



2014年10月24日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

血管が排除される仕組みを解明

糖尿病性網膜症・がんの進行を抑える新たな治療法の開発に期待

ヒトのからだには全身に血管が張り巡らされています。また、臓器の中には、他と比べてごくわずか、あるいは全く血管が進入しない臓器があることも知られています。慶應義塾大学医学部の久保田義顕准教授らは、この血管進入が乏しい臓器の一つである、網膜（注1）に着目し、血管が一部の臓器から排除される仕組みを明らかにしました。

あらゆる組織内への血管の進入には、組織から放出される血管内皮細胞成長因子（Vascular endothelial growth factor: VEGF）（注2）が必要です。網膜においては、このVEGFが血管に働きかける前に、網膜の神経細胞によりVEGFが取り込み・消化されており、それにより網膜の内部へは血管が進入できないことがわかりました。成人の失明の主要な原因である糖尿病性網膜症（注3）や加齢黄斑変性（注4）では、網膜への血管の進入が視力低下や失明の原因となっており、今回の結果はこれらの疾患の病態の解明・新しい治療法の開発につながるものと考えます。また、血管はがんの増大にも関連があることが知られています。この仕組みを逆手に取ることで、がんへの血管進入、がんの増大を抑える新しい薬剤の開発にもつながるものと考えます。

本研究成果は2014年10月23日（米国東部時間）の「Cell」オンライン版に掲載されます。

1. 研究の背景

ヒトのからだには全身に血管が張り巡らされています。体中のあらゆる臓器は血管を介して酸素・栄養の供給を受けるため、生命を維持するために血管は欠かせない構造です。しかし、一部の臓器（網膜や角膜、椎間板、軟骨など）には、他の臓器に比べてごくわずか、あるいは全く以て血管が進入しないことが知られています。この一部の臓器において血管が排除される仕組みを解明する研究は、さまざまな疾患の原因の解明、そして創薬の面からも非常に重要であり、世界中で探索されてきました。

2. 研究の概要と成果

本研究は、血管進入が乏しい臓器である網膜に着目し、マウス網膜を使用して行われました。網膜に酸素・栄養を供給する血管は主に網膜表面に張り巡らされ、特に新生仔期（マウス）の網膜内部には全く血管が進入せず、無血管組織（血管のない組織）として知られています。あらゆる組織内への血管の進入には、組織から放出されるVEGFが血管に働くことが必要です。本研究では、網膜においてはこのVEGFが血管に働きかける前に、網膜内部に存在する神経細胞によっ

て取り込み・消化されており、それによって網膜内部には血管が進入できないことがわかりました。

実際、神経において VEGF の取り込みが起こらない遺伝子改変マウスを作成したところ、無血管組織であるはずの網膜に大量の血管が進入していることがわかりました（図 1）。

