

論文審査の要旨

報告番号	総研第 262 号	学位申請者	寺崎 寛人
審査委員	主査	橋口 照人	学位
	副査	金蔵 拓郎	副査
	副査	中川 昌之	副査
			博士 (医学)
			黒野 祐一
			中尾 久美子

TNF- α decreases VEGF secretion in highly polarized RPE cells but increases it in non-polarized RPE cells related to crosstalk between JNK and NF- κ B pathways

(TNF- α は JNK-NF- κ B クロストークを介して極性網膜色素上皮細胞の VEGF を減少させるが非極性網膜色素上皮細胞の VEGF は増加させる)

網膜色素上皮細胞 (Retinal pigment epithelial cell: RPE) は眼球の恒常性を維持するために重要な上皮細胞である。RPE には血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor: VEGF) を分泌して網脈絡膜を栄養する役割があり、RPE の VEGF 分泌を調べた基礎研究は以前から行われている。しかし、多く報告は分裂能を有し、観察上も生体内の RPE とは異なる RPE 培養株を用いたものがほとんどであった。学位申請者らは以前より、生体内の RPE に近い性質をもつ、極性 RPE の培養系を樹立しており、今回極性 RPE と従来の培養方法で培養した RPE (非極性 RPE) の VEGF 分泌能を比較した。また、近年日本で増加傾向にある加齢黄斑変性への関与が示唆されている腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor: TNF- α) が極性・非極性 RPE に与える影響を調べた。

結果、以下のような知見が明らかにされた。

- 1) 極性 RPE は非極性 RPE よりも約 3.8 倍 VEGF を多く分泌していること
- 2) TNF- α は非極性 RPE の VEGF 分泌を約 2 倍増加させ、極性 RPE の VEGF 分泌を約 4 割減少させること
- 3) ラットの網膜切片においても RPE の脈絡膜側に VEGF の発現を認め、TNF- α への暴露によってその発現が低下すること
- 4) 細胞極性による TNF- α への反応性の違いは、JNK と NF- κ B の活性化の違いとそれらのクロストークに因る可能性があること

従来の非極性 RPE を用いた研究では、TNF- α は RPE の VEGF 分泌を亢進させていたため、TNF- α は脈絡膜から網膜内への新生血管により病態を悪化させる wet AMD の原因と考えられていた。今回、極性 RPE では、TNF- α が VEGF の分泌を低下させることが初めて分かった。生体内で極性をもつ健康な RPE が TNF- α に暴露すると、網脈絡膜の栄養に必要な VEGF の分泌が減少し、これが長期に渡ると網脈絡膜の障害に繋がると推測され、TNF- α が新生血管を伴わずに網脈絡膜が萎縮していく dry AMD の原因となっている可能性が示唆された。本研究は、TNF- α が RPE からの VEGF 分泌を減少させることを明らかにした初めての報告である。非特異的な影響は否定できないが、各種阻害剤を用いて、そのメカニズムについても言及しており、現在治療法がない dry AMD の病態解明や治療法の開発に貢献しうる重要な研究である。

よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。