

毛細血管ラボ・社会実装コンソーシアム
2022年度 会員総会及び第1回研究会
2022年7月21日14時～



毛細血管を対象とした未病・疾患対策

高倉伸幸
大阪大学
微生物病研究所 情報伝達分野
免疫学フロンティア研究センター(兼務)



血管の階層性・毛細血管の併走性

真皮層

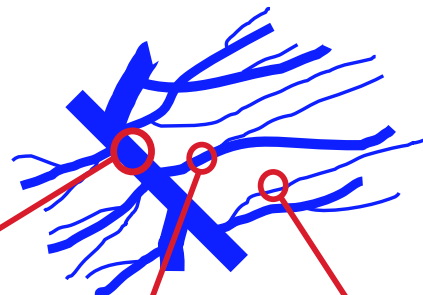
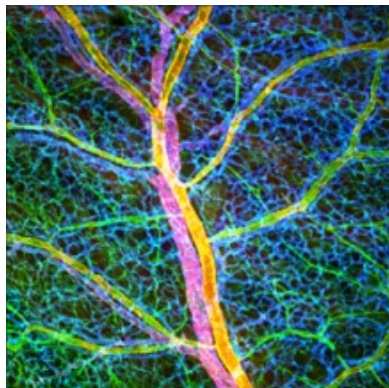
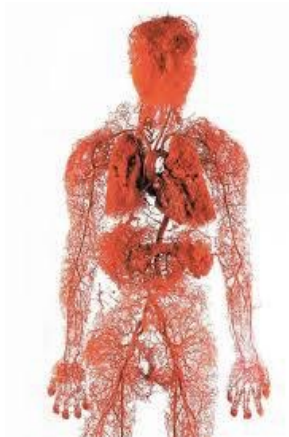
微速度カメラ撮影



高倉研究室データ

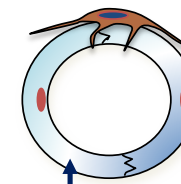
第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会にて発表

血管の階層的構造



壁細胞

毛細血管、細静脈: ペリサイト
動脈、静脈: 血管平滑筋細胞

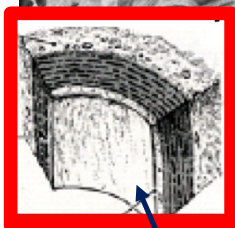


血管内皮細胞

動脈／細動脈／静脈

血管平滑筋細胞

血液の導管

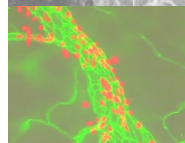


一層の血管内皮細胞で被覆される

細静脈

ペリサイト

白血球
の出口



一部の例外
肝類洞血管
肺泡毛細血管
腎糸球体 など

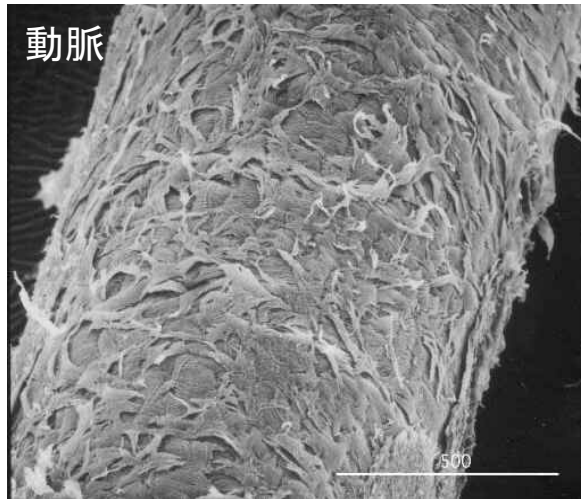
毛細血管

ペリサイト

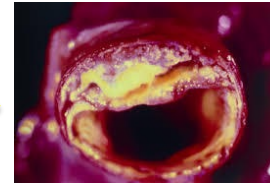
老廃物
CO₂
O₂
栄養
薬

血液成分回収
(間質圧維持)

血管の老化・劣化



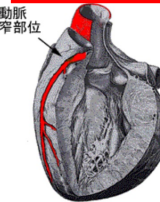
動脈硬化



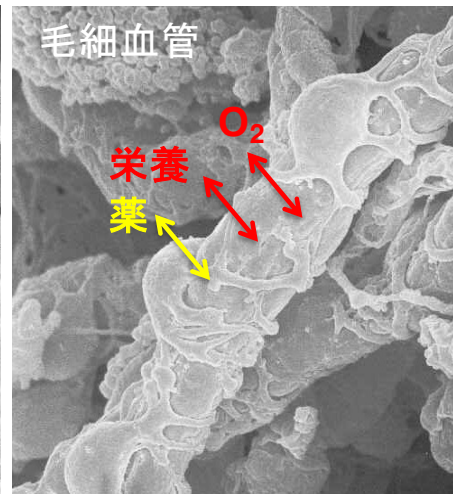
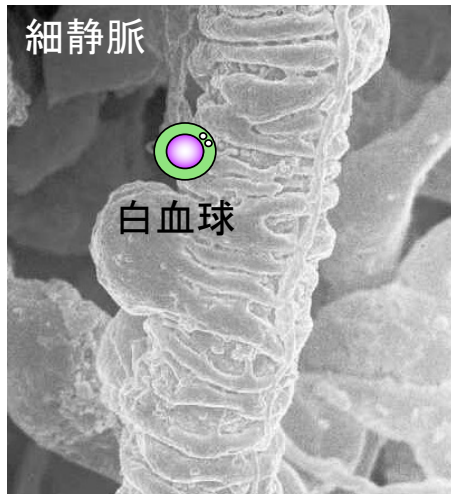
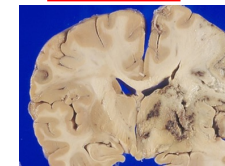
加齢関連疾患

