

シーズのテーマ: Apelin 抑制による根本的な虚血の解消を目指した虚血性網膜症治療法の開発

【研究者】

氏名: 石丸 侑希 (いしまる ゆうき)
 学部: 薬学部
 学科: 薬学科
 職階: 特任助教
 連絡先: ※下段、お問い合わせ先をご参照ください。

【研究の概要】

発生病など起こる生理的な網膜血管形成では、血管が網膜内に整然と構築される。しかし、糖尿病網膜症や未熟児網膜症などの虚血性網膜症で惹起される病的な血管新生では、血流障害や血管形成不全などの要因により、網膜内に虚血領域が生じているにも関わらず、その領域を補填せずに網膜外へと逸脱する異常血管が多数形成される。この異常血管は、血管壁が脆弱であることから容易に破綻し、線維性増殖膜を形成することにより牽引性網膜剥離をもたらす、失明を招く。したがって、生理的な血管形成と同様に血管を網膜内に誘導する治療法を開発することができれば、虚血性網膜症の根本的な治療に繋がると考えられる。研究者は、新規虚血性網膜症治療法の開発を目標に、生理活性ペプチド apelin とその受容体 APJ に関する研究を行っている。現在までに、虚血性網膜症モデルマウスを用いた検討から、異常血管の形成に伴い apelin が劇的に発現上昇することや、apelin 遺伝子欠損 (KO) マウスを用いた本疾患モデルでは、強力な血管新生促進因子である血管内皮増殖因子 (VEGF) が発現上昇しているにも関わらず、網膜から逸脱した血管がほとんど見られないことを明らかにしている。本知見は、網膜の apelin 発現を抑制することにより、網膜外血管新生を抑制できる可能性を示唆するものであり、apelin が虚血性網膜症の新規治療標的と成り得る可能性を示すものである。

【研究の特長・従来技術との比較】

従来、虚血性網膜症の治療には、VEGF 中和抗体が用いられている。しかし、VEGF 中和抗体は、血管新生を抑制することに関して有効性を示している一方で、根本的に虚血を解消できないことから、一定期間後に血管新生が再燃することが問題視されている。また VEGF は、血管新生を伴わない網膜症患者の硝子体内でも発現が認められることや、網膜の機能維持に重要な役割を演じていることから、VEGF 以外の治療標的が求められている。一方、apelin は、血管形成が完了している成体マウスの網膜ではほとんど発現がみられないことから、比較的、血管新生に特化した分子であることが示唆され、VEGF と比較して副作用の少ない治療標的と成り得る可能性を秘めている。

【研究の状況】



【課題、今後の方向性】 通常、網膜血管は、アストロサイトに沿って網膜内に構築されることが知られている。したがって、虚血性網膜症の網膜では、アストロサイトの血管の足場としての機能に異常が生じて、網膜外へと血管が逸脱している可能性が考えられる。研究者らは、虚血性網膜症モデルマウスの網膜において、異常血管の形成に伴い apelin が著明な発現上昇を示すこと、apelin-KO マウスを用いた本疾患モデルでは、異常血管がほとんどみられないことを明らかにしている。これらの知見より、虚血性網膜症の網膜では、過剰な apelin シグナルがアストロサイトの血管の足場としての機能に影響を与えている可能性が考えられることから、虚血性網膜症の網膜におけるアストロサイトに対する apelin/APJ シグナルの影響について検討を行う。

【用途・効果】

糖尿病網膜症や未熟児網膜症などの虚血性網膜症に対する治療

【関連資料・特許・文献・参考事項】

1. Inhibition of apelin expression switches endothelial cells from proliferative to mature state in pathological retinal angiogenesis. Kasai A, Ishimaru Y (equally first author), Higashino K, Kobayashi K, Yamamuro A, Yoshioka Y, Maeda S. *Angiogenesis*, **16(3)** : 723-734. (2013)
2. Apelin is a crucial factor for hypoxia-induced retinal angiogenesis. Kasai A, Ishimaru Y, Kinjo T, Satooka T, Matsumoto N, Yoshioka Y, Yamamuro A, Gomi F, Shintani N, Baba A, Maeda S. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **30** : 2182-2187. (2010)