

平成 26 年 11 月 7 日

末梢動脈閉塞性疾患の血管新生破綻機序の一因を発見

名古屋大学医学部附属病院（病院長・石黒直樹）医療技術部 臨床検査部門 臨床検査技師 菊地良介(きくちりょうすけ) 技師、検査部 松下正(まつしたただし) 検査部長、名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英) 循環器内科学 室原豊明(むろはらとよあき) 教授らとボストン大学 Kenneth Walsh（ケネス ウォルシュ）博士らの共同研究チームは、末梢動脈閉塞性疾患(Peripheral artery disease: PAD) における検査結果と病態進行度の矛盾点を解明しました。

末梢動脈閉塞性疾患患者での、VEGF-A(血管新生能を増強するサイトカインの一つ)血中濃度が健常人と比較して優位に上昇しているにもかかわらず、なぜ下肢組織虚血が改善されないかの矛盾点を VEGF-A の新たな抑制型アイソフォーム VEGF-A165b に着目し、その病因の一旦を解明しました。

これにより、今まで、末梢動脈閉塞性疾患患者において病態を把握する血液を用いた検査法が見いだせていないため、今後、VEGF-A165b が血管病の早期発見と治療法の標的となる可能性が示唆されました。

この研究成果は、英国の科学雑誌『Nature Medicine』(英国時間 11 月 2 日付けの電子版)に掲載されました。

プレスリリース

タイトル

末梢動脈閉塞性疾患の血管新生破綻機序の一因を発見

ポイント

- 末梢動脈閉塞性疾患における検査結果と病態進行度の矛盾点を解明。
- 末梢動脈閉塞性疾患において抗血管新生因子 VEGF-A_{165b} 発現が上昇していた。
- マウス末梢動脈閉塞性疾患(PAD)モデルにおいて VEGF-A_{165b} 中和抗体による血流回復改善効果を確認。
- VEGF-A_{165b} は血管病の新たな治療標的因子になりうる可能性がある。

要旨

名古屋大学医学部附属病院（病院長・石黒直樹）医療技術部 臨床検査部門 臨床検査技師 菊地良介(きくちりょうすけ) 技師、検査部 松下正(まつしたただし) 検査部長、名古屋大学大学院 医学系研究科(研究科長・高橋雅英) 循環器内科学 室原豊明(むろはらとよあき) 教授らとボストン大学 Kenneth Walsh（ケネスウォルシュ）博士らの共同研究チームは、末梢動脈閉塞性疾患 (Peripheral artery disease: PAD) における検査結果と病態進行度の矛盾点を解明しました。

この研究成果は、英国の科学雑誌『*Nature Medicine*』（英国時間 11 月 2 日付けの電子版）に掲載されました。

我が国の食の欧米化に伴い、肥満をはじめとした生活習慣病はいまや国民病のひとつです。PAD は、下肢の動脈が閉塞するにもかかわらず、側副(バイパス経路)血管の形成が不十分なためにおこる組織の虚血を主病態とします。PAD 患者では、新しい血管を作らせる血管内皮成長因子 (VEGF-A) 血中濃度が健常人と比較して優位に上昇しているにもかかわらず、下肢組織の虚血が改善されないことが知られていました。2002 年に、VEGF-A 遺伝子の構成要素である 8 番目のエクソン(タンパク質に翻訳される部分)の末端における特異的なスプライス(エクソンが入れ替わること)によって生成された配列が一部異なるアイソフォーム(VEGF-A_{165b})が同定されていました。VEGF-A_{165b} は VEGF-A によって誘発される血管内膜増殖、上皮移動、血管拡張、生体内血管新生、腫瘍成長を抑制する作用があります。一方で、現在行われている VEGF-A の血中濃度を測定する検査法 (ELISA) は血管新生促進型の VEGF-A(VEGF-A_{165a})と抑制型の VEGF-A(VEGF-A_{165b})を区別して測定することが出来ません。そのような背景の中で共同研究チームは PAD 患者で上昇している VEGF-A には実は VEGF-A_{165b} が多く含まれているのではないかという着想に至りました。

本研究の結果から、PAD 患者において VEGF-A_{165b} が上昇しており、このことが血管形成不全をおこしている一因であることが明らかになりました。VEGF-A_{165b} は血管新生を負に調節する分子であり、血管病の早期発見・治療法開発の標的になりうると考えられました。

