

平成 22 年 6 月 16 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20791271  
 研究課題名（和文） ヒアルロン酸 - CD44 シグナルによる上皮間葉移行の脈絡膜血管新生  
 における役割  
 研究課題名（英文） Involvement of hyaluronan and its receptor CD44 with  
 choroidal neovascularization  
 研究代表者  
 厚東 隆志（KOTO TAKASHI）  
 慶應義塾大学・医学部・助教  
 研究者番号：60464814

研究成果の概要（和文）：脈絡膜血管新生のメカニズムには、マクロファージの関与が含まれることが知られてきた。一方、マクロファージの集積に、ヒアルロン酸などの細胞外微少環境が関与することが知られていた。そこで、今回我々は、加齢黄斑変性の病態を形成する脈絡膜血管新生に対する、ヒアルロン酸 - CD44 シグナルの関与を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Pathogenesis of choroidal neovascularization involves macrophage activation. On the other hand, extracellular matrix, such as hyaluronan, regulates macrophages accumulation. We revealed that the hyaluronan - CD44 signaling is involved in the generation of choroidal neovascularization.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

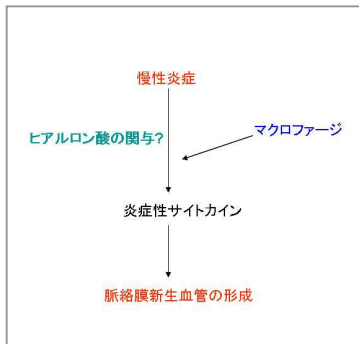
研究分野：医歯薬学

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, 加齢黄斑変性, CD44

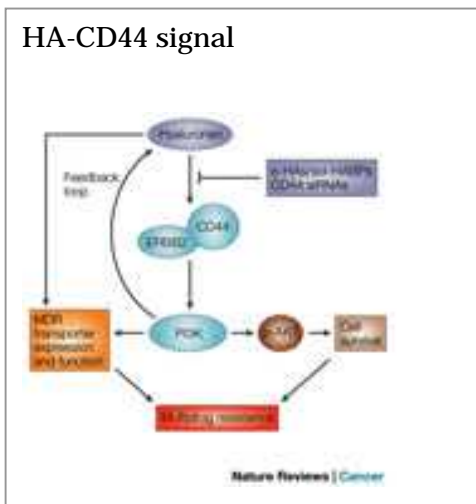
### 1. 研究開始当初の背景

脈絡膜血管新生のメカニズムには、マクロファージの関与が含まれることが知られてきた。一方、マクロファージの集積に、ヒアルロン酸などの細胞外微少環境が関与することが知られていた。



### 2. 研究の目的

脈絡膜新生血管 (CNV) 形成におけるヒアルロン酸 (HA) とその受容体 CD44 の関与を明らかにする。



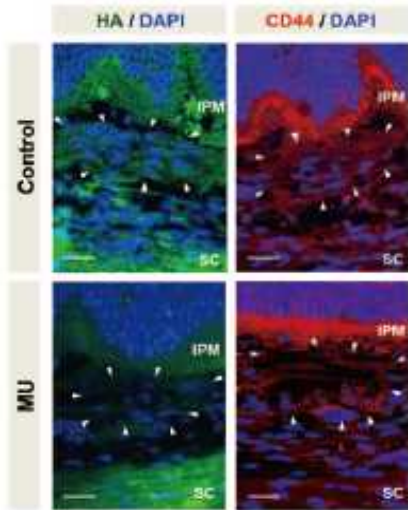
### 3. 研究の方法

C57BL/6 マウスに対してレーザー光凝固により CNV を誘導した。脈絡膜組織中の HA 合成酵素 (HAS) 2 及び CD44 の遺伝子発現を DNA microarray または real-time RT-PCR で評価した。さらに HA 蓄積および CD44 発現を免疫染色で評価した。CNV マウスは HA 合成阻害薬 4-methylumbelliferone (MU) または抗 CD44 中和抗体を投与され、CNV 体積の変化を測定した。CNV へのマクロファージ浸潤を調べるために、F4/80 の発現を real-time RT-PCR で評価した。さらに、CD44KO マウスの CNV 体積を評価し、HA 蓄積及びマクロファージ浸潤を評価した。

