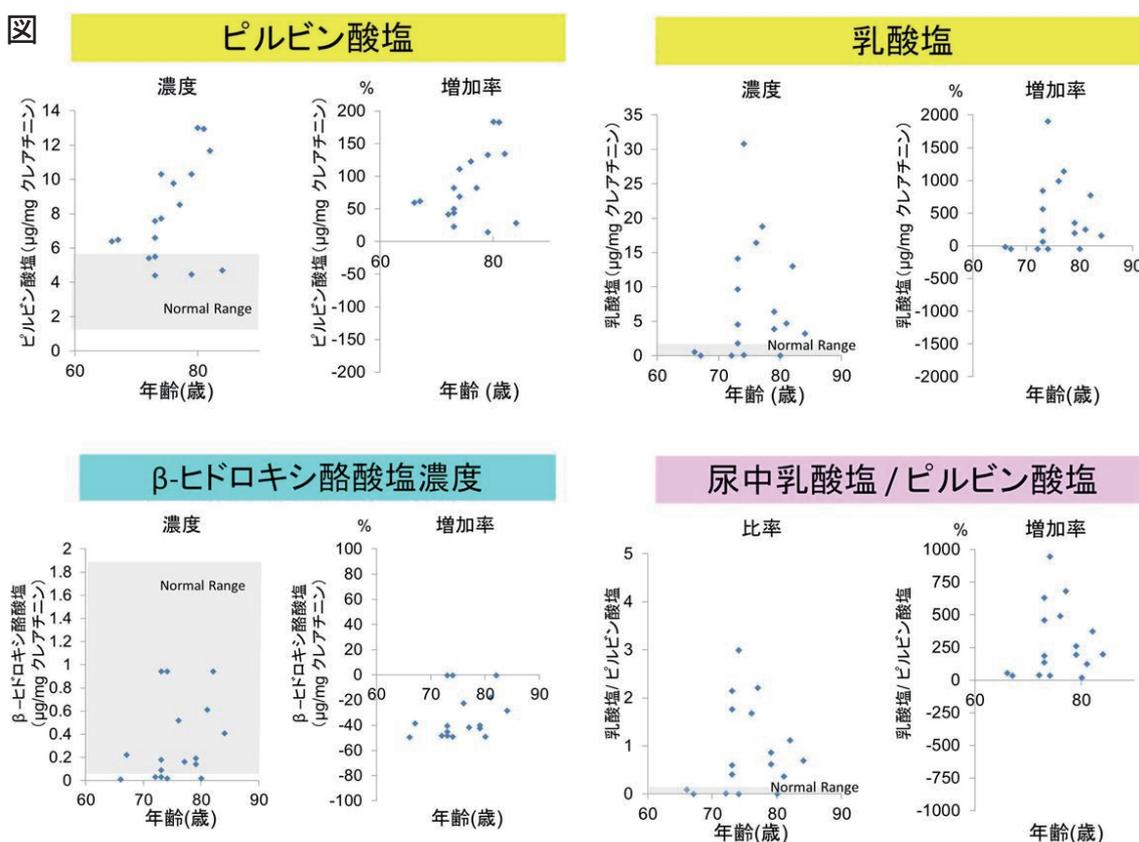
尿中のピルビン酸塩、乳酸塩、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸塩、乳酸塩/ピルビン酸塩の比率を第2図に示す。

ピルビン酸塩の平均濃度は $8.0 \pm 2.8$  ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニンで乳酸塩の平均濃度は $7.5 \pm 8.3$  ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン)であった。健常人の基準値に対する増加率はピルビン酸塩が $83.6 \pm 51.1\%$ 増加しており、乳酸塩は $426.5 \pm 527.8\%$ 増加していた。

一方、解糖系代謝がTCAサイクルに入らずに生成される $\beta$ -ヒドロキシ酪酸塩の濃度は $0.3 \pm 0.3$  ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン)であった。基準値に対する増加率は $-33.1 \pm 17.5\%$ と、低下が見られた。

乳酸塩/ピルビン酸塩の比率の基準値に対する増加率は $315.0\%$ であった。

第2図



次に加齢黄斑変性症の病態により、典型加齢黄斑変性症（典型AMD群）とポリープ状脈絡膜血管症（PCV群）の二群に分けて、各パラメーターを比較した。その結果、いずれの項目においても有意差は見られなかった（第1表）。

