



報道関係者 各位
【報道参考資料】

2026 年 8 月 14 日

学校法人杏林学園 杏林大学

生きた細胞の「光」で希少血管奇形の治療薬探索に向けたプラットフォームを開発

杏林大学（東京都三鷹市。学長：渡邊 卓）医学部形成外科学教室の松谷瞳助教・尾崎峰教授、同医学部解剖学教室（現・薬理学教室所属）の大石篤郎講師、福井大学学術研究院医学系部門の木戸屋浩康教授、国立がん研究センター研究所の吉見昭秀分野長らの共同研究グループは、血管の安定性に関わる受容体 TIE2*のシグナルを、Bioluminescence Resonance Energy Transfer (BRET*) の技術を用いて生きた細胞内の光として高精度に測定する新しい TIE2-GRB2-BRET プラットフォームを開発しました。

本プラットフォームは、TIE2 の生理的リガンド（受容体に結合する物質）であるアンジオテンシン 1(ANG-1)への応答を検出でき、さらに静脈奇形や Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome (BRBNS*) などに関連する TIE2 変異の異常シグナルや薬剤応答の評価にも応用可能であることを示しました。本成果は、国際学術誌 *Angiogenesis* に発表されました。

■研究の背景

血管奇形は、血管の形づくりや安定性に異常が生じることで発症する疾患群です。その中でも静脈奇形では、TIE2 (TEK) 遺伝子の変異が関与することが知られており、外科手術や硬化療法などの治療が行われています。しかし、静脈奇形の一つである BRBNS では、皮膚や消化管などに多発性の血管病変が生じ、手術や硬化療法だけでは対応が難しい場合があります。

BRBNS などの TIE2 関連静脈奇形では、TIE2 遺伝子変異によって TIE2 が異常に活性化することが知られています。これまで異常なシグナルの評価には、細胞を破碎してタンパク質のリン酸化を western blotting で調べる方法が主に用いられてきました。しかし、この方法は少数条件の確認には有用である一方、多数の薬剤候補を同時に比較する薬剤スクリーニングには不向きでした。

■研究成果の概要

研究グループは、光計測技術 BRET（図 1・左）を用いて、TIE2 の活性化に伴ってシグナル伝達分子 GRB2 が TIE2 の近くに集まる現象を、生きた細胞内の光として測定する TIE2-GRB2-BRET プラットフォームを開発しました。具体的には、TIE2 に発光タンパク NanoLuc を、GRB2 に蛍光タンパク YFP を融合し、両者が近接したときに生じる BRET シグナルを測定します（図 1・右）。

まず本プラットフォームが、TIE2 の本来の生理的リガンドである ANG-1 に反応することを確認しました。次に、BRBNS などの静脈奇形に関連する複数の TIE2 変異で、変異ごとのシグナル強度を、生きた細胞内の光シグナルとして定量しました（図 2・左）。さらに、すでに他疾患で臨床使用されている薬剤を本プラットフォームで検証したところ、2つの薬剤が BRBNS に関連する TIE2-T1105N-T1106P 変異の BRET シグナルを抑制することを確認しました（図 2・中）。これらの薬剤は血管内皮細胞を用いた実験でも、変異に伴う血管内皮機能の低下を改善する効果を示すことを認めました（図 2・右）。

■本研究の意義

TIE2 と同じ受容体型チロシンキナーゼの一部には、GRB2 との近接を BRET で検出した先行研究がありましたが、TIE2 への GRB2 の接近を BRET で検出する系は、本研究で新たに確立されました。本研究の重要な点は、TIE2 活性シグナルを BRET の光で「見える化」したことに加え、疾患原因変異の活性と薬剤応答を、創薬探索に利用できる定量的な光シグナルへ変換したことです。

本研究では、このプラットフォームを用いて BRBNS 関連 TIE2 変異のシグナルを抑制する 2 つの既承認薬を見出しました。ただし、これらの薬剤が実際に BRBNS などの治療薬となりうるかについては、今後、疾患モデルや生体内での有効性・安全性を含めたさらなる検証が必要です。一方で、本研究は、このプラットフォームが疾患関連 TIE2 変異に対する薬剤応答を定量的に評価する一次スクリーニング系として有用であることを示した成果であり、TIE2 が関与する希少血管奇形に対する既承認薬のドラッグリポジショニング*にも貢献しうるものです。