心筋虚血

冠動脈
狭窄部位

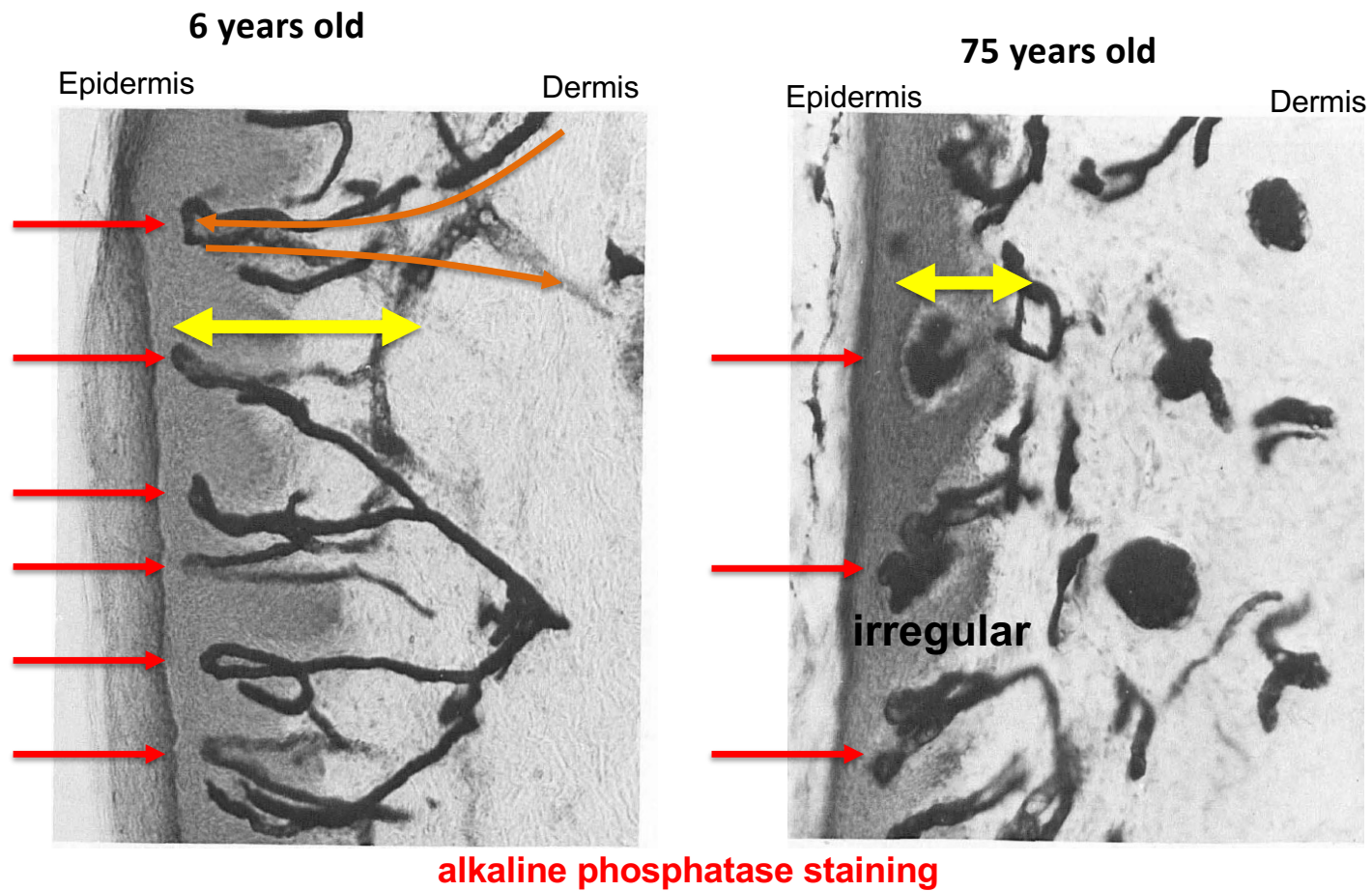


脳虚血

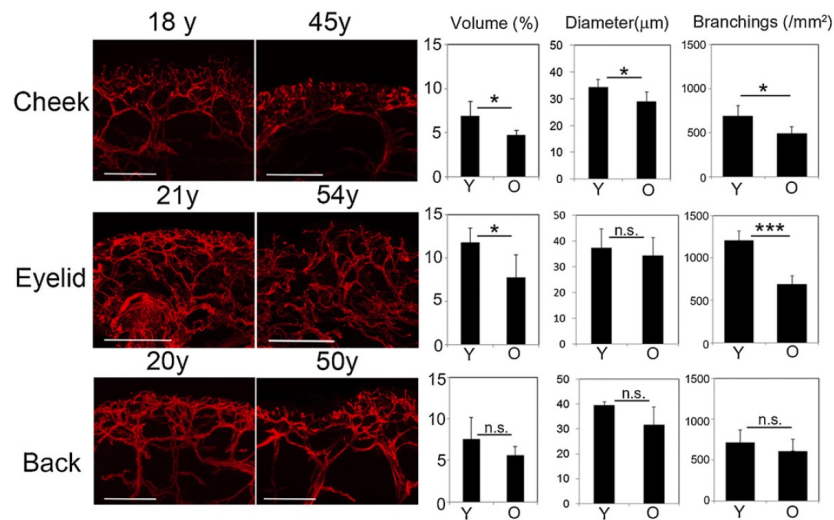


老化変化は詳細ではなかった

加齢と毛細血管のゴースト化(ヒト皮膚)



