慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

| | |
|---|---|
| Title | Selective Suppression of Pathologic, but Not Physiologic, Retinal Neovascularization by Blocking the Angiotensin II Type 1 Receptor |
| Sub Title | アンジオテンシンII1型受容体阻害による網膜病理的血管新生の選択的抑制 |
| Author | 永井, 紀博 |
| Publisher | 慶應医学会 |
| Publication year | 2007 |
| Jtitle | 慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.39- |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |
| Notes | 号外 |
| Genre | Journal Article |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0039 |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Selective Suppression of Pathologic, but Not Physiologic, Retinal Neovascularization by Blocking the Angiotensin Ⅱ Type 1 Receptor

（アンジオテンシンⅡ１型受容体阻害による網膜病理的血管新生の選択的抑制）

永　井　　紀　博

## 内容の要旨

［目的］網膜病理的血管新生は成人の失明原因の首座を占める増殖糖尿病網膜症の主要病態であり、その形成に炎症機序が関与する。網膜病理的血管新生へのレニン・アンジオテンシン系の関与についてヒト手術検体、マウス虚血網膜症モデルを用いて検討する。

［対象と方法］網膜病理的血管新生モデルとしてマウス虚血網膜症モデルを用いた。このモデルではC57BL/6マウス新生仔を生後７日目（P7）からP12まで高酸素下（80%酸素）で飼育し、高酸素による網膜血管の退縮を誘導する。引き続きP12からP17まで通常大気下で飼育し、虚血網膜を基盤とした網膜病理的および生理的血管新生を誘導する。網膜病理的血管新生では新生血管が網膜から異所性に硝子体に侵入し、コイル状の不規則な形態と血管透過性亢進を特徴とし、白血球接着などの炎症を基盤として形成される。一方網膜生理的血管新生では新生血管は網膜内を秩序だって伸展する。このモデルにP12からP16までangiotensin Ⅱ１型受容体（AT1-R）拮抗薬（telmisartan，３mg/kg/日）またはvehicle（0.25% DMSO PBS液）を投与し、P17に網膜血管新生および炎症の評価を行った。網膜血管新生と網膜血管接着白血球の評価にはconcanavalin Aレクチン灌流ラベル法を用い、網膜病理的および生理的血管新生の全網膜に占める割合、網膜血管接着白血球数を評価した。また網膜におけるintercellular adhesion molecule（ICAM）-1、vascular endothelial growth factor receptor（VEGFR）-1、VEGFR-2の発現をRT-PCR法、ELISA法で検討した。さらに増殖糖尿病網膜症患者から手術中に得られた線維血管組織、マウス網膜におけるAT-1Rの発現を免疫組織化学染色で検討した。

［結果］増殖糖尿病網膜症患者の線維血管組織およびマウス網膜においてAT1-Rは主に血管内皮に局在していた。虚血網膜症マウスにおいてtelmisartan投与群の全網膜に占める病理的血管新生領域の割合（3.2±1.8%）は、vehicle群（9.7±1.2%）に比し有意に減少していたが、網膜生理的血管新生に有意差はなかった。また網膜血管接着白血球数は、telmisartan投与群（21.3±7.0）で、vehicle群（53.7±9.4）に比し有意に減少していた。網膜におけるICAM-1，VEGFR-1の発現はtelmisartanによって有意に抑制されたが、VEGFR-2の発現には有意差はなかった。

［結論］AT1-Rシグナルの阻害によって、ICAM-1を介した網膜血管白血球接着といった網膜病理的血管新生に先行する炎症が抑制され、結果として網膜生理的血管新生を保護しながら病理的血管新生が選択的に抑制された。

## 論文審査の要旨

網膜血管新生は増殖糖尿病網膜症や未熟児網膜症の主要病態である。本研究ではangiotensin Ⅱ１型受容体（AT1-R）シグナルの阻害によって、intercellular adhesion molecule（ICAM）-1を介した網膜血管への白血球接着といった網膜血管新生に先行する炎症機序が抑制され、結果として網膜生理的血管新生を保護しながら病的血管新生が選択的に抑制されることが明らかになった。

審査では虚血網膜症モデルの妥当性と高酸素誘導による血管退縮の機序に対する質問がなされた。ストレプトゾトシン等によって誘導される高血糖動物モデルでは網膜病的血管新生が誘導されないため、虚血網膜症モデルは増殖糖尿病網膜症などの網膜病的血管新生のモデルとして広く用いられているとの回答がなされた。高酸素誘導による血管退縮の機序として、網膜血管に接着した細胞傷害性白血球によるFas-FasLを介した血管内皮細胞のアポトーシス、高酸素によって血管のサバイバルファクターでもあるvascular endothelial growth factor（VEGF）の発現が低下することが回答された。網膜におけるVEGFの産生源と虚血網膜症におけるVEGFの発現変化についての質問があり、ミューラー細胞やアストロサイトなどのグリア細胞が白血球とともに重要であり、虚血網膜症モデルにおけるVEGFの発現は高酸素期に低下し、それに引き続く増殖期に発現が上昇するとの回答がなされた。そしてAT1-R阻害による網膜のVEGFの発現変化についての検討の必要性が指摘された。

AT1-R阻害による網膜のVEGFR-1の発現低下の機序ついて質問があり、VEGFR-1を有する白血球の網膜への浸潤が減少したことが一因であると回答がなされた。次に白血球におけるAT1-Rの発現とAT1-Rシグナルの作用について質問があり、AT1-Rは白血球に発現しており、AT1-Rシグナルは白血球からのサイトカイン分泌のみならず、白血球自身の分化・増殖も促進することが回答された。血管新生にマクロファージなどの骨髄由来の細胞が関与することが指摘され、本モデルにおいてもレニン・アンジオテンシン系が骨髄由来細胞に作用して網膜血管新生に関与するか検討する価値があるとの助言を受けた。さらにtelmisartanのAT1-R阻害作用の特異性についての質問がなされた。TelmisartanはAT1-Rへの親和性が高い薬剤であるが、抗炎症・抗血管新生に作用する核内受容体であるPPAR-gammaの刺激作用を有するため、本研究における抗血管新生作用はPPAR-gamma刺激作用を介する可能性が回答された。実際、脈絡膜新生血管の動物モデルではtelmisartanによる血管新生抑制作用は部分的にPPAR-gamma刺激作用を介していた（Nagai N et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006）と回答された。

以上のように本研究は今後の検討課題も残されているが、AT1-Rシグナルを介した炎症機序が網膜病的血管新生に関与することを証明し、AT1-R阻害薬は降圧薬として用いられていることから臨床応用に向けても意義のある研究と評価された。

論文審査担当者　主査　眼科学　坪田　一男
　　病理学　岡田　保典　　内科学　伊藤　　裕
　　医化学　末松　　誠
学力確認担当者：池田　康夫
　　審査委員長：岡田　保典

試問日：平成18年12月18日