

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1023 号	氏 名	鳥山 佑一
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>カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) は、多彩な生理活性を有するペプチドであり、血管新生や免疫系への関与、さらに眼内での発現が報告されているが、眼内CGRPの病態生理的作用の詳細は解明されていない。そこで鳥山佑一は、CGRPノックアウトマウス(CGRP-/-マウス)を用いて、網膜の生理的血管新生および酸素誘導網膜症 (OIR) モデルにおける病的血管新生の解析、眼内におけるCGRP受容体の発現解析、レーザー誘導脈絡膜新生血管 (CNV) モデルにおける病的血管新生やマクロファージ浸潤の解析、チオグリコレート誘導マクロファージを用いた、CGRPによるTNF-<math>\alpha</math>産生抑制作用の解析、ヒト網膜色素上皮細胞を用いた細胞間タイトジャンクション (TJ) へのTNF-<math>\alpha</math>の影響の解析、CGRPおよびCGRPアンタゴニストの持続皮下投与によるCNVモデルへの影響の解析、TNF-<math>\alpha</math>産生抑制薬投与によるCNVモデルへの影響の解析を行った。</p> <p>その結果、鳥山佑一は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 生理的網膜血管新生およびOIRモデルにおける病的血管新生では、野生型 (WT) マウスとCGRP-/-マウスに差はみられなかった。</li><li>2. 定量的RT-PCRにてCGRP受容体の遺伝子は網膜よりも脈絡膜で強く発現していた。</li><li>3. CNVモデルにおいて、CGRP-/-では野生型に比べ、CNVの拡大と血管漏出の増加、マクロファージ浸潤の増加を認めた。</li><li>4. CGRP前投与により、LPS刺激によるマクロファージのTNF-<math>\alpha</math>産生が抑制された。</li><li>5. ヒト網膜色素上皮細胞において、TNF-<math>\alpha</math>は濃度依存性に、細胞間TJの形成を障害した。</li><li>6. WTマウスのCNVモデルにおいて、CGRPの持続皮下投与によるCNVおよびマクロファージ浸潤の抑制と、CGRPアンタゴニスト投与によるCNV増大を認めた。</li><li>7. WTマウスおよびCGRP-/-マウスのCNVモデルにおいて、TNF-<math>\alpha</math>産生抑制薬の投与により、CGRP-/-マウスではWTマウスと同程度まで、CNVおよびマクロファージ浸潤が抑制された。</li></ol> <p>以上の結果から、鳥山佑一は眼内における内因性CGRPがTNF-<math>\alpha</math>産生を抑制し、網膜色素上皮を保護することで脈絡膜新生血管の進展を抑制していること、CGRPが加齢黄斑変性症における脈絡膜新生血管に対する新たな治療薬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>			