皮膚の加齢性変容



Kajiya et al. J Dermatol Sci 2018

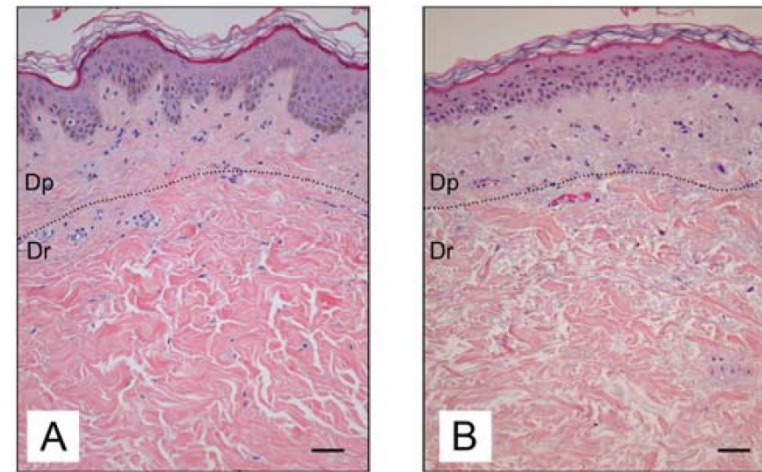


Figure 2. Histological characteristics of young and old human skin. Photographs shown correspond to histological sections of mammary skin biopsies obtained from a 19 year old (A) and a 74 year old donor (B). Sections were stained with hematoxylin, eosin, and saffron (HES). Scale bars = 50 μm. Dp=papillary dermis. Dr=reticular dermis.

