

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1238 号	氏 名	田 中 正 明
論文審査担当者	主 査 菅野 祐幸 教授 副 査 樋口 京一 教授 ・ 田淵 克彦 教授		

(論文審査の結果の要旨)

加齢黄斑変性(AMD)は失明原因の上位を占める眼疾患であり、脈絡膜新生血管(CNV)が原因となり視力障害を引き起こす。CNVの形成には、血管内皮増殖因子(VEGF)が重要な役割を果たしており、AMDの治療として抗VEGF薬の硝子体投与が主に行われている。しかしながら、抗VEGF薬療法を繰り返すことで網膜下線維化を引き起こし、不可逆的な視力障害をきたす症例が存在する。田中は多彩な生理活性を有するペプチドであるアドレノメデュリン(AM)と、その受容体活性調節タンパクであるRAMP2に着目した。AM-RAMP2系には、抗炎症作用、抗線維化作用、臓器保護作用などが報告されている。田中は、AMDにおけるAM-RAMP2系の病態生理学的意義、特に網膜下線維化や上皮間葉転換(EMT)に対する影響に注目して検討を行った。

その結果田中正明は次の結論を得た。

- 1) レーザー誘導脈絡膜血管新生(LI-CNV)をマウスに誘導すると、AM、RAMP2 ノックアウト(KO)マウスでは、野生型(WT)マウスと比較してCNVは拡大し、網膜下線維化、マクロファージ浸潤の悪化を認めた。反対に、LI-CNVを誘導したマウスにAMを硝子体投与したところ、CNVの縮小、網膜下線維化、マクロファージ浸潤の改善を認めた。
- 2) LI-CNVを誘導した脈絡膜では、TGF- β 、CXCR4、CTGF、THBS1などの線維化関連因子の発現が上昇したが、AM投与により低下した。
- 3) 網膜色素上皮細胞ARPE19に対するTGF- β +TNF- α 刺激は、EMTを誘導し、上皮系マーカーの発現減少と間葉系マーカーの発現亢進をもたらしたが、AMの投与によりそれらは抑制された。また、AMの投与は、EMTを誘導したARPE19において、TGF- β 、RhoA、ROCK1、CXCR4の遺伝子発現を抑制した。
- 4) LI-CNVモデルにおけるTGF- β 阻害剤(SB431542)、CXCR4阻害剤(Plerixafor)の投与によって、WTマウスとRAMP2 KOマウスの間でみられたCNVと網膜下面積の差は消失した。
- 5) RAMP2 KOマウスでは、LI-CNVモデルにおいて、脈絡膜のRhoA、ROCK1の発現亢進を認めた。SB431542、あるいはROCK1阻害剤(Y27632)を投与すると、脈絡膜におけるRhoA、ROCK1の遺伝子発現は低下した。

以上の結果から、田中正明は、AM-RAMP2系は、TGF- β -RhoA-ROCK1-CXCR4経路を介するEMTを抑制することで、LI-CNVにおける網膜下線維化を改善することを示し、AM-RAMP2系は、AMDにおける網膜下線維化に対して、有望な治療標的となる可能性を示した。

よって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。