

ステロイドが新生血管病変に与える二面性

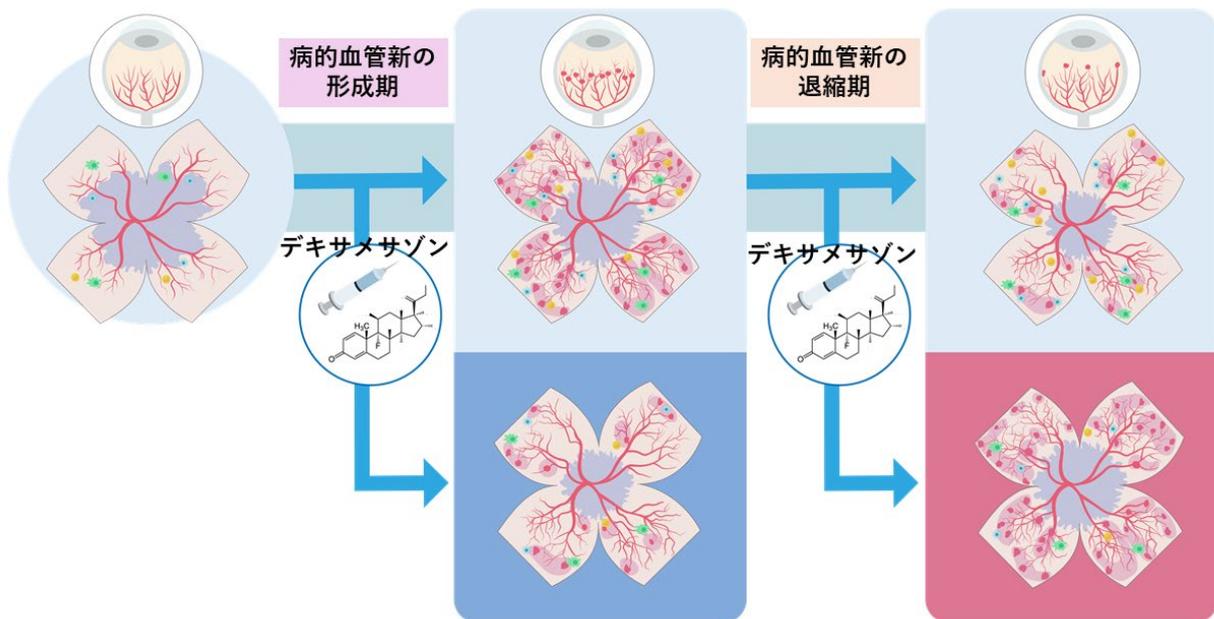
—病的血管新生を抑制するが、修復的な血管再構築を損なう—

概要

糖尿病性網膜症や新生血管型加齢黄斑変性、未熟児網膜症などの網脈絡膜血管障害は、世界の失明原因の上位を占めています。これらの疾患では組織炎症を伴い、細胞傷害だけでなく組織リモデリングに関連していると考えられていますがその詳細は不明でした。

京都大学医学部附属病院眼科 畑匡侑 特定講師（研究当時：モントリオール大学博士研究員）、モントリオール大学 Przemyslaw Sapielha 教授らの研究グループは、ある特定の自然免疫細胞は病的血管新生を増強させる一方で、別の自然免疫細胞は新生血管を排除する役割があることを明らかにしました。また、本研究では、コルチコステロイドなどの広域スペクトル抗炎症薬の投与が病的血管新生を鈍化させる一方で、投与時期によっては網膜の内在性の血管修復メカニズムを損なう可能性があることも明らかにしています。

本成果は、2024年12月18日に国際学術誌「PNAS」にオンライン掲載されました。



デキサメタゾンは、病的血管新生の形成初期に投与すると新生血管の形成を抑制し、病的血管新生の退縮期に投与すると血管再構築を阻害する。

1. 背景

網膜の恒常性維持には、自然免疫の働きが重要です。糖尿病網膜症や加齢黄斑変性などの網膜疾患では、マイクログリアや単球などの自然免疫細胞が、病的な血管新生や損傷を受けた視細胞の除去などの破壊的プロセスのみならず修復的なプロセスの両方に関与しています。この二重の役割を考慮すると、免疫の有益な機能を保ちながら、過剰な炎症反応を抑えるために、抗炎症治療の適切なタイミングが重要となるのではと我々は考えました。