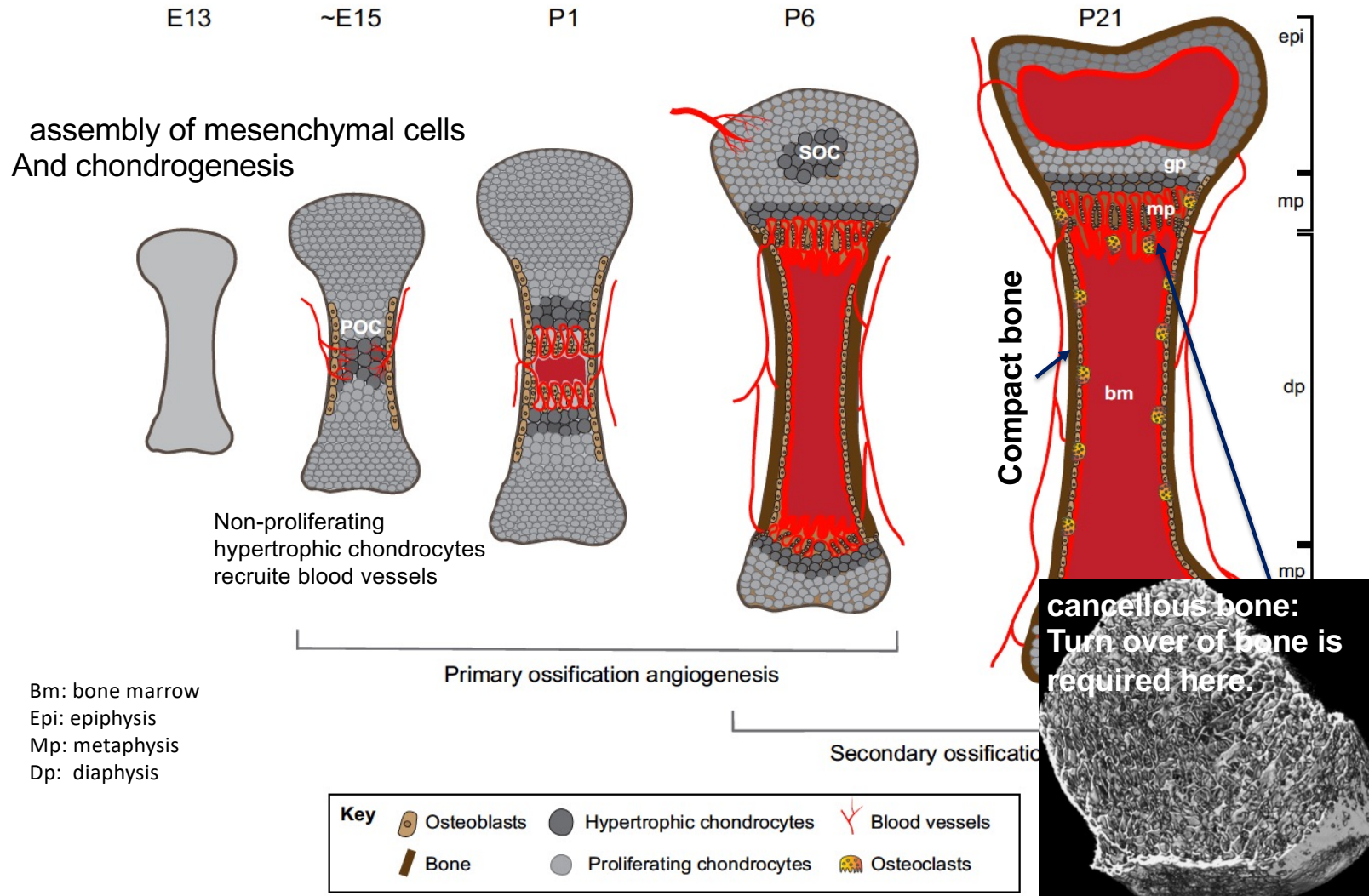
Mine et al. Plos One 2008

Flattening of dermo-epidermal junction

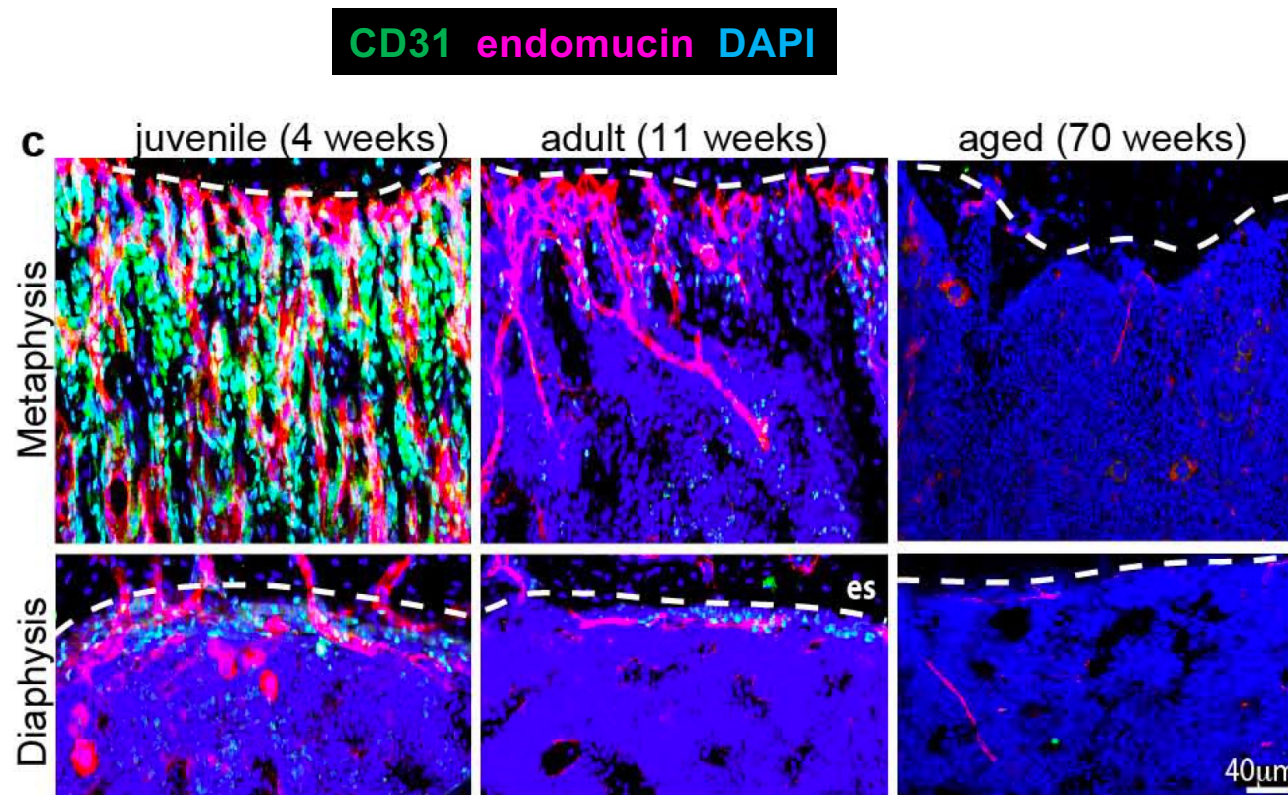
Thinning of epidermis

➡ **Phenotypes of skin ageing**

骨形成と血管形成はカップリングする

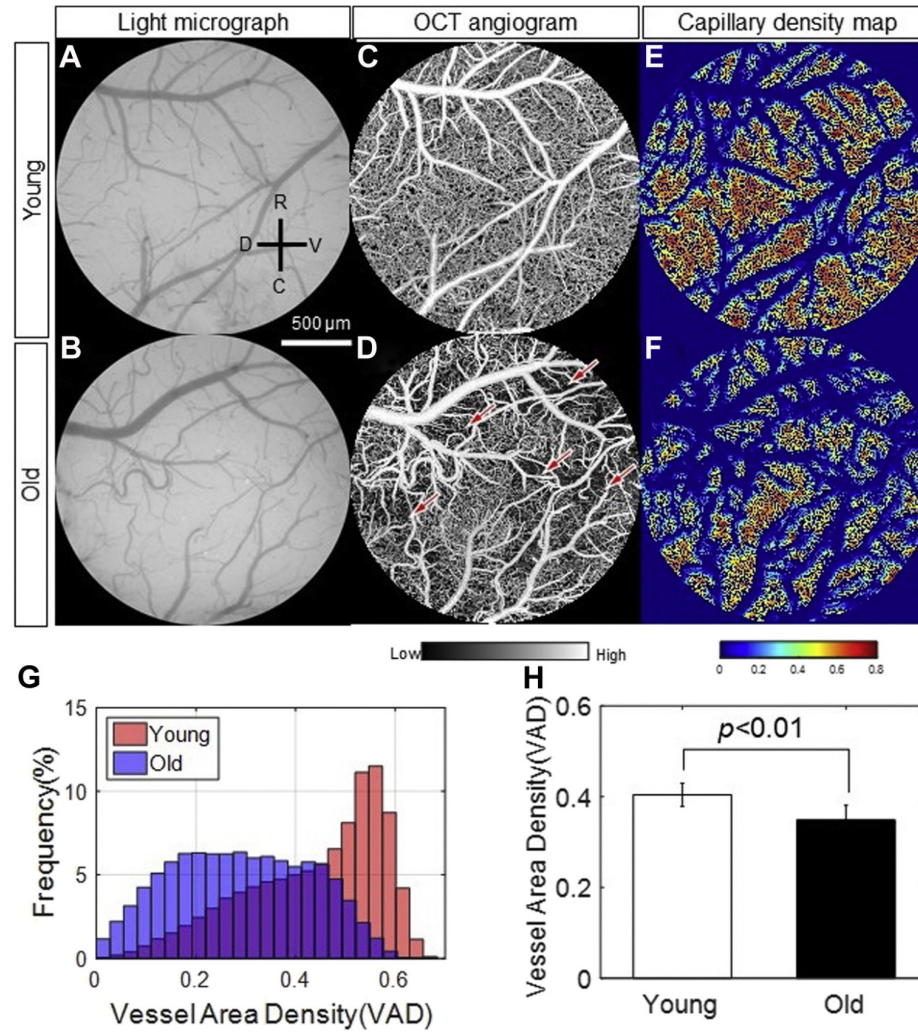


骨髓における加齢による毛細血管構造の変化(骨粗鬆症発症の原因)

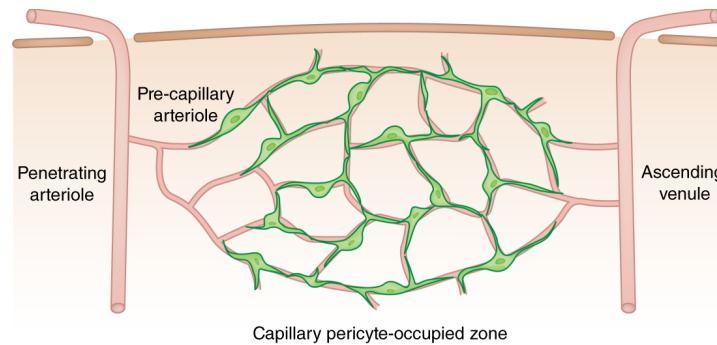


脳における加齢による血管構造の変化

Cranial window angiogram



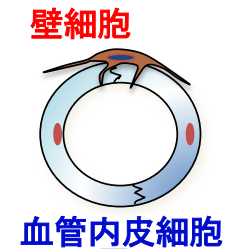
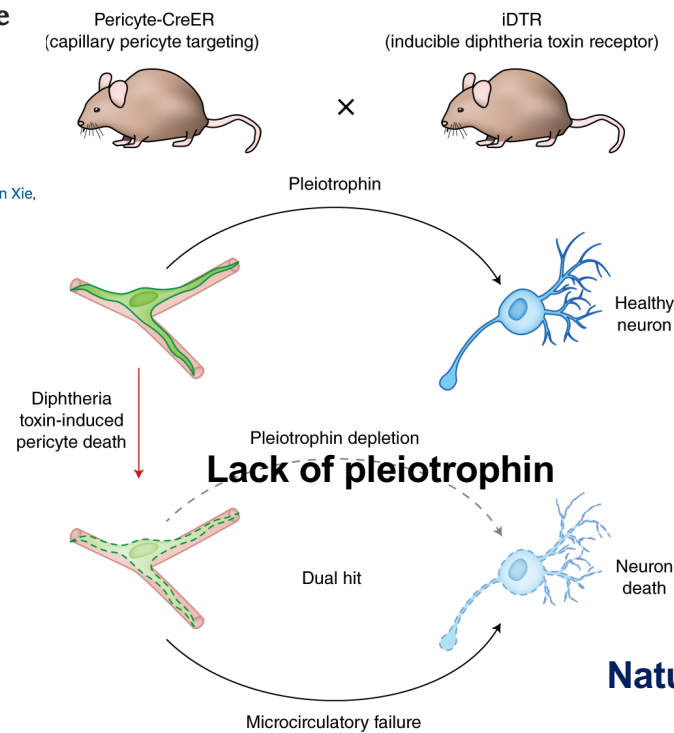
ペリサイトの喪失がゴースト血管化を誘導して神経細胞のダメージを与える



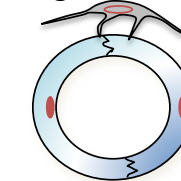
Pericyte loss leads to circulatory failure and pleiotrophin depletion causing neuron loss

Angeliki M. Nikolakopoulou, Axel Montagne, Kassandra Kisler, Zhonghua Dai, Yaoming Wang, Mikko T. Huuskonen, Abhay P. Sagare, Divna Lazic, Melanie D. Sweeney, Pan Kong, Min Wang, Nelly Chuqui Owens, Erica J. Lawson, Xiaochun Xie, Zhen Zhao & Berislav V. Zlokovic

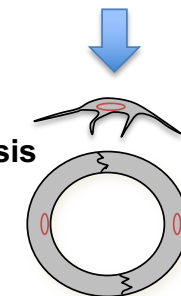
Nature Neuroscience 22, 1089–1098(2019) | [Cite this article](#)



