

PRESS RELEASE

文部科学記者会、科学記者会、
名古屋教育医療記者会、名古屋市政記者クラブと同時発表

令和2年4月30日
名古屋市立大学事務局企画広報課広報係
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1
TEL:052-853-8328 FAX:052-853-0551
MAIL: ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp
URL: <https://www.nagoya-cu.ac.jp/>

からだの中で血管が伸びる仕組みを解明 (—糖尿病網膜症やがんの治療応用に期待—)

研究成果は、国際科学誌「THE EMBO JOURNAL (エンボ・ジャーナル)」に
2020年4月29日12時(中央ヨーロッパ夏時間)掲載

全身にくまなく張り巡らされた血管は、あらゆる臓器に酸素と栄養を届けることにより、わたしたちの健康を維持しています。一方、動脈硬化・高血圧・糖尿病などが原因となって血管が障害されると、さまざまな病気を発症します。たとえば糖尿病の方の目の奥では、網膜の血管が詰まることにより、光を感じる神経細胞が酸素不足に陥ります。こうした状態では、神経細胞やグリア細胞が血管内皮細胞増殖因子(VEGF)などを分泌することにより、あたらしい血管を作らせようとします。しかし、これらの新生血管は正しい方向に伸びないため、網膜の低酸素を改善しないばかりか、出血や網膜剥離の原因となります。糖尿病網膜症に加えて、加齢黄斑変性や未熟児網膜症などでも、無秩序な新生血管により失明に至る危険性が高まります。

これらの病気に対する治療では、血管新生を抑制するために VEGF 阻害薬が眼内に投与されています。しかし十分な効果が得られないこともあり、新たな薬の開発が待望されています。とくに糖尿病網膜症では、新生血管が伸びる方向を網膜内に誘導できれば、画期的な血管再生療法の開発につながるものと期待されます。

血管壁の内側は、一層の内皮細胞により縁取られています。新生血管では、VEGF が内皮細胞の前向き運動を、セマフォリン 3E (Sema3E) が後ろ向き運動を促進する結果、隣り合う内皮細胞が互いの位置を変えながら前後に動くことが知られています。しかし、これらの相反するシグナルを同時に受け取った内皮細胞が、いかにして動く方向を決めるのかについては、明らかにされていませんでした。

名古屋市立大学の植村明嘉客員教授(国立循環器病研究センター研究所客員部長兼任)は、大阪大学の福嶋葉子特任講師らと共同で、新生血管の内皮細胞では低分子量 G 蛋白質 RhoJ が、VEGF シグナルと Sema3E シグナルを統合して前向き・後ろ向き運動のいずれをも制御すること、さらに RhoJ を標的とした治療により網膜の異常血管新生を抑制できることを世界で初めて発見し、国際科学誌「THE EMBO JOURNAL」に報告しました(図 1)。

植村客員教授らは、目の病気に限らず、がんの血管新生においても RhoJ が重要な働きをもつことを以前に報告しており (Cancer Cell 2014)、RhoJ を標的とした新薬が、さまざまな疾患の治療に応用される可能性が期待されます。

