

2022年9月12日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

近視進行を抑制する血管内皮増殖因子の新たな機能を発見

—近視の進行を遅らせるために血管を保護することが有効—

慶應義塾大学医学部眼科学教室の坪田一男名誉教授（株式会社坪田ラボ CEO）、栗原俊英専任講師、張琰（大学院医学研究科博士課程3年生）、丁憲煜特任助教らの研究グループは、網膜色素上皮由来の血管内皮増殖因子（VEGF：注1）の軸性近視に関わる機能を明らかにしました。

近視の有病率の急増につれ、近視の発症に関わる要因や近視進行抑制に対する関心が高まる中、網膜の後方に位置する脈絡膜が薄くなること、すなわち菲薄化が近視発症原因の一つと考えられています。本研究では、網膜色素上皮由来のVEGFを欠損させることで脈絡膜が菲薄化され、眼軸長（注2）伸長と屈折度（注3）の近視化が引き起こされることを報告しました。

本研究成果により、いまだ解明できていない近視進行メカニズムの一端が明らかとなり、脈絡膜の構造維持に関わるVEGFの適切な制御が、新たな軸性近視の進行抑制療法の開発につながることを示唆されました。

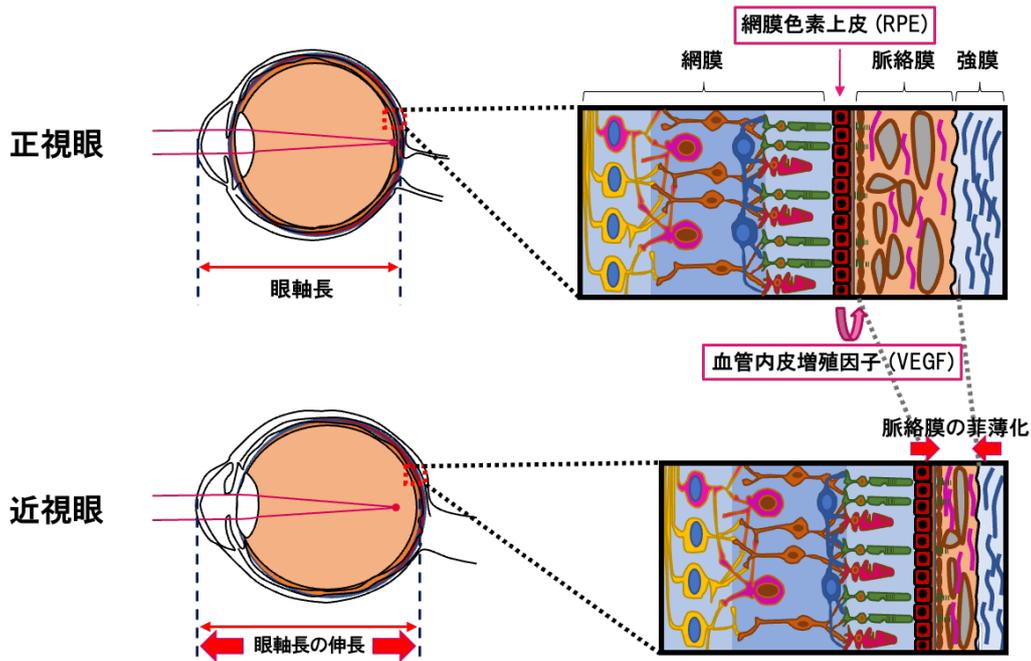
今回の研究成果は、8月24日（グリニッジ標準時）に学際的総合ジャーナル *PNAS Nexus* に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

近視とは網膜より前方に焦点が結ぶ状態で、近視の多くは軸性近視と呼ばれ、眼軸長伸長により進行します（図1）。近視の有病率の増加につれ、近視の発症に関わる要因と近視進行抑制や予防法に対する関心が高まっています。近年の研究により、脈絡膜は眼の発達と恒常性維持に重要であることが指摘されており、脈絡膜の菲薄化は近視の構造的特徴であることが示されています。脈絡膜の厚さと眼軸長の間には負の相関があることから、脈絡膜の厚さの変化が眼軸長伸長の予測バイオマーカーである可能性が示唆されています。本グループのマウス近視モデルを用いたこれまでの研究でも、近視進行とともに脈絡膜の菲薄化が生じることを示してきました（Mori et al. *Sci Rep.* 2019, Jiang et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021）。しかし、脈絡膜の近視の発症や進行に関与する詳細なメカニズムは明らかになっていません。

脈絡膜は血管が豊富な網膜の外側を覆う組織で、網膜の細胞へ酸素や栄養を供給し、眼の恒常性維持に寄与しています。本研究では、網膜と脈絡膜の間に位置する網膜色素上皮（RPE）細胞が、血管内皮増殖因子（VEGF）を分泌することで脈絡膜の最も内側に位置する脈絡膜毛