Hyperglycemia, hyperlipidemia
degradation



apoptosis



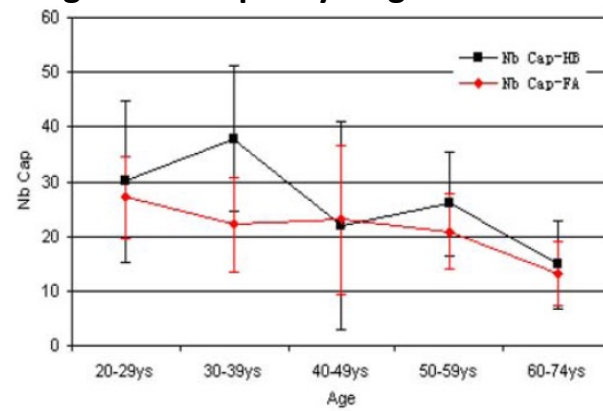
Disturbance of
microcirculation

Nature Neuroscience 2019

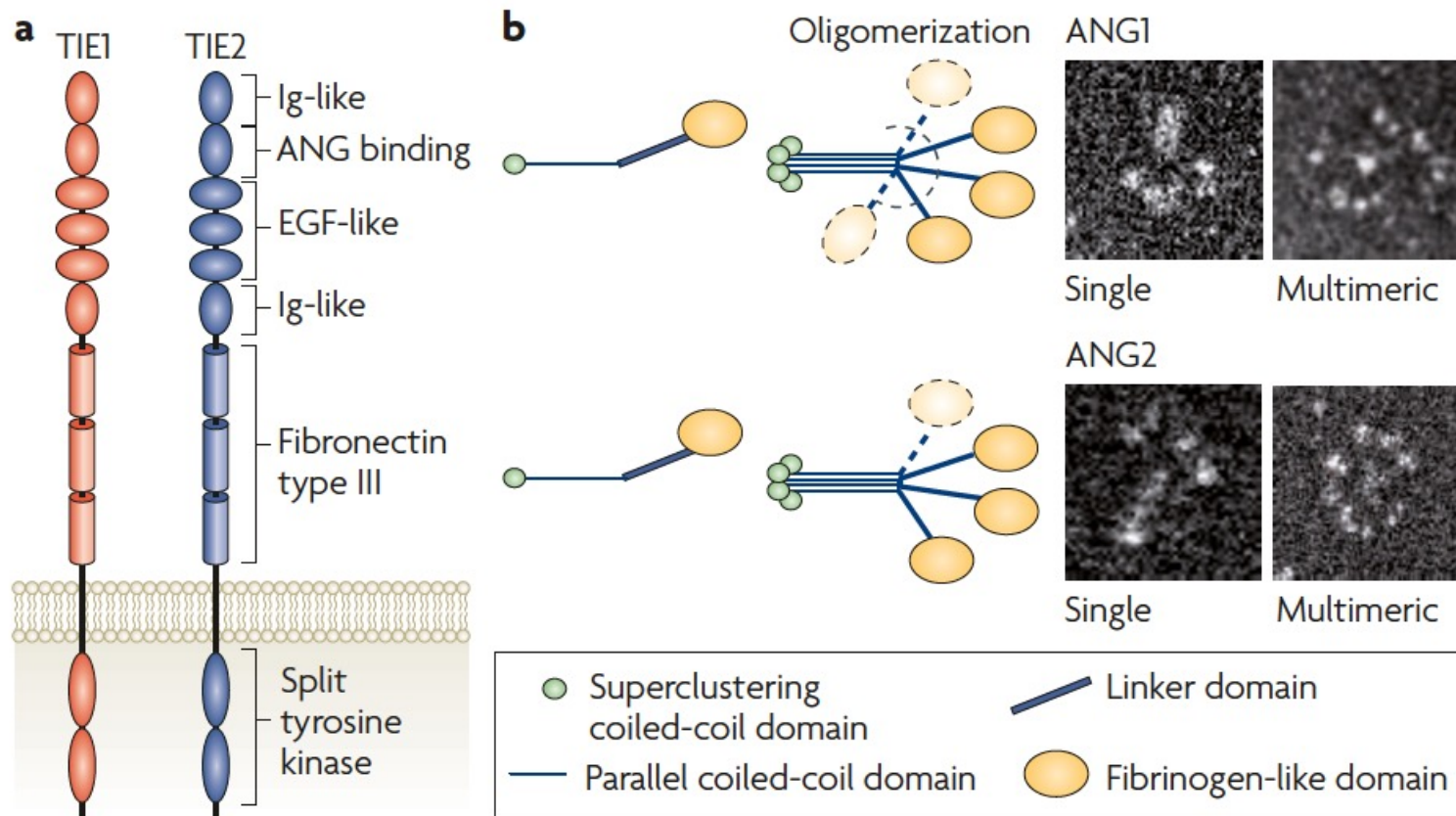
血管の予備能は血管内皮細胞の幹細胞性に関係はあるか？



Change of the capillary length in human skin



Tie2/ Angiopoietinsの構造

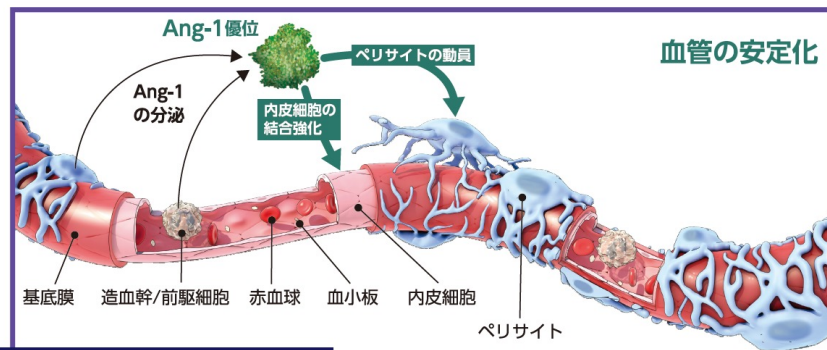


血管の構造安定化誘導メカニズムによる血管病の改善

Vascular endothelial growth factor (VEGF) の阻害に加え、Angiopoietin-2の阻害の重要性

血管の安定性を司るアンジオポエチン(Ang-1とAng-2)

