

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	福嶋葉子
研究機関名	大阪大学
所属部署名	大学院 医学系研究科
役職名	特任准教授
研究課題名	状態遷移を制御する血管正常化療法の開発
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

糖尿病網膜症やがんで見られる血管形態と機能の異常は、失明や悪性化を招く。本研究では、正常から異常血管への転換を病的環境に適応した結果と捉え、本来の適応に回復させることで正常血管網の再構築を実現する。特に、異常な適応状態に遷移した内皮細胞で見られる特異なシグナル伝達経路を標的として血管正常化を試みる。本研究では、まず血管内皮増殖因子(VEGF)に長期暴露された内皮細胞で AKT 持続活性が観察され、これが糖尿病網膜症に似た血管異常を引き起こすことを明らかにした。それと同時に発現が上昇する長鎖ノンコーディング RNA(e-lncRNA)が AKT の持続活性を制御する。また、e-lncRNA の発現上昇はインターロイキン 1B(IL1b)の発現増加を介して AKT 持続活性を誘導し、VEGF 阻害療法の不応性をもたらすことがわかってきた。さらに、ヒト組織由来 RNA を用いた解析では、VEGF と e-lncRNA の発現量が正に相関することを確認した。糖尿病網膜症患者の臨床検体でも、異常血管の内皮細胞に AKT と e-lncRNA の発現が見られた。最後に、AKT 持続活性を是正できる化合物の探索を進めたところ、1 候補化合物が AKT 持続活性マウスの血管異常を解消し、正常な血管形態に回復させることができた。この化合物は血管正常化に寄与する新しい治療薬となる可能性がある。