2. 研究手法・成果

コルチコステロイド、特にグルココルチコイドは、強力な免疫調整作用を持ち、眼疾患を含むさまざまな分野で使用されています。しかし、その幅広い効果のため、しばしば基礎疾患のメカニズムが明確でない場合に使用されます。私たちは、様々な網膜疾患の治療で一般的に用いられるデキサメタゾンが、網膜の組織再構築に与える影響について調査しました。

まず、酸素誘導網膜症マウスモデルに対してデキサメタゾンを眼内投与することで、抗炎症作用が病的血管新生および血管リモデリングに与える影響を検討しました。デキサメタゾンを病的血管新生の形成初期に投与すると新生血管の形成を抑制しました。一方で、デキサメタゾンを病的血管新生の退縮期に投与すると、修復に必要な炎症反応を低下させ、特定の骨髄系細胞の働きを抑制することで、血管再構築を阻害することが確認されました。更に、遺伝学的手法により、CX3CR1を発現するマイクログリアが血管新生に関与すること、一方で、LysMを発現する骨髄系細胞は、損傷した血管や病的な新生血管の部位に集まり、網膜の血管構造の修復過程に関与していることが分かりました。

3. 波及効果、今後の予定

網膜症の病的血管新生の増悪は自然免疫系によって誘導されますが、新生血管退縮期の炎症を抑制すると、有益な血管の再構築が損なわれる可能性があることを示唆しています。今後は、抗炎症薬の二面性に配慮し、特に持続的な新生血管に関わる病期での使用については更なる検討がされるべきです。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、Canadian Institutes of Health Research (foundation grant 353770)、Alcon Research Institute Senior Investigator Award、BrightFocus Foundation (M2022015I)、Diabetes Canada (grant DI-3-18-5444-PS)、The Heart and Stroke Foundation of Canada (grant G-16-00014658)、Fonds de Recherche en Ophtalmologie de l'Université de Montréal (FROUM)、Réseau en Recherche en Santé de la Visionより資金的支援を受けて実施されました

<用語解説>

酸素誘導網膜症 (Oxygen-Induced Retinopathy, OIR) **マウスモデル**: 網膜疾患の研究に広く用いられている実験モデルで、特に網膜の病的な血管新生を研究するために利用されます。このモデルは、未熟児網膜症 (ROP) の病態を模倣しており、血管成長が不十分な状態で過剰な酸素にさらされ、その後酸素濃度が急激に低下するといった条件下で発症する病的な血管新生を再現します。また、血管新生のモデルとして、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性、悪性腫瘍の研究分野でも広く利用されています。

自然免疫：病原体が私たちのからだの中に入ってくると免疫細胞が反応しますが、まずは自然免疫、次いで獲得免疫という二段階で働くことで病原微生物の侵入に対応します。自然免疫は原始的な生物から存在するしくみで、好中球や単球、マクロファージ、中枢神経・網膜ではマイクログリアといった食細胞などで構成され非特異的に働くのが特徴です。これらの食細胞は、微生物だけでなく、損傷した細胞や老廃物、異常な細胞なども貪食し、体内の恒常性を維持する役割を果たします。

<研究者のコメント>

「炎症は一概に悪とは言えず、例えば組織修復においては有益なものであることが知られています。今回は、同一疾患に対する抗炎症治療が、タイミングによっては全く異なる結果になりうるところが非常に面白いと思っています。本研究はマウスを使った実験結果ですが、実際の患者さんでも同様のことがおこっているかを検証しているところです。今後も、難治性疾患の様々な病態について、動物実験に加え患者さんデータを用いて検証を重ね、疾患をより深く理解し治療応用へとつなげることを目指しています。」

<論文タイトルと著者>

タイトル：**Corticosteroids reduce pathological angiogenesis yet compromise reparative vascular remodeling in a model of retinopathy**（コルチコステロイドは病的血管新生を抑制するが、修復的な血管再構築を損なう）

著者：Masayuki Hata, Maki Hata, Agnieszka Dejda, Frédérique Pilon, Roberto Diaz, Frédéric Fournier, JS Joyal, Gael Cagnone, Yotaro Ochi, Sergio Crespo-Garcia, Ariel Wilson, Przemyslaw Sapielha

掲載誌：*Proc Natl Acad Sci USA* DOI：10.1073/pnas.2411640121