

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007-2008

課題番号：19592016

研究課題名 (和文) 網膜培養系を用いた血管新生のメカニズムとその制御

研究課題名 (英文) The mechanisms of VEGF-induced Neovascular Sprouts in ex vivo Retinal Angiogenesis Model

研究代表者

西嶋 一晃 (NISHIJIMA KAZUAKI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号:50432381

研究成果の概要：

SDF-1/CXCR4 は tip cell やマイクログリアに作用し、網膜の血管新生に寄与していることが明らかになった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：血管新生、網膜培養、血管内皮増殖因子、SDF-1、CXCR4、マイクログリア

1. 研究開始当初の背景

眼内における病的血管新生は加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、新生血管緑内障など難治性の疾患の発症に深く関わっている。当初、Stromal Cell-derived Factor-1 (SDF-1) は、T リンパ球の化学遊走物質として発見されたが、近年、血管新生に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

2. 研究の目的

SDF-1 とそのレセプターである CXCR4 受容体が新生血管の進展にどのように寄与してい

るかを調べる。

3. 研究の方法

網膜血管発生モデルと網膜の培養モデルを用いて経時的に観察をおこなった。

4. 研究成果

モデルは網膜血管発生モデルと網膜の培養モデルを用いて経時的に観察をおこなった。すなわち生後 7-8 週の C57BL6/J マウスの摘出網膜を VEGF とともに培養すると、72 時間後より網膜血管から新生血管の発生が観察され、25ng/mL の濃度の VEGF で最大効果がみ

られる。Tie2/GFP マウスの網膜を用いることにより、新生血管の発育を経時的に観察することができるわけである。網膜血管発生モデルでは、in situ ハイブリダイゼーションにて SDF-1 の mRNA は網膜動脈と網膜無血管帯に発現しており、CXCR4 受容体の mRNA は網膜血管内皮と、進展しつつある血管の先に存在するマイクログリアに発現を認めた。抗 SDF-1 抗体や CXCR4 受容体の阻害薬である AMD3100 を投与したところ、網膜血管の発生抑制が観察できた。投与 48 時間後には tip cell に存在するフィロポディアの進展やマイクログリアの数が抑制され、VEGF と VEGF レセプター 2 の mRNA 発現が抑制されていた。また Tip cell に主に発現する VEGF レセプター 2, UNC5B, PDGFB の mRNA 発現が抑制されていた。網膜の培養モデルにおいては VEGF の添加により SDF-1 の mRNA の増加を認めた。次に 300, 100, 30, 10, 3, 1 μ g/mL の抗 SDF-1 抗体を加えて 96 時間培養を行うと、10 μ g/mL 以外の濃度で血管新生の有意な抑制が観察された。また SDF-1 のレセプターとされる CXCR4 の阻害薬である AMD3100 を加えて培養を行うと、0.3 μ M 以上の濃度で用量依存的に血管新生の有意な抑制が見られた。それと同時にマイクログリアの動きも抑制された。一方でマイクログリアの数を減らしたところ VEGF によって促進される網膜血管新生が抑制された。以上のことより SDF-1/CXCR4 は tip cell やマイクログリアに作用し、網膜の血管新生に寄与していることがわかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

The Association for Research in Vision and Ophthalmology Meeting
Stromal Derived Factor-1 (SDF-1)/CXCR4 Axis Contributes to the Neovascular Sprouting in Retinal Angiogenesis
2008.4.27 Fort Lauderdale

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西嶋 一晃 (NISHIJIMA KAZUAKI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号: 50432381

(2) 研究分担者

辻川 明孝 (TUJIKAWA AKITAKA)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号: 4040284