

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1317 号	氏 名	柿原 伸次
論文審査担当者	主 査 菅野 祐幸 教授 副 査 田淵 克彦 教授 ・ 新藤 隆行 教授 ・ 自治医科大学薬理学講座臨床薬理学部門 今井 靖 教授 (外部審査委員)		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>加齢黄斑変性 (nAMD) 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) が原因となり浮腫、出血、線維化を招き、視機能低下を生じる。実臨床では、抗 VEGF 薬による治療が行われているが、問題点も多く、VEGF 以外の血管制御分子に着目した治療法が求められている。柿原は、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 2 (AM2) に着目し、nAMD をはじめとする眼内血管新生疾患における AM2 の病態生理学的意義を、AM2 ノックアウト (AM2^{-/-}) マウスを用いて検討した。</p> <p>その結果、柿原伸次は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 野生型マウスと AM2 ノックアウトマウス (AM2^{-/-}) 新生仔マウス間の比較や、AM2 の硝子体投与による検討では、網膜血管新生に対する明らかな影響を認めなかった。2) 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、AM2^{-/-} マウスでは野生型マウスに比べて、CNV 拡大・網膜下線維化拡大・マクロファージ浸潤の亢進を認めた。逆に、AM2 の投与はこれらを抑制した。同様に、AM2^{-/-} マウスでは、脈絡膜複合体での Vegfa, Kdr, Cd68, Cyba, Ccn2 の発現上昇を認め、AM2 投与はこれらの発現を抑制した。3) 網膜色素上皮細胞 ARPE19 に対する TGF-β2+TNF-α 刺激は、上皮間葉転換を誘導し、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、AM2 の投与によりそれらは抑制された。また、TGF-β2+TNF-α 刺激は、ARPE19 における AM2 発現亢進を惹起した。4) AM2 は、in vivo および in vitro で血管内皮からの透過性亢進を抑制した。5) トランスクリプトーム解析から AM2 の CNV 改善効果に関連することが予想されるホメオボックス遺伝子 Meox2 を同定した。6) 脈絡膜複合体における Meox2 の発現は、AM2 投与で亢進し、AM2^{-/-} で減弱した。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) において TGF-β2+TNF-α によって惹起される内皮間葉転換は、AM2 の投与で抑制されたが、siRNA による Meox2 のノックダウンにより AM2 の効果はキャンセルされた。同様に、TNF-α によって即時に惹起される NF-κB の活性化は、AM2 の投与で抑制されたが、Meox2 のノックダウンにより AM2 の効果はキャンセルされた。 <p>以上の結果から、柿原伸次は、AM2 は、血管透過性抑制、酸化ストレス抑制に加えて、Meox2 発現亢進を介した抗線維化作用や、抗炎症作用などを介して、nAMD の病態を改善させることを示し、AM2 が nAMD の有望な治療標的となる可能性を示した。</p> <p>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。</p>			