

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19791291

研究課題名（和文） オメガ-3 不飽和脂肪酸摂取による脈絡膜新生血管の抑制

研究課題名（英文） Suppression of Choroidal Neovascularization with omega-3 polyunsaturated fatty acid

研究代表者

持丸 博史（MOCHIMARU HIROSHI）

慶應義塾大学・医学部・研究員（非常勤）

研究者番号：90424168

研究成果の概要：

オメガ-3 多価不飽和脂肪酸の一つであるエイコサペンタエン酸(EPA)摂取は脈絡膜における炎症抑制を介して加齢黄斑変性(AMD)の本態である脈絡膜血管新生(CNV)を抑制することが示された。また CNV の抑制は眼局所のみならず全身の炎症レベルの低下による可能性が示唆された。現在米国では EPA の AMD 発症に対する介入試験が行われている。本研究はその生物学的根拠となりうるものである。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	0	1,900,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	420,000	3,720,000

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：脈絡膜血管新生、EPA、オメガ3多価不飽和脂肪酸、接着分子、加齢黄斑変性

## 1. 研究開始当初の背景

近年  $\omega$ -3PUFA の摂取が AMD のリスクを低下させることが報告されているがそのメカニズムは不明であり、その解明は AMD 予防戦略の確立にとって大きな意義を持つ。

## 2. 研究の目的

近年  $\omega$ -3 多価不飽和脂肪酸(PUFA)の摂取が加齢黄斑変性(AMD)の発症を抑制するとの疫学調査が報告されている。今回我々は、エイコサペンタエン酸(EPA)の摂取が実験的脈絡膜血管新生(CNV)に及ぼす影響を検討した。

### 3 . 研究の方法

6 週齢の C57BL/6 マウスを魚粉抜き飼料、EPA 混餌飼料、またはリノール酸混餌飼料で 4 週間飼育した後、レーザー光凝固により CNV を誘導した。光凝固後 7 日目に CNV 体積を評価し、また脈絡膜での炎症関連分子の発現を RT-PCR 法、ELISA 法で検討した。さらに血清中の CRP、IL-6 濃度を測定した。また、培養血管内皮細胞で炎症関連分子の発現につき、EPA 投与の効果 RT-PCR 法、ELISA 法で検討した。

### 4 . 研究成果

魚粉抜き飼料群に比し、EPA 混餌群で CNV 体積は有意に減少したが、リノール酸混餌群では有意差はなかった。EPA 混餌群では脈絡膜における上記分子の発現が有意に抑制された。さらに血清 CRP、IL-6 とも有意に低値を示した。培養細胞における上記分子の発現も EPA 投与により有意に抑制された。EPA 摂取は脈絡膜における炎症抑制を介して CNV を抑制することが示された。また CNV の抑制は眼局所のみならず全身の炎症レベルの低下による可能性が示唆された。現在米国では EPA の AMD 発症に対する介入試験が行われている。本研究はその生物学的根拠となりうるものである。

### 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 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 5 件 )

Kubota S, Kurihara T, Mochimaru H, Satofuka S, Noda K, Ozawa Y, Oike Y, Ishida S, Tsubota K. Resveratrol Prevents Ocular Inflammation in Endotoxin -Induced Uveitis via Inhibiting Oxidative Damage and Nuclear Factor -{kappa}B Activation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Mar 11

厚東隆志 et al.  
サプリメントサイエンスセミナー オメガ  
3 多価不飽和脂肪酸  
あたらしい眼科 2008, 25, 1527 -1529

Mochimaru H, Usui T, Yaguchi T, Nagahama Y, Hasegawa G, Usui Y, Shimmura S, Tsubota K, Amano S, Kawakami Y, Ishida S. Suppression of alkali burn -induced corneal neovascularization by dendritic cell vaccination targeting VEGF receptor 2. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 May;49(5):2172 -2177. Epub 2008

Mochimaru H, Nagai N, Hasegawa G, Kudo -Saito C, Yaguchi T, Usui Y, Kurihara T, Koto T, Satofuka S, Shinoda H, Ozawa Y, Tsubota K, Kawakami Y, Ishida S. Suppression of choroidal neovascularization by dendritic cell vaccination targeting VEGFR2. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Oct;48(10):4795 -4801.

Koto T, Nagai N, Mochimaru H, Kurihara T, Izumi -Nagai K, Satofuka S, Shinoda H, Noda K, Ozawa Y, Inoue M, Tsubota K, Oike Y, Ishida S. Eicosapentaenoic acid

is anti-inflammatory in preventing choroidal neovascularization in mice. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Sep;48(9):4328-4334.

〔学会発表〕(計6件)

Mochimaru H, Takahashi E, Tsubota K, Saya H, Ishida S. Involvement of Hyaluronic Acid With Choroidal Neovascularization. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), 2008/4/27-5/1. Florida, USA,

Usui T, Mochimaru H, Usui S, Yamaguchi S, Amano S, Tsubota K, Kawakami Y, Ishida S. Suppression of Alkali Burn-Induced Corneal Neovascularization by Dendritic Cell Vaccination Targeting VEGF Receptor 2. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), 2008/4/27-5/1. Florida, USA

厚東隆志, 持丸博史 et al.

エイコサペンタエン酸の摂取による実験的脈絡膜血管新生の抑制効果  
第41回 日本眼炎症学会 2007年7月6日 東京

Izumi Nagai K, Nagai N, Satofuka S, Koto T, Mochimaru H, Tsubota K, Ohgami K, Ohno S, Ishida S. Lutein Inhibits Choroidal Neovascularization in Mice. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, May 5-9, 2007 Florida, U.S.A.

Koto T, Nagai N, Mochimaru H, Izumi Nagai K, Satofuka S, Shinoda H, Noda

K, Kurihara T, Ozawa Y, Inoue M, Tsubota K, Ishida S. Anti-inflammatory effect of eicosapentaenoic acid on diabetic retina in vivo and cytokine expression in vitro. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, May 5-9, 2007 Florida, U.S.A.

Mochimaru H, Nagai N, Hasegawa G, Kudo-Saito C, Yaguchi T, Satofuka S, Ozawa Y, Tsubota K, Kawakami Y, Ishida S. Immunization of mice with dendritic cells primed with epitope peptide derived from VEGF receptor 2 suppresses choroidal neovascularization. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, May 5-9, 2007 Florida, U.S.A.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

6 . 研究組織

(1)研究代表者

持丸 博史 (MOCHIMARU HIROSHI )  
慶應義塾大学・医学部・研究員 (非常勤)  
研究者番号 : 90424168

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

厚東 隆志 (KOTO TAKASHI )  
慶應義塾大学・医学部・助教  
研究者番号 : 60464814