

# 博士論文要旨

## 網膜再生及び発生における プログラニュリンの役割に関する研究

久世 祥己

加齢黄斑変性症は欧米において失明原因の第1位を占め、病態によって萎縮型と滲出型の二種類に大別される。萎縮型加齢黄斑変性症は加齢に伴い視細胞が不可逆的に変性し、未だその治療法、治療薬は存在しない。加齢に伴う網膜疾患以外に、小児期に発症する網膜疾患も存在する。小眼球症や無虹彩症など、網膜前駆細胞の増殖や網膜細胞への分化の障害、黄斑低形成を認める疾患である。これらの疾患は原因遺伝子は特定されているものの、未だ治療法は確立されていない。また、網膜発達期には未分化な前駆細胞の増殖や、前駆細胞の遊走、分化、成熟が起きており、発現する因子も網膜再生に類似していることから再生にも応用が可能であると考えられる。

本研究は、脂肪幹細胞及びその主要な分泌因子であるプログラニュリンの新規作用を明らかにする目的で、再生及び発生という観点から検討を行った。

### 1. プログラニュリンの網膜再生促進作用

マウス網膜障害後の脂肪幹細胞培養上清の投与により、細胞増殖が亢進し、視細胞への分化が促進した。マウス網膜障害後のプログラニュリンの投与により、視細胞が存在する外顆粒層における網膜前駆細胞の増殖が促進した。

### 2. プログラニュリンの網膜発生への関与

プログラニュリンはHGF受容体を介して網膜前駆細胞の視細胞への分化を促進させた。成体プログラニュリン欠損マウスでは、網膜外顆粒層の厚さが低下し、発生期プログラニュリン欠損マウス網膜では視細胞分化が阻害された。成体プログラニュリン欠損マウスは、網膜神経節細胞数が低下し、アストロサイトの活性化が起きた。生後

9日目のプログラニューリン欠損マウス網膜において、網膜神経節細胞の減少とアストロサイトの活性化が認められ、生後1日目網膜では変化は認められなかった。

### 3. 網膜発生に対するミクログリアの関与

仔マウスへの lipopolysaccharide (LPS) の投与は、網膜のミクログリアが増加し、網膜前駆細胞増殖を亢進した。仔マウスへの CSF1R 阻害薬である PLX3397 の投与は、ミクログリアを減少させ、さらに網膜前駆細胞増殖を減少させた。発達期のプログラニューリン欠損マウス網膜は、ミクログリア及び網膜前駆細胞数を減少した。

以上、プログラニューリンは網膜前駆細胞増殖促進作用を示し、網膜再生に寄与することを明らかにした。また、プログラニューリンは網膜発生期に網膜細胞分化や生存を促進することを明らかにした。プログラニューリンは加齢黄斑変性症などの網膜変性疾患における治療標的の候補となることが期待される。

#### 【略語】

|       |  |
|-------|--|
| HGF   | : hepatocyte growth factor             |
| LPS   | : lipopolysaccharide                   |
| CSF1R | : colony stimulating factor 1 receptor |

## 論文審査結果の要旨

|         |                               |
|---------|-------------------------------|
| 氏名（本籍）  | 久世 祥己<br>( 岡山県 )              |
| 学位の種類   | 博士（薬科学）                       |
| 学位記番号   | 甲 第8号                         |
| 学位授与年月日 | 平成30年3月10日                    |
| 学位授与の条件 | 学位規則第4条第1項該当者                 |
| 学位論文の題名 | 網膜再生及び発生におけるプログラニュリンの役割に関する研究 |
| 論文審査委員  | (主査) 福光 秀文                    |
|         | (副査) 北市 清幸                    |
|         | (副査) 位田 雅俊                    |

本論文は、網膜再生障害モデル及び発生過程における脂肪幹細胞及びその主要な分泌因子であるプログラニュリンの作用を検討し、その成績をまとめたものである。

マウス網膜障害後に脂肪幹細胞培養上清を投与すると、細胞増殖が亢進し、視細胞への分化が促進した。同様に脂肪幹細胞の培養上清中に豊富に含まれるプログラニュリンを網膜障害後に投与すると、外顆粒層における網膜前駆細胞の増殖だけでなく、この前駆細胞の視細胞への分化も促進された。

一方で、プログラニュリン遺伝子を欠損した成体マウスでは、網膜外顆粒層の厚さ、網膜神経節細胞数が減少しており、アストロサイトの異常な活性化が認められた。また同様の表現型は生後9日目のマウスでも認められた。

以上、プログラニュリンは網膜前駆細胞増殖促進作用を示し、網膜再生に寄与することを明らかにした。また、プログラニュリンは網膜発生期における網膜神経系細胞の分化や生存を促進することを明らかにした。これらの結果は、プログラニュリンが加齢黄斑変性症などの網膜変性疾患における治療標的の候補となることを示しており、博士（薬科学）論文として価値あるものと認める。