

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1149 号	氏 名	平林 一貴
論文審査担当者	主 査 菅野 祐幸 副 査 田淵 克彦 ・ 多田 剛		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>網膜静脈閉塞(RVO)は、網膜毛細血管の脱落、虚血、および黄斑浮腫により重度の視力障害を引き起こす可能性がある。アドレノメデュリン(ADM)は、全身で産生される血管拡張性ペプチドで、抗炎症作用、血管新生作用など様々な作用が報告されている。また RAMP2 は ADM の受容体調節タンパクであり、血管においては AM-RAMP2 系が重要な働きをしていることが明らかとなっている。ADM および RAMP2 は眼内でも高発現し、炎症や虚血により発現上昇することが報告されている。そこで平林一貴は RVO における ADM-RAMP2 系の意義を検討することにした。マウスで網膜中心静脈閉塞(CRVO)を簡便に再現するモデルを開発し、このモデルを用いて毛細血管脱落、虚血、網膜浮腫および炎症などの病態を解析した。さらに、ADM の CRVO 治療薬としての可能性を検討した。</p> <p>その結果平林一貴は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. CRVO 処置マウスでは、網膜出血、静脈の拡張蛇行、血管密度低下、網膜浮腫を認め、網膜層構造が粗造であった。マクロファージ、活性化ミクログリアが網膜内に多数存在した。血管新生因子の発現が抑制され、ADM が著明に発現上昇し、凝固因子や白血球接着分子、炎症因子、酸化ストレスマーカーの経時的上昇を認めた。</li><li>2. ADM ヘテロノックアウトマウス(+/-)および RAMP2 +/- では、CRVO 処置後に WT と比較し血管密度減少を認めた。また ADM +/- の網膜では凝固因子や白血球接着分子、炎症因子、酸化ストレスマーカーの発現が上昇し、免疫染色にて CD68 陽性マクロファージ、ミクログリアは増加し、抗炎症作用を持つ CD206 陽性ミクログリアは減少した。</li><li>3. 反対に CRVO モデルへの ADM 投与は血管密度を上昇し、凝固因子や白血球接着分子、炎症因子、酸化ストレスマーカーの低下を認め、CD68 陽性マクロファージ、ミクログリアは減少し、CD206 陽性ミクログリアは増加した。</li><li>4. 網膜血管内皮細胞株、TR-iBRB 細胞では、TNF-<math>\alpha</math> 刺激により白血球接着分子、炎症因子、酸化ストレスマーカー、VEGF 受容体である VEGFR-2 の発現が亢進したが、これらは ADM 添加で抑制され、ADM が網膜血管内皮細胞傷害を直接抑制することが示された。</li></ol> <p>以上の結果から、平林一貴は、ADM が CRVO 処置後の血管再灌流を改善し、抗凝固効果や内皮細胞傷害抑制効果を示すこと、また血管透過性亢進による網膜浮腫を抑制し包括的に CRVO の病態を改善する事を示し、ADM-RAMP2 系が CRVO 治療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>			