血管の安定化の制御に参与するAng-1

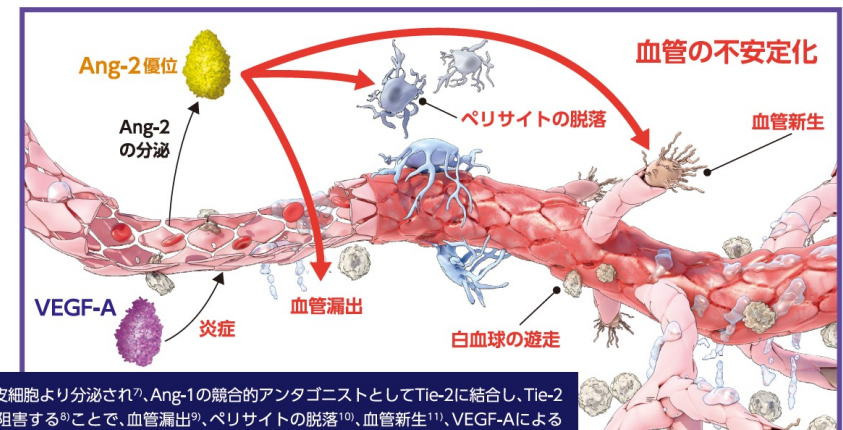


Ang-1は血小板やペリサイト(周皮細胞)¹⁾、造血幹/前駆細胞²⁾より分泌されます。Ang-1は、Tie-2のアゴニストとして³⁾、内皮細胞の結合強化⁴⁾、ペリサイトの被覆を促す⁵⁾ことで、微小血管の安定性を維持する⁶⁾と考えられます。

(イメージ図)

disclaimer: Source and Copyright: © 2022 by The Angiogenesis Foundation, Inc., All Rights Reserved
www.scienceofang2.org in proximity to the visual material.

血管の不安定化因子であるAng-2



Ang-2は内皮細胞より分泌され⁷⁾、Ang-1の競合的アンタゴニストとしてTie-2に結合し、Tie-2の活性化を阻害すること⁸⁾で、血管漏出⁹⁾、ペリサイトの脱落¹⁰⁾、血管新生¹¹⁾、VEGF-Aによる炎症の亢進⁴⁾などを引き起こし、微小血管の不安定化をもたらす⁶⁾と考えられます。

(イメージ図)

disclaimer: Source and Copyright: © 2022 by The Angiogenesis Foundation, Inc., All Rights Reserved
www.scienceofang2.org in proximity to the visual material.

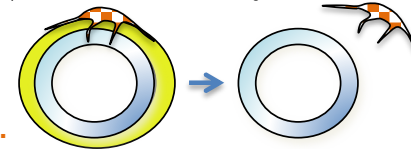
バビースモ: 中外製薬(ロッシュ)から2022年5月に発売開始

糖尿病黄斑浮腫 加齢黄斑変性症

糖尿病性網膜症では、血管炎症、透過性亢進、内皮細胞死がすべて生じている。

壁細胞の離脱／消失が最初に生じる。

Frank RN. *N Engl J Med.* 2004 Jan 1;350(1):48-58.



Ang2過剰のトランスジェニックマウスで糖尿病性網膜症に類似の病巣が形成される

Hammes H-P et al., *Diabetes*, 2004 Apr;53(4):1104-10.

Ang1投与で糖尿病性網膜症モデルにおいて改善効果あり

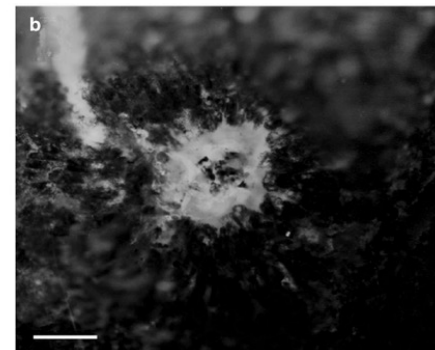
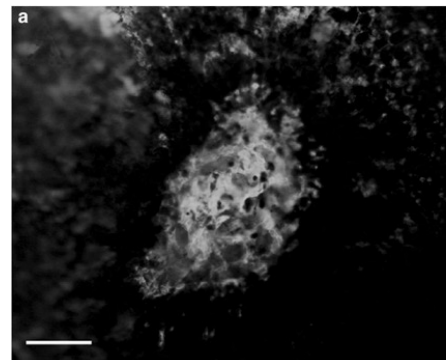
Joussen AM et al. *American Journal of Pathology*, 2002 May;160(5):1683-93.

Lee J et al. *Sci Transl Med.* 2013 Sep 18;5(203):203ra127.

Ang1投与で加齢黄斑変性症モデルにおいて改善効果あり

Numbu N et al. *Gene Ther.* 2004 May;11(10):865-73.