第1表

典型 AMD 群 vs. PCV 群

	標準基準値 女性 / 男性 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン)	典型AMD (N=8)	PCV (N=9)	P 値 典型AMD vs. PCV
<b>ピルビン酸</b>				
尿中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン)	0.6-6.6/0.5-5.9	8.3 $\pm$ 3.1	7.7 $\pm$ 2.4	**0.3502
増加率 (%)	-	93.4 $\pm$ 59.0	74.9 $\pm$ 41.0	**0.2500
<b>乳酸</b>				
尿中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン)	0.0-1.6/0.0-1.6	4.6 $\pm$ 5.4	10.1 $\pm$ 9.6	**0.0960
増加率 (%)	-	244.2 $\pm$ 343.4	588.5 $\pm$ 604.7	**0.0960
<b><math>\alpha</math>-ヒドロキシ酪酸塩濃度</b>				
尿中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ Cr)	0.2-2.8/0.2-2.8	0.5 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.4	**0.1233
増加率 (%)	-	-36.7 $\pm$ 15.6	-27.6 $\pm$ 13.5	**0.1233
<b><math>\beta</math>-ヒドロキシ酪酸塩濃度</b>				
尿中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ クレアチニン)	0.0-1.9/0.0-1.9	0.3 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.3	**0.3406
増加率 (%)	-	-35.1 $\pm$ 17.6	-31.3 $\pm$ 17.2	**0.3406
<b>乳酸/ピルビン酸 比率</b>				
比率	0.1-0.2/0.1-0.2	0.6 $\pm$ 0.7	1.2 $\pm$ 1.0	**0.0955
増加率 (%)	-	250.8 $\pm$ 173.6	440.7 $\pm$ 411.1	**0.0734

考 察

過去の研究で、網膜のアデノシン三リン酸 (ATP) は、主に解糖を経て産生されることが分かっている。従って、解糖系が阻害されると、ピルビン酸塩は、TCA回路に入ることができずに増加し、更に増加したピルビン酸の一部が乳酸塩に変換されるため、乳酸塩も増加する。

本研究では加齢黄斑変性症患者で、解糖系とクエン酸回路 (TCA サイクル) の中間体であるピルビン酸塩と、その還元で産生する乳酸塩が尿中で増加していた。また、乳酸塩/ピルビン酸塩の比率が高くなっており、加齢黄斑変性症の患者では解糖系代謝が抑制されていることが明らかとなった。解糖系代謝の抑制はTCA サイクルにおけるATPの産生低下につながる。これらの結果により、加齢黄斑変性症の病態に解糖系の異常が関係している可能性が示唆された。

## 要 約

加齢を誘発、進展させる酸化ストレスに解糖系代謝が関与することが、近年明らかとなってきた。本研究では、加齢黄斑変性症における解糖系代謝を調べるために、解糖系による糖の酸化で生成する乳酸塩とピルビン酸塩の尿中濃度を測定した。その結果、加齢黄斑変性症患者で、解糖系とTCAサイクルの中間体であるピルビン酸の増加と、ピルビン酸の還元で産生する乳酸塩が尿中に増加していた。乳酸塩／ピルビン酸塩比の増加は解糖系からTCAサイクルに入った後のATP産生低下につながることから、加齢黄斑変性症患者ではTCAサイクルにおいてミトコンドリア機能によるエネルギー産生の効率が低下していると考えられた。

## 文 献

1. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med.* 92 (2 Pt 1) : 227-37, 1980.
2. Winkler BS, Arnold MJ, Brassell MA, Puro DG. Energy metabolism in human retinal Muller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 (10) : 3183-3190, 2000
3. Lehninger AL *Principles of biochemistry.* Worth, New York, 1982
4. Semenza GL. HIF-1 mediates the Warburg effect in clear cell renal carcinoma. *J Bioenerg Biomembr* 39(3) : 231-234, 2007
5. Chiu CJ, Taylor A. Dietary hyperglycemia, glycemic index and metabolic retinal diseases. *Prog Retin Eye Res* 30 (1) : 18-53, 2011