

2020年12月10日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 加齢黄斑変性の進行予防のための新規治療法の開発

### ーアンジオテンシン II 1 型受容体拮抗剤で脂質代謝改善・視機能回復ー

慶應義塾大学医学部眼科学教室の坪田一男教授、小沢洋子特任准教授（聖路加国際大学研究教授兼任）、永井紀博講師、同生理学教室の岡野栄之教授らを中心としたグループは、高脂肪食を継続摂取させて作製した加齢黄斑変性モデルマウスに対し、高血圧治療にも用いられているアンジオテンシン II 1 型受容体拮抗剤 (Angiotensin II type 1 receptor blocker; ARB) を投与し、病態の進行予防・視機能回復に成功しました。

加齢黄斑変性は日本の失明原因の第 4 位です。長年の炎症と酸化ストレスの蓄積により発症するため、日ごろからリスク要因とされる高脂肪食の過剰な摂取や喫煙を控え、予防することが重要です。今回の研究では、高脂肪食を食べ続けると、炎症性細胞であるマクロファージ（注 1）に脂質（コレステロールを含む酸化 low-density lipoprotein; 酸化 LDL）が蓄積し、活性化したマクロファージが網膜局所に集積して炎症を引き起こし、網膜色素上皮（注 2）を変性させて視機能の低下をきたすことを示しました。さらに、それらはすべて ARB の連日投与で回復し得ることを示しました。また、高脂肪食によるマクロファージの脂質蓄積は、脂質負荷による刺激で一連の分子発現が抑制され、コレステロール排出に必要なトランスporterである ABCA1 の発現が低下するためであり、ARB はその上流のシグナルを回復させることで ABCA1 の発現維持に作用することを示しました。

今回の研究成果により、加齢黄斑変性の進行予防に ARB が効果を持つ可能性を示しました。今後はこれをもとに、高脂肪食を嗜好する現代人において加齢黄斑変性を予防する新規予防治療法が開発されることが期待されます。

本研究成果は、2020年12月9日（英国時間）に、『Communications Biology』のオンライン版に掲載されました。

#### 1. 研究の背景と概要

加齢黄斑変性は 50 歳以上の 1% 以上に見られ、加齢とともに進行し、中心視力を脅かすため高齢化社会では社会問題となる疾患です。片眼に発症した後、年月を経て他眼にも発症することは珍しくなく、Quality of Life (QOL) に大きく影響し得る疾患です。滲出型と萎縮型に分かれますが、両者の根底にはいずれも長年の慢性炎症と酸化ストレスの悪性サイクルがあり、ドルーゼンなどの異常な脂質蓄積による前駆病変をきたすこともあります。しかし、このような病変が無くても網膜視細胞外節が短縮したり、黄斑部網膜の抗酸化ストレス作用を持つルテインが減少したりすることは、本研究グループの臨床研究で既に示されました (Nagai, Ozawa et al. J Clin Med 2020)。

この疾患の進行を遅らせるために、抗酸化サプリメントが一定の効果を持つことが既に臨床試験で示され、その成分の一つであるルテインが網膜に対して抗酸化作用を持つことを本グループでも報告してきました (Kamoshita, Ozawa et al. Sci Rep 2016)。しかし、この方法では炎症の元を断つことは期待できず、さらなる研究が必要とされました。

一方、加齢黄斑変性では網膜色素上皮の老化に伴う変化とともに、マクロファージのコレステロール排出障害が関連し得ることが報告されました。しかしその分子メカニズムは不明でした。そこで今回、高脂肪食の継続摂取が加齢黄斑変性のモデルとなると仮説し、さらにそれがストレス応答シグナルでありメタボリックシンドロームに関係の深いレニン・アンジオテンシン系 (注 3) と関係すると仮説し、その検証を行いました。また、レニン・アンジオテンシン系がコレステロール排出不全をきたす分子メカニズムの一端を解明しました。

## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

高脂肪食の継続摂取は、マウスの網膜色素上皮に異常な脂質を沈着させ加齢黄斑変性の特徴的所見の一部を示し視機能を低下させました。また、マクロファージのコレステロール排出に働くトランスポーターである ABCA1 の発現を低下させ、その結果、脂質 (酸化 LDL) が異常蓄積したマクロファージでは炎症性サイトカインの発現が上昇しました。そしてこのことが上述の加齢黄斑変性の特徴的所見を引き起こしたことが明らかとなり、高脂肪食を継続摂取させたマウスが加齢黄斑変性モデルとして研究に利用可能であることが示されました。さらに、ARB を投与するとその所見がほとんど見られなくなることから、ARB が ABCA1 上流のシグナルを回復させることで ABCA1 の発現を維持し、脂質の蓄積を防ぎ、マクロファージの活性化に伴う炎症性サイトカインの発現を防ぎ加齢黄斑変性の基盤病態を抑制し得ることが示されました (図 1)。今後は、ヒトでの臨床応用に向けて、さらなる分子メカニズムの解明が期待されます。また、ヒト臨床試験で進行予防効果を効率よく測定するためのバイオマーカーを確立するために、加齢黄斑変性およびその前駆病変を持つ患者の基盤データを集めることが必要とされます。

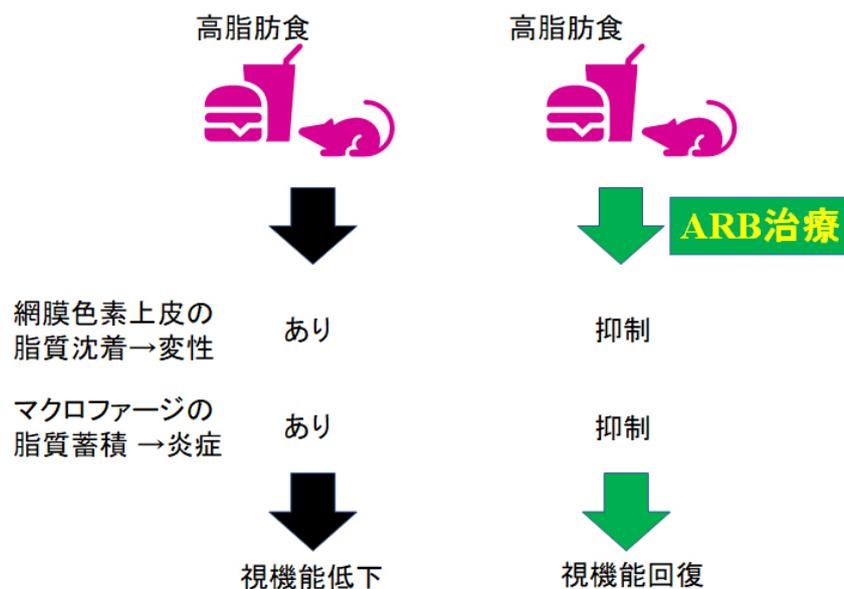


図 1 : 本研究のまとめ

高脂肪食を継続摂取すると、網膜色素上皮とマクロファージには異常な脂質蓄積があり、視機能低下や炎症を引き起こすこと、ARB を投与すればこれらが抑制できることを示します。

### 3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 18K09422、および一部はノバルティスファーマ株式会社の受託研究費の支援によって行われました。

### 4. 論文

英文タイトル : Renin–angiotensin system impairs macrophage lipid metabolism to promote age-related macular degeneration in mouse models

タイトル和訳 : レニン・アンジオテンシン系はマクロファージの脂質代謝異常をきたし加齢黄斑変性を進行させる

著者名 : 永井紀博、川島弘彦、戸田枝里子、本間耕平、長田秀斗、Naymel A Guzman、芝田晋介、内山康夫、岡野栄之、坪田一男、小沢洋子\* (\*Corresponding author)

掲載誌 : Communications Biology

DOI : 10.1038/s42003-020-01483-2

#### 【用語解説】

(注 1) マクロファージ : 生体内の異物などを貪食し生体防御にも働くが、異常活性化すると炎症性サイトカインを分泌して組織を攻撃する。

(注 2) 網膜色素上皮 : 網膜の最外層にあり、光を受けて視覚を形成する網膜視細胞のメンテナンス等を行う細胞。加齢により代謝が落ちると脂質蓄積を生じ、炎症を引き起こす。網膜色素上皮の機能低下は視機能低下を引き起こす。

(注 3) レニン・アンジオテンシン系 : 元来、血圧上昇を引き起こす因子として知られる。その後、肥満や生活習慣病などのメタボリックシンドロームに関与することが報告され、ストレスにより誘導され炎症を起こしうるということが知られる。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部眼科学教室

特任准教授 小沢 洋子 (おざわ ようこ)

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-3353-1211 E-mail : ozawa@a5.keio.jp

#### 【本リリースの配信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課 : 山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。