1. 背景

昔から「人は血管とともに老いる」といわれ、老年期に入ると死因の中で循環器病が占める割合が、「がん」より多くなります。「循環器」という言葉は「血液を循環させる臓器」という意味であり、心臓血管系と言い換えることができます。加齢により、誰でも血管は硬くもろくなっていきますが、糖尿病や高血圧、高脂血症などがあれば、「動脈硬化」が進展します。末梢動脈閉塞性疾患は、年齢とともに増加するアテローム動脈硬化が原因で生じることが多いため、高齢者によくみられます。正確な患者数は把握されていませんが、約 600 万人以上が罹患していると推測されており、70 歳以上の人々の 15~20%が、末梢動脈閉塞性疾患を患っていると考えられます。この病気は、喫煙習慣のある人や糖尿病の患者に多くみられるのも特徴的です。

研究グループでは、これまで末梢動脈閉塞性疾患では、血管を新しく作る生理活性物質のひとつである VEGF-A の血中濃度が健常人と比較して優位に上昇しているにもかかわらず、なぜ下肢組織虚血が改善されないかの矛盾点の理由を解明しました。

2. 研究成果

研究チームは以下のような研究成果を得ました。

○末梢動脈閉塞性疾患患者において抗血管新生因子 VEGF-A_{165b} 発現が上昇していた。

PAD 患者および健常人の VEGF-A 血中濃度を通常用いられる測定法である ELISA(抗体を用いた免疫学的測定法) kit を用いて測定した結果、従来の報告通り健常人と比較して PAD 患者の血清 VEGF-A 濃度は優位に上昇していた。しかし、PAD 患者および健常人血清のタンパク質を Western blot 法を用いて分子量を解析した結果、VEGF-A_{165b} (C 末側のアミノ酸だけを特異的に認識する抗 VEGF-A_{165b} 抗体を使用) が PAD 患者において優位に上昇していた。通常用いられる ELISA は VEGF-A₁₆₅ タンパクの N 末端側を認識しており、血管新生促進(VEGF-A_{165a})および抑制(VEGF-A_{165b})、両方の VEGF-A アイソフォームを認識するため、これまでは VEGF-A_{165b} がどれだけあるのか全くわからなかった。一方で、血管新生促進アイソフォームである VEGF-A_{165a} の発現は PAD 患者においてほとんど検出されなかった。

○マウス PAD モデルにおいて VEGF-A_{165b} 中和抗体による血流回復改善効果を確認。

高脂肪高ショ糖負荷による糖尿病モデルマウスを用いてマウス PAD モデルを作成し、このマウスに VEGF-A_{165b} の作用を打ち消す中和抗体を腹腔内に投与すると、非投与群と比較して、減弱していた下肢虚血の血流回復が優位に改善できることを観察した。

以上より、PAD 患者では VEGF-A_{165b} の発現増加に伴い血管新生反応に必要な細胞内シグナル伝達ができなくなり、微小血管障害を発症していることが考えられます(図 1)。

本研究の成果から VEGF-A_{165b} が血管病の早期発見検査法と治療法の標的となる可能性が示唆されました。

3. 今後の展開

心血管系での VEGF-A_{165b} のより詳しい機能がわかれば、肥満を基盤として発症する血管病の原因の解明につながるかもしれません。さらに、VEGF-A の血管新生促進型、抑制型アイソフォームを正確に測定できる検査法が開発出来れば、血管病の早期発見・治療法の開発につながる事が期待されます。

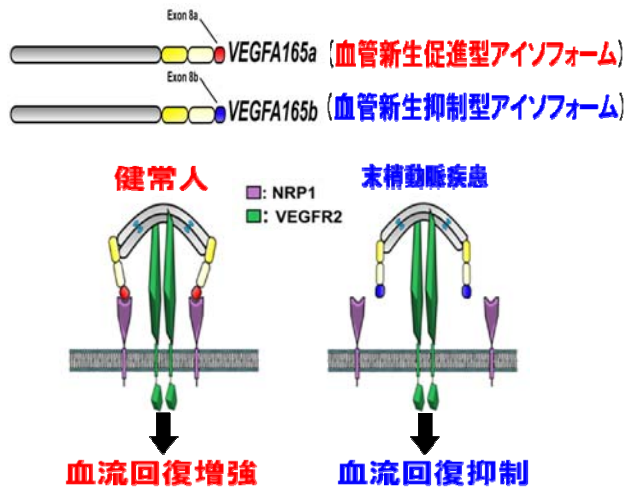


図 1.

4. 発表雑誌：

Kikuchi R, Nakamura K, MacLauchlan S, Doan TM, Shimizu I, Fuster J, Katanasaka Y, Yoshida S, Qiu Y, Yamaguchi P, T, Matsushita T, Murohara T, Gokce N, Bates OD, Hamburg NM, Walsh K.

An anti-angiogenic isoform of VEGF-A contributes to impaired vascularization in peripheral artery disease.

Nature Medicine. 2014(英国時間 11 月 2 日付けの電子版)

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/vegfa_20141107en.pdf