Ang1

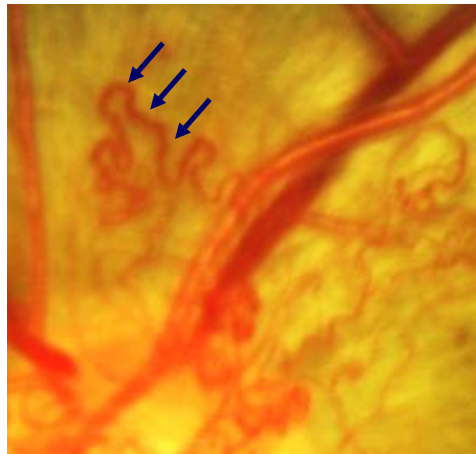


Tie2の活性化(Ang2阻害)で効果が期待される

Vascular diseases in the eye

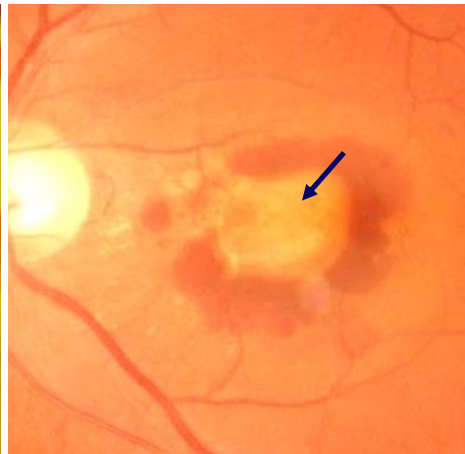
Pathological angiogenesis

糖尿病黄斑浮腫



retina

加齢黄斑変性症



choroid

New anti-angiogenic therapy

VEGFとAngiopoietin-2のdual blockade

日本だけでも60万人の加齢黄斑変性症 3～4週に1回 (20万円)

nAMD/DME治療薬、バビースモ発売／中外製薬

提供元：ケアネット

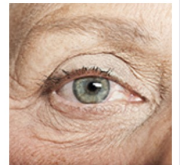


ツイート

いいね！ 0

公開日：2022/05/31

中外製薬株式会社は5月25日付のプレスリリースで、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（nAMD）および糖尿病黄斑浮腫（DME）の治療薬であるバビースモ硝子体内注射液120mg/mL（一般名：ファリシマブ〔遺伝子組換え〕）の販売を開始したことを発表した。



バビースモは、眼科領域における初のバイスペシフィック抗体であり、血管内皮増殖因子-A（VEGF-A）およびアンジオポエチン-2（Ang-2）の働きを阻害することでnAMD、DMEに関連する2つの疾患経路を阻害し、視力を改善する作用を持つ。

本剤の承認根拠となった、4本のグローバル第III相臨床試験（DME：YOSEMITE試験およびRHINE試験、nAMD：TENAYA試験およびLUCERNE試験）において、バビースモは主要評価項目である視力の改善を示すとともに、両疾患に対する眼内注射剤の第III相臨床試験で初めて最長16週間隔の持続性を達成した。

血管透過性の亢進と疾患

加齢黄斑変性症

糖尿病性網膜症

脳梗塞後の脳浮腫

癌性、炎症性などの胸水、腹水

アトピー性皮膚炎

糖尿病性腎症など糸球体腎疾患

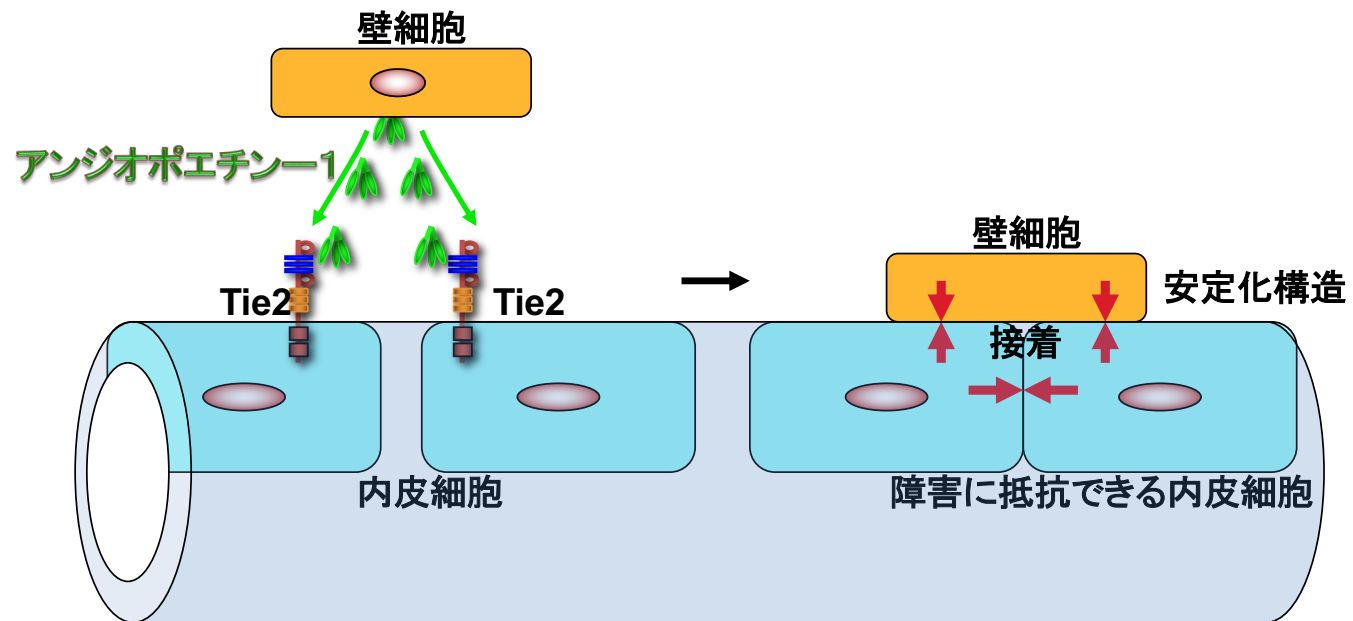
インフルエンザ等感染症に伴う脳浮腫

ウイルス感染：デング出血熱、エボラ出血熱（の出血）

急性炎症－サイトカインストーム

などなど

Tie2活性化の誘導による血管構造安定化



アンジオポエチン-1は不安定物質、
生産にもコストがかかる