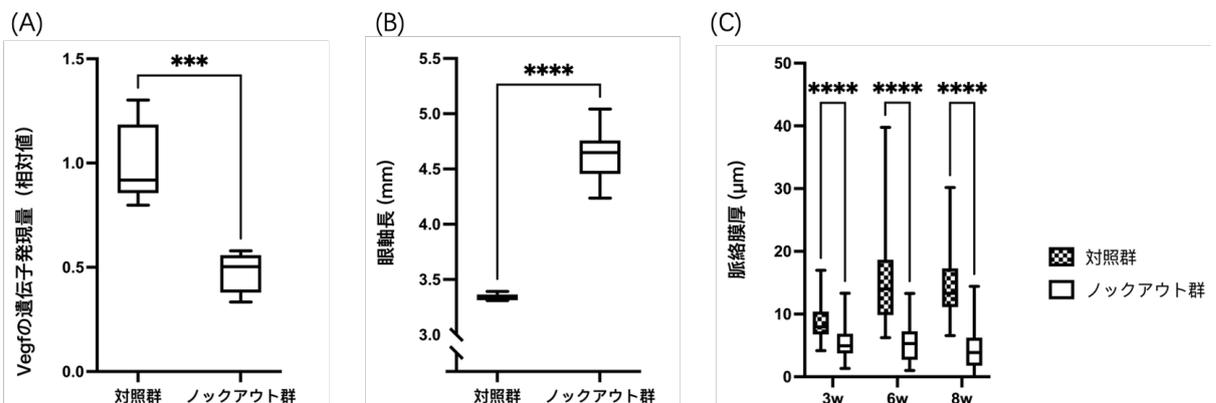
細血管板を維持する生理的機能 (Kurihara T et al. *J Clin Invest.* 2012) に着目し、眼軸長伸長が引き起こされるメカニズムの解明を行いました。



【図 1】近視眼でみられる眼軸長の伸長は脈絡膜の菲薄化によって進行する。近視とは網膜より前方で焦点を結ぶ状態で、その多くは眼軸長の伸長によって進行する（軸性近視）。本研究では網膜色素上皮（RPE）細胞が分泌する血管内皮増殖因子（VEGF）が脈絡膜厚の維持に必要であり、近視進行抑制に関わることを明らかにした。

