

2020年6月1日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部  
静岡県水産・海洋技術研究所  
日本大学医学部

## 魚エキスによる糖尿病網膜症治療薬の可能性 —抗血管新生作用への新たなアプローチ—

慶應義塾大学医学部眼科学教室の坪田一男教授、栗原俊英専任講師、三輪幸裕特任助教、正田千穂共同研究員らの研究グループは、糖尿病網膜症の進行を抑制する新たな治療法の研究につき、静岡県水産・海洋技術研究所の二村和視上席研究員、岡本一利所長、日本大学医学部視覚科学系眼科学分野の山上聡教授らとの共同研究において、一定の種類魚類より抽出された水溶性エキスが、糖尿病網膜症マウスモデルにおいて、網膜の病的血管新生を有意に約 65%まで抑制することを確認しました ( $p < 0.000001$ )。

これらの魚から抽出された水溶性エキスは、網膜内の低酸素誘導因子 (HIF) (注 1) を抑制し、血管新生促進因子である VEGF や EPO を減少させることで、網膜の血管新生抑制に寄与していることを見出しました。

今回の研究結果は、魚の積極的な摂取が糖尿病網膜症の進行を予防する可能性を示唆する新しい知見です。この成果をさらに発展させることで、糖尿病網膜症患者にとっての新たな治療法となることが期待されます。

今回の研究成果は、4月10日に学際的総合ジャーナル『Nutrients』(オンライン版)に掲載されました。

### 1. 研究の背景と概要

現在、糖尿病網膜症 (diabetic retinopathy: DR) や加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) は日本の失明原因の上位を占め、患者数は増加傾向にあります。

その共通の病態として、病的血管新生という特徴があります。近年までに抗血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) 療法 (注 2) が確立され、一定期間においては完全矯正視力の改善・維持が得られるようになりましたが、投与を繰り返す必要があること、高額な医療費、合併症、視力改善困難な症例等、多くの課題が存在します。

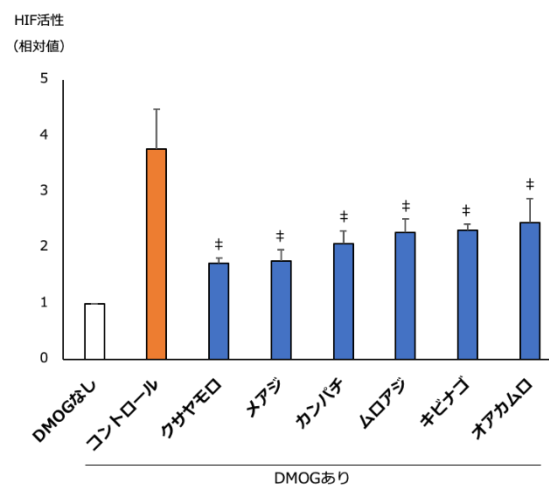
近年、本研究グループでは、網膜組織内で低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor : HIF) が異常に発現増加することで、病的血管新生を促進し、これらの疾患を増悪させることをマウス実験において報告してきました (Kurihara T. et al. *J Clin Invest*, 2012; Miwa Y. et

al. *Neurochem Int*, 2019)。

この HIF 異常発現増加を抑制することができる HIF 阻害剤のほとんどは、現在、抗がん剤として使用されている薬剤です (Onnis B. et al. *J Cell Mol Med*, 2009)。眼科領域においても HIF 阻害剤の治療介入の可能性に関する報告はありますが、抗がん剤としての重篤な副作用をもつことから、具体的な創薬に関する報告は未だありませんでした。そこで本研究では、HIF の発現を検知する HIF-ルシフェラーゼアッセイを確立し、日常的に摂取することが可能な食物の中から HIF 阻害作用をもつ物質を探索しました。また、これらの物質が、糖尿病網膜症を模した酸素誘導網膜症 (OIR) モデルマウスに対し、抗血管新生作用を持つかを検討しました。

## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

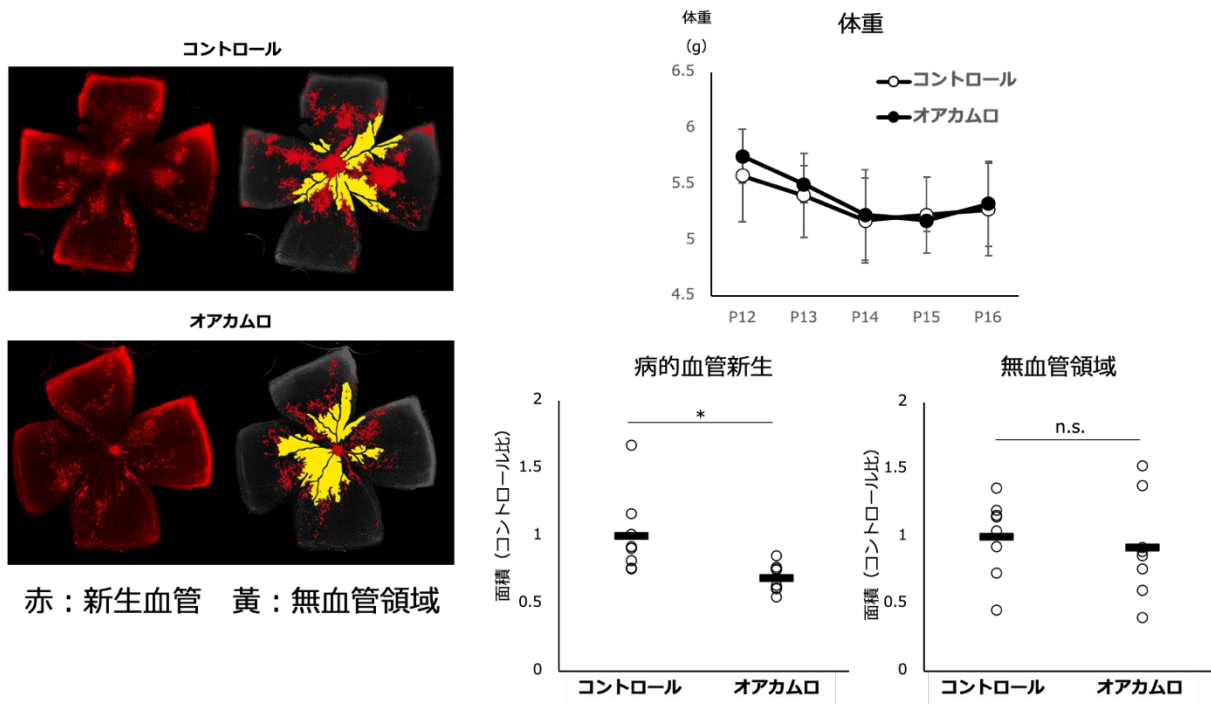
1) さまざまな海洋生物の中から HIF 阻害作用をもつものを探索する上で、HIF の発現を検知する HIF-ルシフェラーゼアッセイを用いて、海洋生物から抽出された水溶性エキス 82 種類の中から、HIF を抑制する作用をもつ 6 種類の魚エキスを同定しました (図 1)。



### 【図 1】 魚エキスの HIF 抑制作用

ルシフェラーゼアッセイの一部を示す。DMOG (Dimethylloxalylglycine) を添加し HIF 活性を増加させた培養網膜細胞に対し、6 種類の魚水溶性エキスが HIF 抑制効果を示した。(‡ p<0.000001)

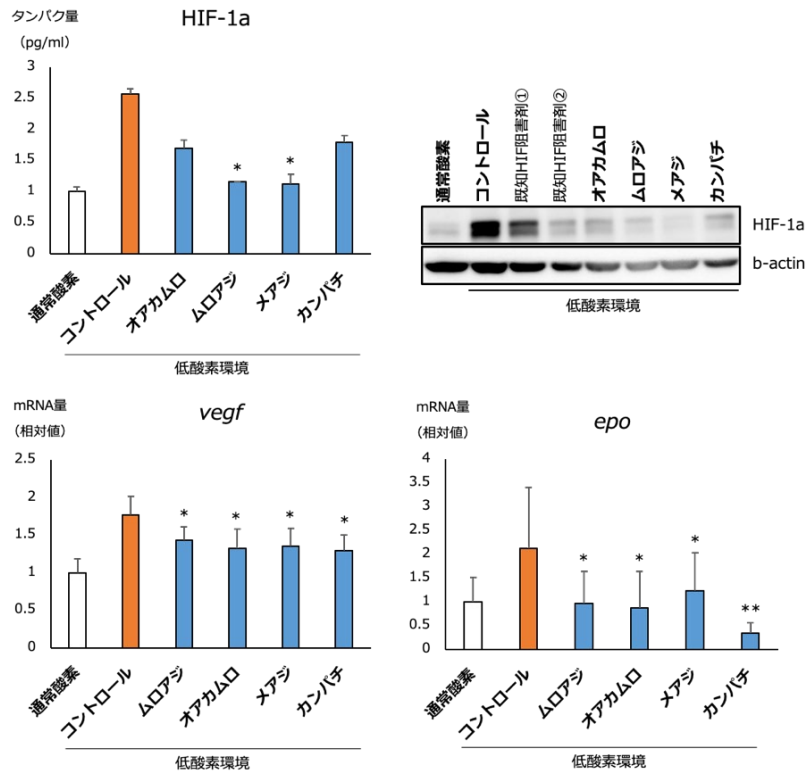
2) 同定された魚の水溶性エキスが、糖尿病網膜症モデルマウスにおいて網膜の抗血管新生作用を示すことを発見し、同定された 6 種類の魚のうち、オアカムロのエキスを OIR モデルマウスに経口投与しました。病的血管新生は、コントロール群に比べ、オアカムロエキスで有意に抑制されました (図 2)。