■今後の展望

新しい薬を一から開発することは難しく、すでに他の疾患で使われている既承認薬の中から有効な薬剤を探すドラッグリポジショニングは、特に希少疾患では現実的かつ重要な戦略です。今後、本研究グループは、今回開発した TIE2-GRB2-BRET プラットフォームを用いて、より多くの既承認薬や薬剤候補を対象とした大規模スクリーニングを進め、BRBNS などの難治性希少血管奇形に対してより適した治療薬候補を探索し、希少疾患創薬の新しい基盤となることが期待されます。

■用語解説

・TIE2

血管内皮細胞に発現する受容体型チロシンキナーゼ。血管の安定性や成熟に重要な役割を持ち、遺伝子変異により静脈奇形などの原因となることがある。

・BRET

発光酵素と蛍光タンパク質が近接したときに起こるエネルギー移動を利用し、分子同士の近接を光として検出する技術。

・BRBNS

日本語では青色ゴムまり様母斑症候群。皮膚や消化管を中心に全身に多発性の静脈奇形を生じ、慢性的な出血や貧血をきたす希少難治性疾患。

・ドラッグリポジショニング

承認済みの既存薬や開発中止の化合物から、別の疾患への新たな効果を発見して転用する創薬手法。既存薬の安全性情報を活用できるため、開発期間の短縮が期待される。

■論文情報

論文名：A High-Sensitivity TIE2-GRB2 BRET Platform for Functional and Pharmacologic Profiling of Pathogenic Variants Associated with Venous Malformations

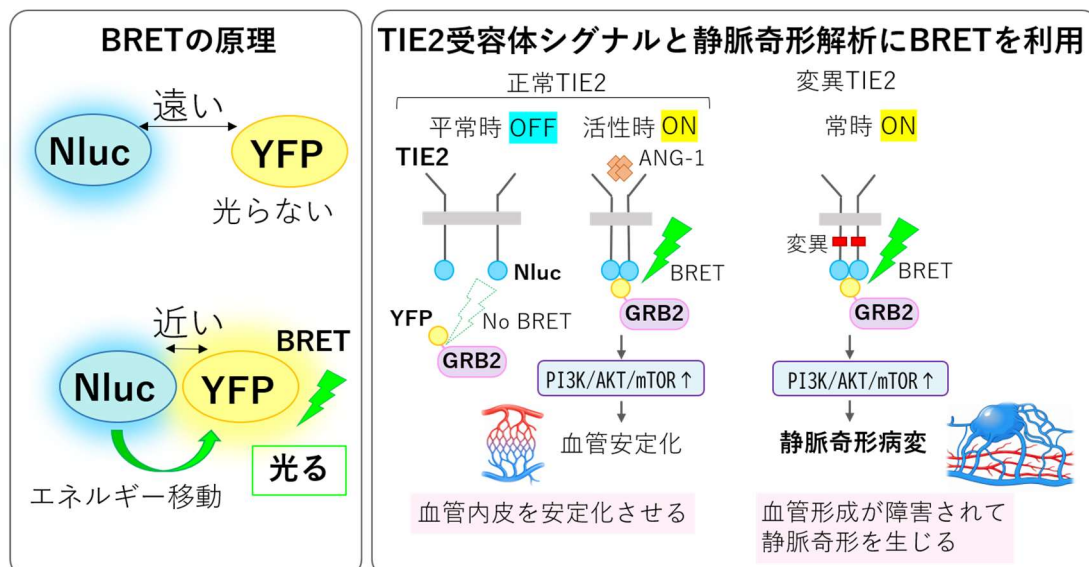
著者：Matsutani H, Oishi A*, Izumi-Tamura T, Hayashi Y, Kurita M, Muto T, Yoshimi A, Ueno H, Shiraishi T, Harii K, Takushima A, Kidoya H, and Ozaki M. *責任著者