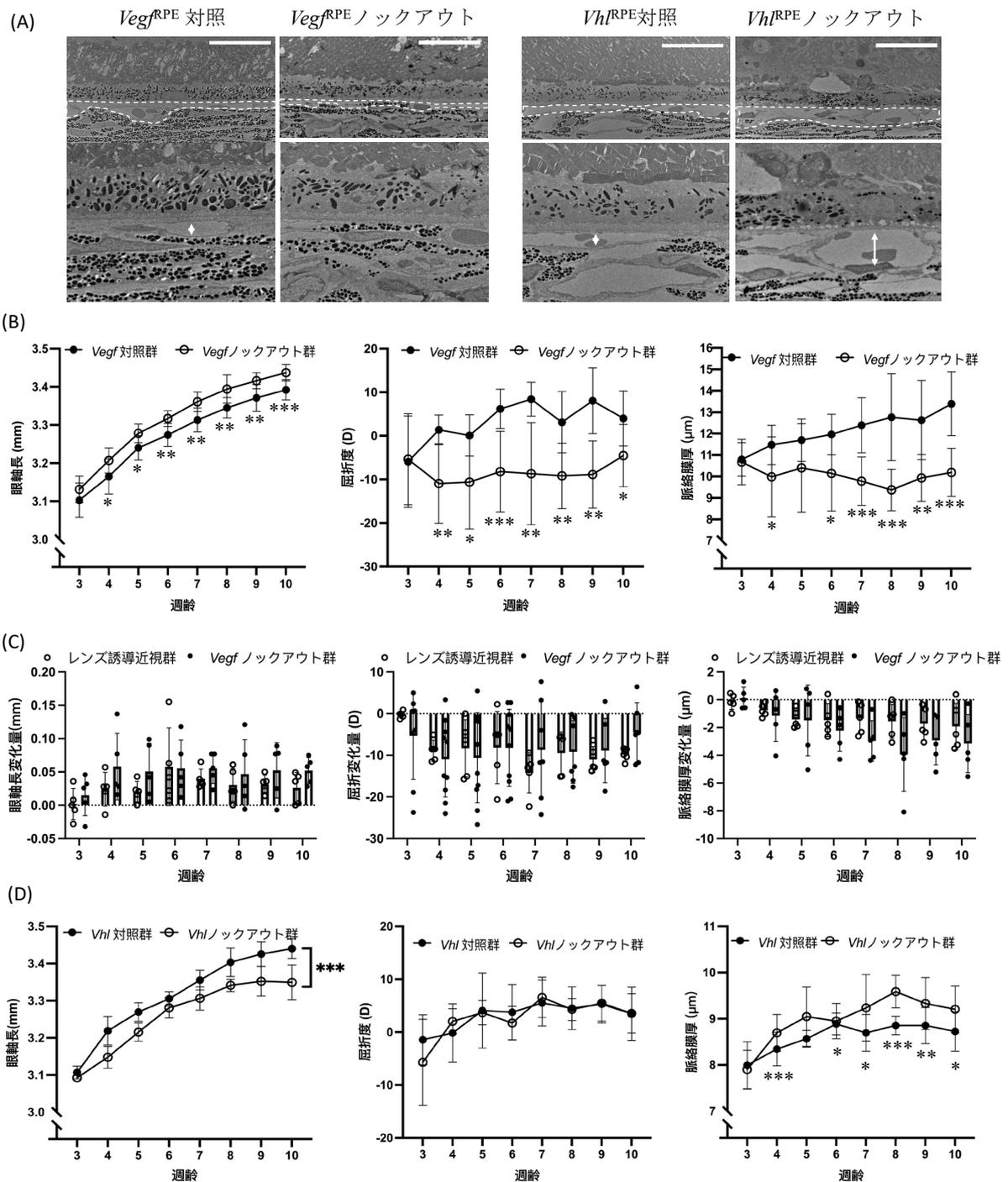
2. 研究の成果と意義・今後の展開

低密度リポ蛋白受容体関連蛋白 2 (*Lrp2*) 遺伝子異常は臨床的にも実験的にも強度近視を引き起こすことが知られています。本研究では、神経網膜ではなく、RPE 細胞で特異的に *Lrp2* 遺伝子をノックアウトさせると *Vegf* 遺伝子発現が低下し、眼軸が非常に長くなること、つまり近視が進行することを見出しました。また、眼軸長伸長、屈折度の近視化と共に、脈絡膜厚の菲薄化が起こることがわかりました (図 2)。



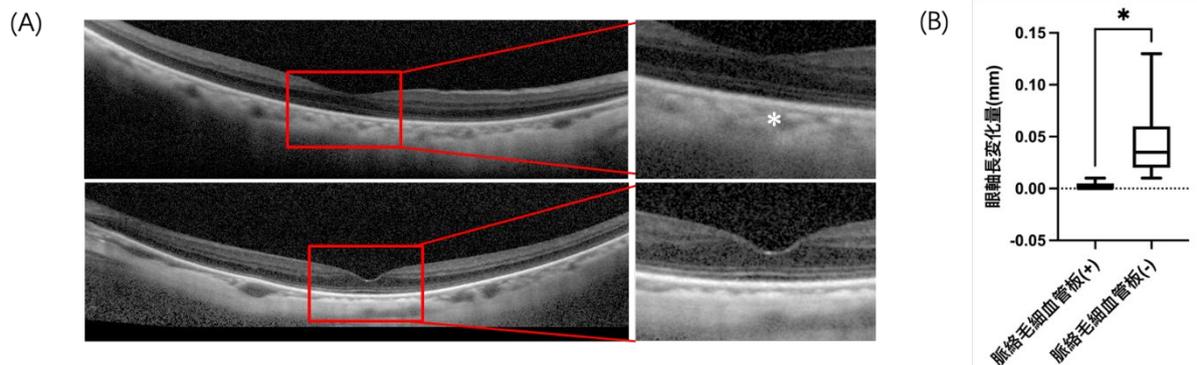
【図 2】 RPE 細胞特異的 *Lrp2* ノックアウトマウスは *Vegf* 発現低下とともに近視進行を示す。(A) *Lrp2* を欠損させた RPE 細胞では *Vegf* 遺伝子の発現量が低下する。RPE 細胞特異的 *Lrp2* ノックアウトマウスでは、(B) 極端な眼軸長伸長とともに、(C) 脈絡膜の菲薄化が観察された。

そこで、RPE 細胞における *Vegf* 遺伝子の発現量で屈折度が変化するかを検討すべく、RPE 細胞特異的な *Vegf* 遺伝子ノックアウトマウスとともに *Vegf* 遺伝子発現亢進を促すフォン・ヒッペル・リンドウ (*Vhl*) 遺伝子ノックアウトマウスを作成しました。*Vegf* ノックアウトマウスでは脈絡膜毛細血管板の喪失とともに脈絡膜の菲薄化が観察され、本研究グループが開発したレンズ誘導近視モデルマウス (参考 1) と同程度に、眼軸長伸長および屈折度の近視化を示しました。一方、*Vegf* を過剰発現する *Vhl* ノックアウトマウスでは脈絡膜毛細血管板の拡張、脈絡膜の肥厚とともに眼軸長伸長の抑制が見られました (図 3)。これらの結果から RPE 細胞の *Vegf* 発現量が脈絡膜厚と眼軸長を規定していることが示唆されました。



