

増悪分子カスケードに着目した新規糖尿病網膜症治療薬の開発



大学院医学薬学研究部(医学)
助教 山本 誠士

研究分野

Research area

実験病理学

研究のキーワード ▶ 疾患モデル動物

研究内容

Research content

我々が独自に開発したPDGFR β の条件的ノックアウトマウスは、これまで動物モデルで再現されることがなかった、網膜症後期にみられる激烈な網膜変性(病的血管新生と増殖膜形成による網膜剥離)を雌雄の別なく効率よく再現した。網膜症増悪因子の解析を行った結果、3種類の分泌蛋白質が高発現していることを突き止め、本病態に強く関与していることが明らかとなった。

研究のポイント

Research point

これまで不明であった網膜症の分子メカニズムを解明した。本マウスで観察される網膜変性(病的血管新生と増殖膜形成による網膜剥離)に関与する3種類の分泌蛋白質の高発現とそれらによって活性化される異なる3タイプの受容体型の異常な活性化が網膜症病態進行の原因であると推測された。これらの増悪分子カスケードを阻害することによって、ヒト糖尿病網膜症の完全克服が可能であると考えられる。

研究への取組、今後の展望

我々が独自に開発したPDGFR β の条件的ノックアウトマウス(N-PR β -KO)を用いた網膜病変の解析から、N-PR β -KOマウスは野生型マウスと比較して、ヒト糖尿病網膜症の病変(増殖膜形成に依存した網膜剥離と病的血管新生)を効率よく再現することが明らかとなった。病態増悪因子を解析する中で、3種類の分泌蛋白質(A, B, Cとする)が高発現していることが確認され、それら3種類の分泌蛋白質が結合する3タイプの受容体(X, Y, Zとする)の異常な活性化が病態増悪の原因であると推測された。分泌蛋白質A, B, Cのうち、新規性の高いものはA, Bである。我々は、分泌蛋白質A, BがN-PR β -KOマウスの病態進行に対して予想以上に重要であることを示唆するデータを得ている。また、分泌蛋白質A, B, Cで活性化される3タイプの受容体X, Y, Zの中で新規性が高いものはX, Yであった。糖尿病網膜症治療薬開発に着手する場合、新規性の高い分子種にターゲットを絞ることがブロッカバスターを狙えると考えられる。分泌蛋白質A, Bおよび受容体X, Yに特異性の高い抗体医薬や低分子阻害薬を開発し、これらを複合的に投薬することによって、糖尿病網膜症の完全克服が可能であると考えられる。

研究REPORT



図1. WTマウスの網膜はカップ型で正常な形状であるが、N-PR β -KOでは網膜剥離のため漏斗型を呈する。

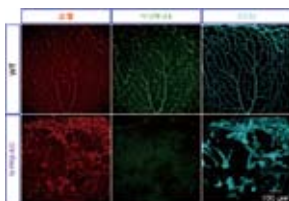


図2. WTマウスの網膜血管は樹状で網膜全域に広がっている。一方、N-PR β -KOでは異常血管、ペリサイト被覆率の低下および細胞外マトリックスの過剰沈着が観察される。

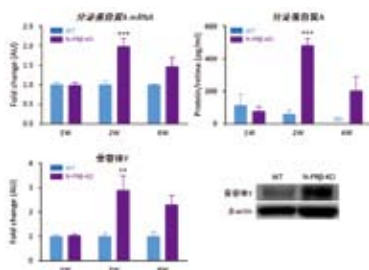


図3. 網膜剥離の原因と考えられる分泌蛋白質Aについて、網膜組織におけるmRNAおよび蛋白質濃度はWTと比較してN-PR β -KOでは有意に高い。また、分泌蛋白質Aの受容体Yの発現もN-PR β -KOで有意に高い。

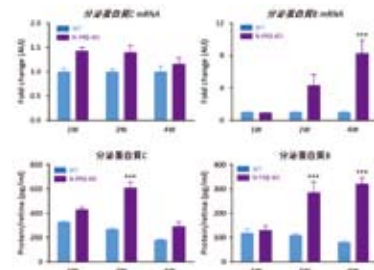


図4. 病的血管新生の原因と考えられる分泌蛋白質B, Cについて、網膜組織におけるmRNAはBがWTと比較してN-PR β -KOで有意に高く、Cは高い傾向がみられた。分泌蛋白質B, CのELISA解析の結果、B, C共にWTと比較してN-PR β -KOで有意に高い結果が得られた。