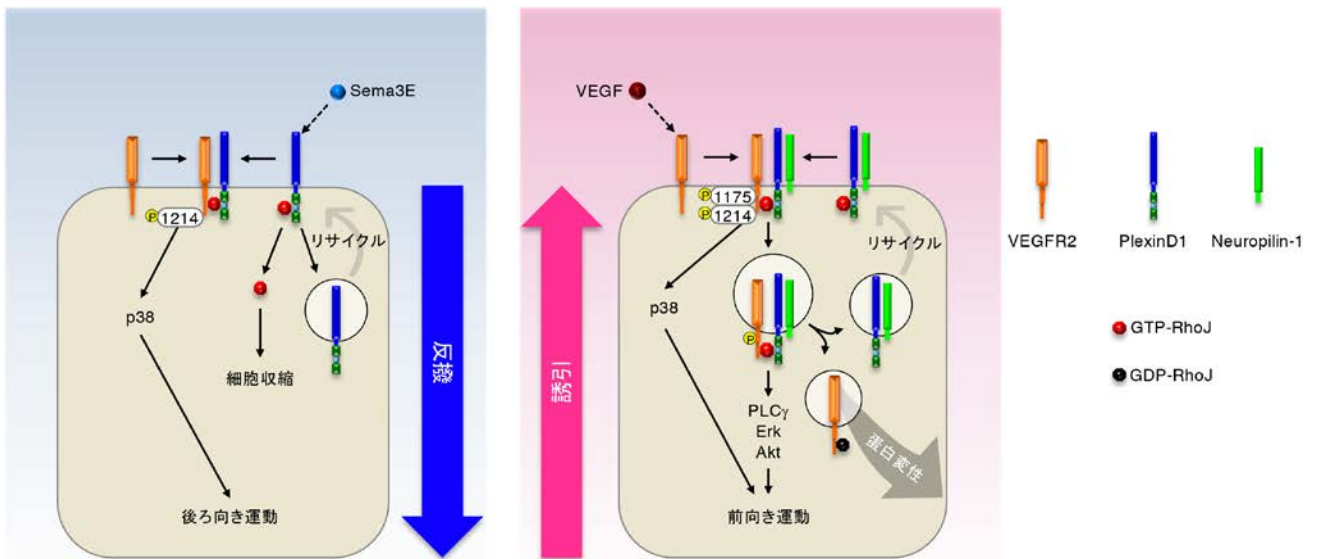


図 1. RhoJ の多面的機能による内皮細胞運動の制御

ポイント

- 糖尿病網膜症やがんでは、血管新生が病気の悪化と関連します。
- 新生血管の内皮細胞は VEGF に近づき、Sema3E から遠ざかる方向に動きます。
- VEGF は VEGFR2 受容体に、Sema3E は PlexinD1 受容体に結合することにより、内皮細胞が動く方向を調節します。
- 内皮細胞では、PlexinD1 の細胞内ドメインに GTP 型 (活性型) RhoJ が結合します。
- Sema3E が PlexinD1 に結合すると、GTP 型 RhoJ が PlexinD1 から解離して細胞を収縮させます。
- PlexinD1 に結合した GTP 型 RhoJ は、Sema3E 刺激後に PlexinD1-VEGFR2 複合受容体の形成を介して、内皮細胞の後ろ向き運動を促進します。
- VEGF に刺激された内皮細胞では、GTP 型 RhoJ が VEGFR2-PlexinD1-Neuropilin-1 複合受容体の形成を介して、内皮細胞の前向き運動を促進します。
- VEGF 刺激から一定の時間が経過すると、GDP 型 (不活性型) に転換した RhoJ が VEGFR2 蛋白質を変性させることにより、細胞内シグナル伝達が終了します。
- 虚血に陥った網膜において内皮細胞の RhoJ を欠失させると、血管新生が著明に抑制されます。

【研究助成】

本研究は、日本学術振興会・科学研究費補助金（JSPS 科研費 25293078、16H05155、16K15737、19H03437）、科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業補助金（JST CREST 「からだの外でかたちを育てる」）、武田科学振興財団、高齢者眼疾患研究財団による助成を受けて行われました。

【掲載された論文の詳細】

【論文タイトル】

RhoJ integrates attractive and repulsive cues in directional migration of endothelial cells

「RhoJ は内皮細胞の方向性運動における誘引・反撥シグナルを統合する」

【著 者】

福嶋葉子^{1,2}、西山功一³、片岡宏⁴、Marcus Fruttier⁵、福原茂朋⁶、西田幸二²、望月直樹⁷、栗原裕基⁸、西川伸一⁴、植村明嘉^{1,9,*} (*Corresponding author)

1. 神戸大学大学院医学研究科 血管生物学分野
2. 大阪大学大学院医学系研究科 眼科学
3. 熊本大学国際先端医学研究機構
4. 理化学研究所発生・再生科学総合研究センター 幹細胞研究グループ
5. ユニヴァーシティ・カレッジ・ロンドン
6. 日本医科大学・先端医学研究所 分子細胞構造学分野
7. 国立循環器病研究センター研究所 細胞生物学部
8. 東京大学大学院医学系研究科 代謝生理化学教室
9. 名古屋市立大学大学院医学研究科 網膜血管生物学寄附講座

【掲載学術誌】

「THE EMBO JOURNAL (エンボ・ジャーナル)」

DOI: <https://www.embopress.org/doi/10.15252/embj.2019102930>

【お問い合わせ先】

植村 明嘉（うえむら あきよし）

名古屋市立大学大学院医学研究科 視覚科学分野 客員教授

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

E-mail : uemura@med.nagoya-cu.ac.jp