

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		眼球をモデルとした胎児循環系から成人型循環系への移行を司るメカニズムの解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Mechanisms for transition from the fetal to the adult circulatory system in eyes			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓)クボタ	名)ヨシアキ	研究期間 B	2015 ~ 2017 年
	漢字 CB	久保田	義顕	報告年度 YR	2017年
	ローマ字 CZ	Kubota	Yoshiaki	研究機関名	慶應義塾大学医学部
研究代表者 CD 所属機関・職名		慶應義塾大学医学部・教授			
<p>概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)</p> <p>血管ネットワークができあがる過程は、単に血管の枝分かれが増えるだけではなく、適宜不要となった部分を退縮させ、その時々からの成長に合わせた血管へ作り変える必要がある。この『血管の取捨選択』で代表的なものが、胎児において使われていた血管が、出生後に必要となくなり退縮するという現象である。この退縮がうまくいかなかった場合、さまざまな病態を引き起こすことが知られている。その代表的なものの一つが「第一次硝子体過形成遺残」である。これは眼球における胎児特有の血管である硝子体血管が退縮しないことで発生する先天性の眼科疾患で、重度の場合、眼球内の組織傷害から重篤な視力障害を引き起こす。しかしながら、硝子体血管の退縮のメカニズムは解明されていない。まず研究代表者が取り組んだのは、硝子体血管の高精度な可視化技術の確立である。さまざまな試行錯誤の結果、硝子体血管が遠位部で付着する虹彩をテンプレートとして、機械的に一塊として網膜から分離し、染色作業をすることで、オリジナルの構築を損傷することなく、硝子体血管全体を一視野のもと可視化することに成功した。この技術を駆使し、神経特異的 VEGF ノックアウトマウスにおいて、硝子体血管の早期退縮が起こることを見出した。また、血管内皮細胞における 2 型 VEGF 受容体 (VEGFR2) を欠失させると、同様に硝子体血管の退縮が促進されることを確認した。次に、網膜における VEGF 発現について出生前後で定量を行ったが、着目すべき変化を認めなかった。その一方、VEGFR2 に関しては出生直後に神経において著明な発現の増加を認めた。これを受けて神経特異的 VEGFR2 ノックアウトマウスを作製したところ、眼球内の VEGF タンパク量が著明に増加しており、硝子体血管の退縮が著しく阻害されることを見出した。また、この表現型は神経で VEGFR2 と VEGF の双方をノックアウトすることで打ち消された。以上の結果から、出生直後における硝子体血管の退縮は神経の VEGFR2 を介した眼球内の VEGF の希釈を通じて、そのタイミングが精密にコントロールされていると考えられた (Yoshikawa et al J Exp Med 2016)。</p>					
キーワード FA	VEGF	VEGFR2	硝子体血管	血管退縮	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Developmental regression of hyaloid vasculature is triggered by neurons.							
	著者名 ^{GA}	Yusuke Yoshikawa et al.	雑誌名 ^{GC}	The Journal of Experimental Medicine					
	ページ ^{GF}	1175 ~ 1183	発行年 ^{GE}	2	0	1	6	巻号 ^{GD}	213(7)
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 ^{EZ}

Vascular development involves not only vascular growth but also regression of transient or unnecessary vessels. Hyaloid vasculature is the temporary circulatory system in fetal eyes, which spontaneously degenerates when the retinal blood vessels start to grow. Failure of the hyaloid vessels to regress leads to disease in humans, persistent hyperplastic primary vitreous, which causes severe intraocular hemorrhage and impairs visual function. However, the mechanism underlying the endogenous program that mediates spontaneous regression of the hyaloid vessels is not well understood. Here, we identified a robust switch triggering this program directed by neurons in mice. Marked upregulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) occurs in retinal neurons just after birth via distal-multipotent-mesodermal enhancer (DMME), a hemangioblast-specific enhancer of VEGFR2. Genetic deletion of neuronal VEGFR2 interrupts this program, resulting in massive hyaloid vessels that persist even during late postnatal days. This abnormality is caused by excessive VEGF proteins in the vitreous cavity due to impairment in neuronal sequestration of VEGF. Taken together, our data indicate that neurons trigger transition from the fetal to the postnatal circulatory systems in retina.