### 4. 研究成果

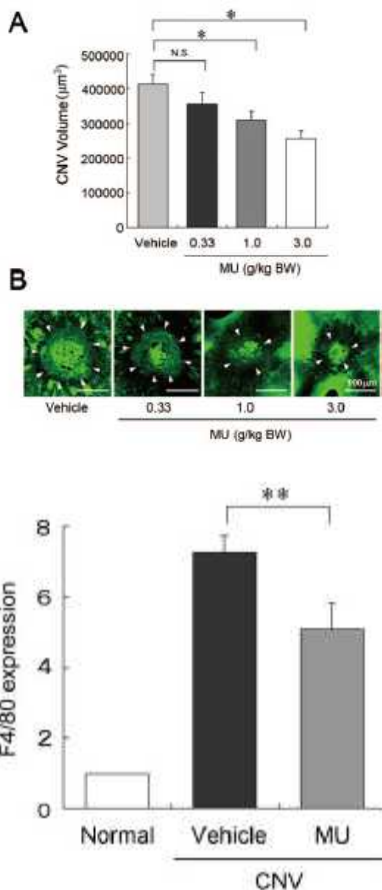
レーザー誘導によって HAS2 および CD44 の遺伝子発現は有意に上昇し、HA および CD44 は免疫染色により CNV 組織中で陽性であった。MU 投与濃度依存性に CNV 量が有意に低下しており、それに伴ってマクロファージ浸潤の低下が認められた。また、抗 CD44 中和抗体投与によっても MU と同様に CNV 量の低下が認められた。一方、CD44KO マウスにおいて CNV 量は逆に増加し、HA 蓄積及びマクロファージ浸潤の増強が認められた。

HA および CD44 の免疫染色  
 HA は CNV のに隣接した領域に存在した。  
 MU により、HA の発現果て生かしたが、  
 CD44 は変化しなかった。



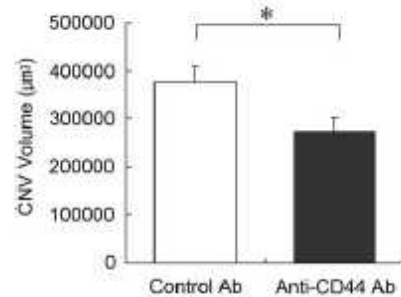
CNV volume の測定

MU 投与濃度依存性に CNV 量が有意に  
 低下した(上)。このときマクロファ  
 ージの集積も減少していた(下)。



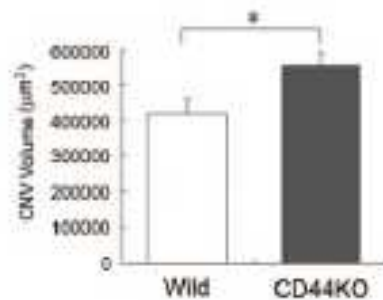
CNV volume の測定

抗 CD44 中和抗体の投与濃度依存性に  
 CNV 量が有意に低下した。



CNV volume の測定

CD44KO マウスでは CNV 量が有意に増  
 加した。



## 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 )

( 雑誌論文 )( 計 1 件 )

Mochimaru H, Takahashi E, Tsukamoto N,  
 Miyazaki J, Yaguchi T, Koto T, Kurihara T,  
 Noda K, Ozawa Y, Ishimoto T, Kawakami Y,  
 Tanihara H, Saya H, Ishida S, Tsubota K.  
**Involvement of hyaluronan and its  
 receptor CD44 with choroidal  
 neovascularization.**

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009  
 Sep;50(9):4410-5. 査読有

〔学会発表〕(計1件)

第43回眼炎症学会 大阪 2009/7/10 -12

ヒアルロン酸およびヒアルロン酸受容体  
CD44 の脈絡膜新生血管における関与

持丸博史、高橋枝里、厚東隆志、野田航介、  
小沢洋子、谷原秀信、佐谷秀行、石田晋、坪  
田一男。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

なし

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

厚東 隆志 (KOTO TAKASHI)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：60464814

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

なし