【図 2】 オアカムロエキス経口投与による病的血管新生の抑制  
OIR マウスの網膜における、新生血管の面積を測定した。

3) 同定された魚の水溶性エキスが、異常な HIF 発現により増加した血管新生促進因子: VEGF、EPO を抑制することを発見しました。ストレスを与え HIF 発現を増加させた培養網膜細胞に対し、魚の水溶性エキスによる HIF の抑制作用が確認されました。またストレスにより増加した HIF の標的遺伝子である *vegfr*、*epo* などの血管新生因子が、魚の水溶性エキスの投与により有意に抑制していることが確認されました (図 3)。

以上より、魚の水溶性エキスが網膜に作用し HIF を抑制することによって、異常増加した血管新生促進因子の発現を制御し、血管新生抑制効果を示している可能性が示唆されました。



【図 3】 魚エキス投与による培養網膜細胞における HIF および血管新生因子の低下  
低酸素培養により HIF 発現を増加させた培養網膜細胞に対し、同定された魚エキスを添加したところ、HIF の発現低下がみられた。また同時に、HIF ターゲット因子である *vegf*、*epo* の発現低下が見られた。(\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ )

今回の研究は、日常的に摂取可能な魚の一部の成分が糖尿病網膜症の増悪を抑制する可能性を示すものです。これらの成果は、糖尿病網膜症による現存の治療を続ける患者にとって、安全で取り入れやすい新たな治療法・予防法につながることを期待されます。

### 3. 特記事項

本研究は JSPS 科研費 JP15K10881、JP16H03258、静岡県「令和元年度マリンバイオテクノロジーを核としたシーズ創出研究業務委託」の支援によって行われました。

### 4. 論文

タイトル : Hypoxia-Inducible Factor Inhibitors Derived from Marine Products Suppress a Murine Model of Neovascular Retinopathy

著者名 : 正田千穂、三輪幸裕、二村和視、岡本一利、山上聡、坪田一男、栗原俊英

掲載誌 : Nutrients (オンライン版)

DOI : 10.3390/nu12041055

### 【用語解説】

(注 1) 低酸素誘導因子 (HIF : hypoxia-inducible factor) : 低酸素誘導因子は、低酸素環境下におかれた細胞が生存に必要であるさまざまな遺伝子発現を制御する組織恒常性維持に重要な転写因子で、セメンザらが発見・命名し (Semenza G.L., et al., *Mol. Cell. Biol.* 1992)、

2019年のノーベル医学生理学賞の対象となったことでも注目されています。HIF-1 $\alpha$ は低酸素状態でタンパク分解を免れると、核内へ移行し、標的遺伝子である血管新生因子である *vegf* や造血因子エリスロポエチン (*epo*) などの発現を誘導します (Semenza. G.L., et al, *Mol. Cell. Biol.* 1996)。

(注2) 抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 療法: VEGFは、血管内皮細胞の増殖・遊走による血管新生の促進、血管透過性の亢進作用等をもつことから、血管新生が重要な役割を果たす各種疾患との関連が考えられています。眼科領域では、抗VEGF薬は、硝子体内注射用製剤として、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、近視性脈絡膜新生血管、未熟児網膜症、新生血管緑内障などが適応症として承認されています。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 眼科学教室  
専任講師 栗原 俊英 (くりはら としひで)  
TEL : 03-5363-3204 FAX : 03-5363-3274  
E-mail : kurihara@z8.keio.jp  
<http://ophthal.med.keio.ac.jp/>  
[http://lab.ophthal.med.keio.ac.jp/  
program/kuriharas-lab](http://lab.ophthal.med.keio.ac.jp/program/kuriharas-lab)

教授 坪田 一男 (つぼた かずお)  
TEL : 03-5363-3269 Fax : 03-3358-5961  
E-mail : tsubota@z3.keio.jp  
<http://ophthal.med.keio.ac.jp/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学  
信濃町キャンパス総務課 : 鈴木・山崎  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35  
TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612  
E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp  
<http://www.med.keio.ac.jp/>  
※本リリースのカラー版をご希望の方は  
上記までご連絡ください。