掲載誌：Angiogenesis

掲載状況：Published(2026/8/13)

DOI: 10.1007/s10456-026-10071-7

図 1. TIE2-GRB2-BRET バイオセンサーの原理



(左) BRET は、発光タンパク (本研究では Nluc) と蛍光タンパク (YFP) が約 10 nm 以内に近接したときに生じる光シグナルを検出する技術である。両者が離れている状態では BRET シグナルは低く、近接すると Nluc の発光エネルギーが YFP へ移動し、BRET シグナルが上昇する。(右) 正常 TIE2 は ANG-1 などのリガンド刺激により活性化すると、シグナル伝達分子 GRB2 が TIE2 近傍に集まり、血管内皮の安定化に関わるシグナルを伝える。一方、静脈奇形に関連する変異 TIE2 では、リガンド刺激がなくても TIE2 が活性化し、GRB2 が TIE2 近傍に集まった状態が持続する。本研究では、TIE2 に Nluc、GRB2 に YFP を融合し、TIE2 と GRB2 の近接を BRET シグナルとして測定することで、TIE2 の活性化および変異 TIE2 の異常活性化を検出した。

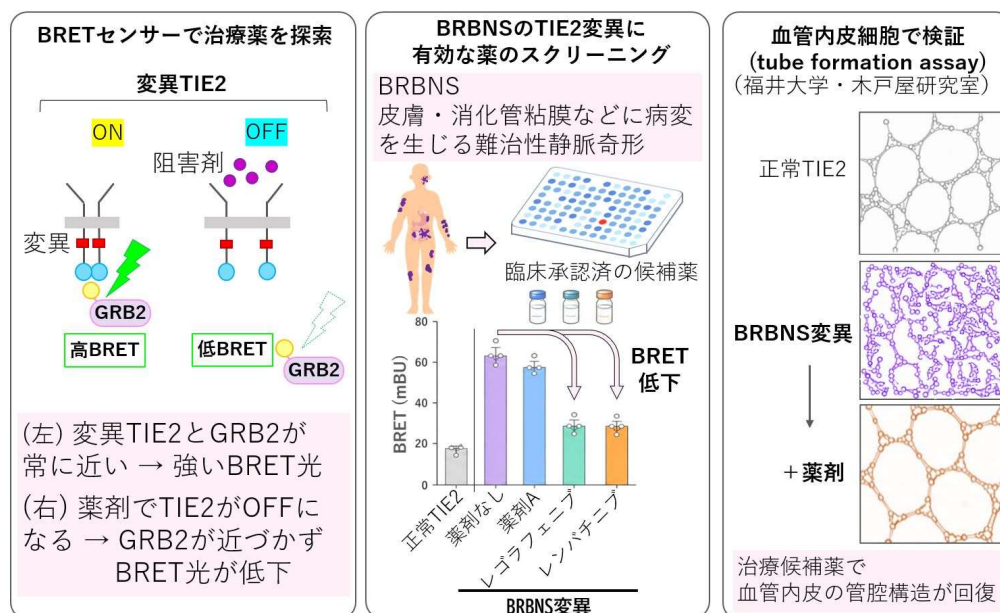


図 2. 難治性静脈奇形の治療薬候補スクリーニング

(左) 変異 TIE2 では、活性化した TIE2 に GRB2 が近接し、強い BRET シグナルとして検出される。薬剤により変異 TIE2 のシグナルが抑制されると、GRB2 の近接が低下し、BRET シグナルも低下する。(中) BRBNS に関連する TIE2-T1105N-T1106P 変異を発現させた細胞を用いて薬剤ス

クリーニングを行い、レゴラフェニブとレンバチニブが BRET シグナルを抑制することを示した。
(右) TIE2-T1105N-T1106P 変異を発現させた血管内皮細胞では、血管様の管腔構造が形成されにくくなったが、候補薬を加えるとその構造が回復した。

■お問い合わせ：

杏林学園広報室

TEL：0422-44-0611

E-mail：koho@ks.kyorin-u.ac.jp