【図 3】 RPE 細胞の *Vegf* 発現低下により脈絡膜が菲薄化し近視が進行する。 (A) RPE 特異的 *Vegf* ノックアウトマウスでは脈絡膜毛細血管板が喪失する一方、*Vegf* 発現が亢進する *Vhl* ノックアウトマウスでは脈絡膜毛細血管板の拡張が電子顕微鏡写真で観察された。(B) RPE 特異的 *Vegf* ノックアウトマウスは脈絡膜の菲薄化とともに近視進行を示し、(C) その表現型はレンズ誘導近視と同程度であった。(D) *Vegf* 発現亢進を促す RPE 細胞特異的 *Vhl* ノックアウトマウスでは脈絡膜の肥厚とともに眼軸長伸長が抑制された。

程度が強い近視（強度近視）では、成人後も眼軸長が伸長し続けることが知られています。そこで、慶應義塾大学病院眼科外来における強度近視患者の眼軸長伸長程度を検討しました。その結果、脈絡膜毛細血管板が非常に薄い強度近視患者は、脈絡膜毛細血管板が維持されている患者よりも観察期間中、有意に長く眼軸長が伸長しました（図 4）。



【図 4】 脈絡膜毛細血管板の欠失は成人強度近視の眼軸長伸長を促進する。 (A) 強度近視患者では脈絡膜の菲薄化とともに脈絡膜毛細血管板（*）が観察される症例（上）と、既に喪失している症例（下）に分けられる。(B) 脈絡膜毛細血管板を喪失している患者の眼軸長伸長量は維持している患者より大きい。

今回の研究における動物実験と臨床データから、RPE 細胞から分泌される VEGF による脈絡膜の構造維持が眼軸長伸長すなわち軸性近視の進行抑制に関与し、近視進行抑制を考える上で脈絡膜毛細血管板の維持が重要な役割を果たすことが示唆されました。現在、加齢黄斑変性や糖尿病網膜症などの血管新生性網膜疾患に対する治療法として抗 VEGF 薬が広く用いられており、VEGF は治療の対象となっています。今回の研究結果から、眼軸長の正常発達において VEGF による脈絡膜毛細血管板の維持が必要であることが明らかとなり、VEGF の適切な制御が新たな軸性近視の進行予防と治療法となることが期待できます。

3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP18K09424・JP20K09834・JP20K18357・JP21K16882 の支援および株式会社坪田ラボとの共同研究によって行われました。

4. 論文

英文タイトル : Vascular endothelial growth factor from retinal pigment epithelium is essential in choriocapillaris and axial length maintenance

タイトル和訳 : 脈絡膜毛細管板および眼軸長の維持に不可欠である網膜色素上皮の血管内皮増殖因子

著者名 : 張琰、丁憲煜、森紀和子、池田真一、正田千穂、三輪幸裕、中井郁華、陳俊翰、馬子妍、姜效炎、鳥居秀成、久保田義顕、根岸一乃、栗原俊英、坪田一男
DOI : 10.1093/pnasnexus/pgac166
掲載誌 : *PNAS Nexus*

【用語解説】

- (注1) 血管内皮増殖因子 (VEGF) : 病的血管新生や血管透過性亢進に関わるタンパク質。眼科領域では、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫などの血管新生性網膜疾患に対し、抗 VEGF 薬が広く用いられる一方、発生期の血管新生や正常な血管の維持に関わる生理的な機能を持つことも知られている。
- (注2) 眼軸長 : 角膜頂点から網膜までの長さ。眼軸長が伸長するとそれに伴い網膜も後方へと牽引され結果として網膜の手前に焦点を結ぶこととなり、これが近視と呼ばれる。
- (注3) 屈折度 : レンズなどが光を屈折させる力を焦点距離の逆数として数値化したもの。単位はジオプター (D)。眼球に侵入した平行光線は角膜と水晶体で屈折され、網膜で焦点を結ぶよう調節される。網膜で焦点が合う状態を 0 とし、網膜よりも後方で焦点を結ぶ場合 (遠視) を +、網膜よりも前方で焦点を結ぶ場合 (近視) を - を付けて表す。

【参考】

(参考 1) 2018年2月23日プレスリリース

新しい近視モデルマウスを確立—マウス専用メガネ・精密形態測定で、近視予防・治療薬の開発を促進—

<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2018/2/23/28-42233/>

(論文 : Jiang X et al., *Sci Rep.* 2018)

※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

専任講師 栗原 俊英 (くりはら としひで)

TEL : 03-5315-4132 FAX : 03-5363-3274 E-mail : kurihara@z8.keio.jp

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

<http://lab.ophthal.med.keio.ac.jp/program/kuriharas-lab>

【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・奈良

〒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

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