

松医会賞および松医会奨励賞授賞式

松医会賞が医学部眼科学講座家里 康弘先生、
奨励賞が医学部運動機能学講座清水 政幸先生の
論文に対して勝山会長より授与された。

その後同じ会場で、家里先生、清水先生の受賞
講演に活発な討論が行われて会は終了した。

平成26年度松医会賞受賞論文

家里 康弘（本学平成17年卒業）
信州大学医学部眼科学講座
論文題名：Adrenomedullin-RAMP2 system
is crucially involved in retinal
angiogenesis
発表誌名：American Journal of pathology
182巻、6号 2380頁～2390頁、2013
年



平成26年度松医会奨励賞受賞論文

清水 政幸
(愛媛大学医学部医学科平成13年卒)
(信州大学大学院医学研究科平成23年卒)
信州大学医学部運動機能学講座
論文題名：Carbon Nanotubes Induce Bone
Calcification by Bidirectional
Interaction with Osteoblasts
発表誌名：Advanced Materials
24巻、16号、2176頁～2185頁、2012
年

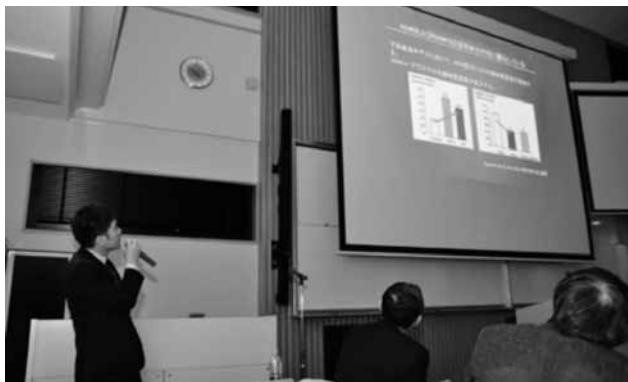


松医会賞受賞論文報告

Adrenomedullin-RAMP2 system is crucially involved in retinal angiogenesis

信州大学医学部眼科学講座

家里 康弘 (信51)



この度は伝統と名誉ある松医会賞にご選考いただき誠にありがとうございます。選考委員の先生方および松医会の先生方に厚く御礼申し上げます。本論文はアドレノメデュリンおよびRAMP2の眼内での生理的・病的血管新生作用について明らかにしたものであり、本稿においてその要旨を述べたいと存じます。

研究背景

眼内の網膜血管新生を生じる疾患として、糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症、未熟児網膜症などがあり、これらは失明にもつながる重要な疾患であり、その病態には低酸素刺激による血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor:VEGF) の過剰産生が関わっており、近年では抗VEGF剤の眼内投与が有効とされています。しかし、長期の反復投与やタキフィラキシーなどの問題もあり、VEGF以外にも新たな治療標的が求められています。

アドレノメデュリン (Adrenomedullin:ADM) はヒト褐色細胞腫から血管拡張作用を有する物質として発見された生理活性ペプチドで、52個のアミノ酸からなり、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide:CGRP) やインターメディンなどとともにスーパーファミ

リーを形成します。全身の組織に広く分布し、血管においては血管内皮細胞や平滑筋細胞から産生され、その作用として血管拡張作用のほかに血管新生作用や抗炎症作用、抗酸化作用など多彩な生理活性を有しております。特にADMの血管新生作用については、ADMホモノックアウトマウス (ADM^{-/-}) が胎生中期に卵黄血管の形成不全や臍帶動脈の血流不全、血管壁構造不全を生じて、びまん性の出血や浮腫、心嚢液貯留をきたし、胎児致死となることから、血管の発達・恒常性維持に重要であることが知られています。また腫瘍細胞や網膜色素上皮細胞などで低酸素により発現が亢進することが知られており、低酸素環境下においてADMは血管新生に対して促進的に作用することも報告されていました。

