

平成 30 年 5 月 2 日

本件の報道解禁につきましては、日本時間 5 月 10 日 18 時以降に お願い致します。

報道機関 各位

糖尿病網膜症の増悪に關与する 新規分子メカニズムを解明

富山大学大学院医学薬学研究部(医学)病態・病理学講座の山本助教、笹原教授らは、これまでに報告のないレベルの重度糖尿病網膜症モデルマウス(N-PR β -K0)を新たに作製しました。糖尿病網膜症は糖尿病の合併症の一つで、本邦における失明の25%程度を占める重篤な疾患です。N-PR β -K0マウスは、これまでの動物モデルでは報告のない重度の牽引性網膜剥離を起こし、深刻な病的血管新生を発症することから、糖尿病網膜症の主症状を効率よく再現すると言えます。N-PR β -K0マウスを用いた分子生物学的解析の結果、網膜微小血管を被覆するペリサイト叢群の脱落に続く血管内皮増殖因子群(PLGF および VEGF-A)の過剰産生により病的血管新生が誘導されることが明らかとなりました。また、網膜細動静脈を被覆する別のペリサイト叢群が血小板増殖因子(PDGF-BB)の過剰産生に反応して異常増殖し、網膜剥離の主要因である増殖膜形成に關与することが明らかとなりました。増殖膜形成と血管新生が共に網膜微小血管を被覆するペリサイト叢群の脱落が引き金となり、PDGF-BBが増殖膜形成に、PLGF/VEGF-Aが病的血管新生にそれぞれ独立して作用していることを発見した新規性の高い研究結果です。また、それら増殖因子シグナルカスケードと網膜ペリサイトが、糖尿病網膜症の新たな創薬ターゲットとなることが期待できます。この研究成果は、イギリス時間の2018年5月10日10時(日本時間:5月10日18時)に英国科学雑誌「EBioMedicine」に掲載されます。

つきましては、取材・報道方よろしくお願ひします。

■研究内容

糖尿病網膜症は、牽引性網膜剥離と網膜病的血管新生を引き起こし、本邦における失明患者の25%程度を占める重篤な疾患である。糖尿病患者の高血糖状態が遷延することによる血管のダメージと、網膜血管からペリサイトの逸脱が起こることが起点となって病態が進行するものと考えられているが、発症分子メカニズムの詳細はいまだ不明である。

糖尿病網膜症治療薬開発における問題点として、動物モデルの不足が挙げられる。これまでに開発されてきた動物モデルは、ヒト糖尿病網膜症の初期病変のみの再現にとどまり、後期の著しい網膜病変(牽引性網膜剥離、病的血管新生)を再現できる動物モデルが切望されていた。そのような背景から、糖尿病網膜症における牽引性網膜剥離に対する治療薬は皆無で、病的血管新生に対しても既存薬の効果は限定的である。

我々は、独自に作出した PDGFR β の Flox マウスと神経系細胞や神経堤細胞に発現する Nestin のプロモーター領域下流に Cre recombinase を発現するマウスを交配することによって、網膜微小血管に偏在するペリサイト亜群 (NG2⁺ α SMA⁻ペリサイト) を特異的にノックアウトすることができる新規網膜症マウスモデル (N-PR β -KO マウス) を作出した。N-PR β -KO マウスはこれまでの動物モデルと異なり、糖尿病網膜症後期の著しい網膜病変(牽引性網膜剥離、病的血管新生)を効率よく再現した。

さらに我々は、N-PR β -KO マウスを用いた分子生物学的解析から、これまで不明であった牽引性網膜剥離にかかわる分子シグナルを明らかにした。N-PR β -KO マウスの網膜では、PDGF-BB が過剰産生され、PDGF-BB の受容体である PDGFR α を発現する網膜アストロサイトの異常発達を招くとともに、PDGFR β を発現し網膜細動静脈に偏在するペリサイト亜群 (NG2⁺ α SMA⁺ペリサイト) の血管からの遊走および筋線維芽細胞様変化 (pericyte-fibroblast transition; PFT) によって、増殖膜形成の促進にかかわることを明らかにした。

一方で、病的血管新生の分子メカニズム解析においては、網膜微小血管に偏在するペリサイト亜群 (NG2⁺ α SMA⁻ペリサイト) の逸脱によってむき出しになった血管内皮細胞に対して、PLGF および VEGF-A が作用して病的血管新生が起こることを明らかにした。また、PLGF/VEGF-A の共通

の受容体である VEGFR1 のシグナル伝達不全マウス (Flt1TK^{-/-}) を N-PRβ-KO マウスと交配したところ、血管病変が著しく改善することも見出した。

以上の結果から、我々は、糖尿病網膜症の主症状を呈するマウスモデルの開発に成功し、牽引性網膜剥離の分子メカニズムとして PDGF-BB-PDGFR α /PDGFR β シグナルを発見し、病的血管新生には PLGF/VEGF-A-VEGFR1 シグナルが重要な役割を果たすことを明らかにした。また、網膜には少なくとも2つのペリサイト亜群が存在し、糖尿病網膜症では網膜微小血管に偏在するペリサイト亜群 (NG2⁺ αSMA⁻ペリサイト) が傷害を受けるため、網膜細動静脈に偏在する別のペリサイト亜群 (NG2⁺ αSMA⁺ペリサイト) が過剰に増殖し、PFT を起こし、筋線維芽細胞となって増殖膜形成に寄与することが示唆された。これら分子シグナルや特定のペリサイト亜群が、糖尿病網膜症の根本的治療の新たな創薬ターゲットとなると考えられる。

なお、本研究は富山大学 和漢診療学講座、上武大学 医学生理学研究所との共同研究の成果である。また、文部科学省新学術領域研究(血管-神経ワイヤリングにおける介在細胞の役割と EMP-神経幹細胞間生物活性の解析, 課題番号: JP23122506)、JSPS 基盤研究 C (神経幹細胞の血管性 niche の解明および血管-神経相互作用物質の研究, 課題番号: JP26460360) および JSPS 基盤研究 B (PDGF が誘導する幹細胞を標的とした神経組織の再生と修復, 課題番号: JP25293093) などによる支援を受けて実施されたものである。

■公開日：イギリス時間の 2018 年 5 月 10 日 10:00 とされているため、日本時間 2018 年 5 月 10 日 18 時以降にお願い致します。

※本件の取扱いについては、上記解禁時間以降でお願いします。



■雑誌名 : EBioMedicine

■論文題名 : The novel pathogenesis mediated by multiple RTK signals is uncovered in newly developed retinopathy mouse model.

■著者 : Kitahara H, Kajikawa S, Ishii Y, Yamamoto S, Hamashima T, Azuma E, Sato H, Matsushima T, Shibuya M, Shimada Y, Sasahara M

■取材対応可能日時 :

5月7日～9日 10:00-18:00

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学 医学部 病態・病理学講座

山本誠士

TEL. 076-415-8879