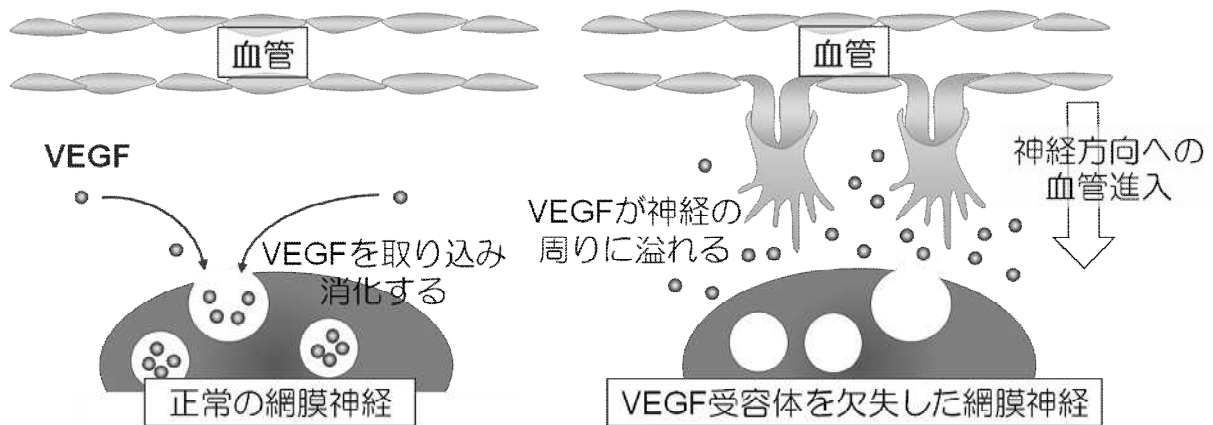


図 1: 網膜において血管が神経によって排除される仕組み

正常の網膜神経は、血管の進入を誘導する VEGF を取り込み・消化しているため、網膜に血管は進入しない（左）が、VEGF 受容体を欠失した（VEGF を取り込めない）網膜神経の周りには VEGF が多量に存在するため、網膜内部に向けて血管が進化する（右）。

3. 研究の意義・今後の展開

成人の失明の主要な原因である糖尿病性網膜症や加齢黄斑変性は、網膜への血管進入の結果として起こる網膜剥離が視力低下や失明の原因となっています。網膜がどのようにして血管を排除しているかを示した今回の成果は、これらの疾患の病態の解明・新しい治療法につながるものと考えます。さらには、組織に酸素・栄養を供給する血管は、がんの増大にも関連することが知られています。血管を排除する仕組みを何らかの形で促進する薬剤を開発することで、がんの進行を抑える新しい治療法の開発にもつながるものと考えます。

4. 特記事項

本研究は主に以下の事業・研究領域・研究課題によって遂行されました。

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）（新学術領域研究「血管 神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」）

研究課題名：発生期網膜における血管先端細胞と神経系細胞のクロストーク

5. 論文について

タイトル（和訳）：“Neurons limit angiogenesis by titrating VEGF in retina”

（網膜の神経は VEGF を希釈することで血管新生を抑制する）

著者名：岡部圭介、小林佐紀子、山田暢、栗原俊英、田井育江、宮本健史、向山洋介、Thomas N Sato、須田年生、依馬正次、久保田義顕

掲載誌：Cell（セル）オンライン版で 2014 年 10 月 23 日（米国東部時間）に公開

【用語解説】

（注1）網膜（もうまく）

眼球の構成要素の一つ。視覚を司る神経細胞（視細胞）が面状に並び、目に入った光情報を電気信号に変換し、脳の中樞へと伝達する。糖尿病などが原因となって、網膜に過剰な血管の進入がおこると、網膜剥離から失明へと至る。

（注2）血管内皮細胞成長因子（Vascular endothelial growth factor: VEGF）

1983年、Harold Dvorakらによって発見されたタンパク質。強力な血管に対する増殖作用を有し、生体内における血管の発生、伸展に必須の分泌性タンパク質である。遺伝学的 VEGF を欠損させたマウスでは体内に血管が全くつくられず、胎生初期に致死となる。

（注3）糖尿病性網膜症

糖尿病の3大合併症の一つ。糖尿病に伴う血管障害が進行すると、脆弱で不安定な血管が網膜に侵入し、その破綻により眼内出血や網膜剥離を来し失明に至る。緑内障に次いで日本の中途失明の第2位を占める。

（注4）加齢黄斑変性

加齢に伴い網膜の視覚受容の中心である黄斑部が変性を起こす疾患。網膜の外側から脆弱で不安定な血管が網膜に侵入し、その破綻により出血から失明に至る。米国では中途失明原因の第1位である。

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させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部
電子顕微鏡研究室（機能形態学研究室）
久保田義顕（くぼた よしあき）准教授
TEL：03-5315-4358 FAX：03-5315-4359
Email：ykubo33@a3.keio.jp
<http://www.keiovascular.com/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課
富田、三船
TEL: 03-5363-3611 FAX: 03-5363-3612
E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>