一方、ADMの受容体は7回膜貫通型Gタンパク共役型受容体であるCLR (calcitonin receptor-like receptor) で、CLRの活性は受容体活性調節タンパクRAMP (receptor activity-modifying protein) のサブアイソフォームによって制御されています。CLRにはRAMPサブアイソフォームの1～3のいずれかが1体1で結合し、受容体機能を制御しております。RAMPのサブアイソフォームのうち、CLRとRAMP1は主にCGRP受容体として、RAMP2, 3は主にADM受容体として機能しますが、RAMP3ホモノックアウトマウスでは成体が得られ、下肢虚血モデルにおける血管新生にも異常は見られない一方で、RAMP2ホモノックアウトマウス (RAMP2^{-/-}) はADM^{-/-}マウスと同様の表現型を示し、血管発達不全のため胎生中期に致死となります。また血管内皮細胞においてADMの血管新生作用がCLR/RAMP2を介していることから、ADMの血管の発達、血管新生作用は、RAMP3よりも主にRAMP2によって制御され

ていると考えられています。

このADMの眼科領域における作用としては今までに、虹彩毛様体の平滑筋の弛緩作用、網膜動脈や脈絡膜の血管拡張作用や血流増加作用が報告されていました。また眼疾患においては糖尿病網膜症患者の硝子体液中のADM濃度が上昇しており、眼内血管新生への関与が示唆されます。最近になり、レーザー誘導脈絡膜新生血管 (laser-induced CNV:choroidal neovascularization) モデルにおいて、CNV形成や網膜色素上皮細胞に対するADMの影響が報告されたが、網膜血管に対する作用はまだ不明でした。またADM受容体であるRAMP2に関しては、眼内の発現が指摘されているのみで、網膜血管新生に関する作用は未知でした。

そこで我々は、網膜血管の生理的・病的血管新生において、VEGF以外の注目すべき新たな血管新生因子として、ADM-RAMP2系の可能性に注目して研究を行いました。

方法と結果

我々は、①ADMおよびRAMP2ヘテロノックアウトマウス (ADM $^{+/-}$, RAMP2 $^{+/-}$) を用いた酸素誘導網膜症 (OIR) モデルにおいて低酸素刺激によるADM-RAMP2系の網膜血管に対する影響の検討、②in vitroでの網膜血管内皮細胞の増殖・遊走能の検討、③薬剤誘導性血管内皮細胞特異的RAMP2 $^{-/-}$ マウスを用いた網膜血管の発達の検討、④OIRモデルにおけるADMの中和抗体の硝子体内投与の検討により、ADM-RAMP2系の網膜血管新生における病態生理学的意義の検討を行いました。

その結果、①低酸素刺激でADMのmRNA発現は亢進し、ADM $^{+/-}$ マウスで病的新生血管が抑制され、これにはVEGFやeNOSの関与が示唆されました。②in vitroでもADMは網膜血管内皮細胞の増殖・遊走を促進する作用が示されました。またRAMP2の過剰発現した血管内皮細胞でADMに

よる増殖・遊走の促進作用が亢進していたことから、ADMのこの作用にはRAMP2が関与していることが示されました。③発達段階の網膜血管新生においても生後に薬剤誘導性に血管内皮特異的にRAMP2を欠損すると生理的な網膜血管の発達異常をきたしており、Notch経路の関与が示唆されました。最後に④ADMの中和抗体の硝子体内投与によってOIRモデルの病的血管新生が抑制されました。

結語

AADM-RAMP2系は、これまで全身での血管に対する作用が報告されていた一方で、眼内の網膜血管新生における作用は不明でした。本研究は、生理的な網膜血管新生と、低酸素による病的網膜血管新生におけるADM-RAMP2系の病態生理学的意義と、さらにADM-RAMP2系の治療応用の可能性をはじめて示したものです。ADM-RAMP2系の詳細なシグナル経路やVEGFをはじめとした他の血管新生因子との関連、また血管透過性といった血管新生以外のADMの作用など未知の領域は多く、ADM-RAMP2系の網膜血管研究はまだ端緒についたばかりです。しかしADM-RAMP2系は、従来のVEGFをターゲットとした治療の限界も判明してきた昨今、これに加わる新たな治療標的としての可能性を秘めており、今後の更なる研究によりADM-RAMP2系と眼疾患との関連の解明が進むことが期待されるものと考えます。

最後に本研究にあたって研究のご指導を賜りました新藤隆行教授（信州大学大学院医学系研究科疾患予防医学系専攻循環病態学）をはじめ研究室の諸先生方やメンバー、また人手不足の教室ながら貴重な研究の機会とバックアップを頂きました村田敏規教授（信州大学眼科学教室）をはじめ医局の皆様には厚く御礼を申し上げます。