

博士論文要旨

網脈絡膜疾患の病態解明並びに新規治療ターゲットの探索研究

田中 美留豊

外界の光は角膜や硝子体を通過し、網膜で視細胞に受容されることで視覚情報として伝達される。網膜はエネルギー需要の高い組織であり、網膜血管及び脈絡膜血管がその栄養や酸素の供給を担っている。実際、中途失明原因上位を占める網膜疾患では、視細胞の喪失が認められ、網脈絡膜血管の恒常性破綻による網膜虚血や異常血管新生は、著しい視機能の低下を引き起こす。そこで本研究では、網膜視細胞保護因子の探索に加え、網脈絡膜血管疾患の病態解明及び新規治療ターゲットの探索を目的に研究を行った。まず、光誘発網膜障害モデルを用いて網膜視細胞保護因子の探索を行った。続いて、網脈絡膜血管疾患モデルを用いて新規血管病変制御因子を探索した。さらに、慢性的な網膜虚血状態が眼恒常性に及ぼす影響を検討した。

1. 光誘発網膜視細胞障害に対する神経保護因子の探索

光曝露による網膜障害に対して保護作用を示す治療ターゲットの探索に取り組んだ。その結果、光誘発網膜障害に対して視細胞保護作用を示す標的因子として、成長因子グラニューリンを見出した。さらに、光曝露後の網膜でグラニューリンの発現が亢進した。また、光照射後の網膜におけるグラニューリンの産生源としてマクロファージを同定した。

2. 網脈絡膜血管疾患におけるBTBタンパク質の役割

網脈絡膜血管疾患の病態進展を制御しうる新たな治療標的として **BTB** タンパク質である **ANKFY1** 及び **BCL6B** に着目した。眼血管内皮細胞における **ANKFY1** の発現抑制は、**VEGF** 受容体の発現量減少を介して血管新生阻害作用を示した。また、眼血管内皮細胞における **VEGF** 刺激は **BCL6B** 発現量を増加させ、**BCL6B** siRNA は眼血管内皮細胞における管腔形成及びサル脈絡膜血管新生モデルにおける血管新生を抑制

した。さらに、マウス網膜静脈閉塞症モデルにおける網膜内浮腫形成や血管恒常性の破綻は、BCL6B 欠損により減弱した。以上より、ANKFY1 や BCL6B が網脈絡膜血管疾患の病態進展に寄与することを明らかにした。とくに、非ヒト霊長類における効果を認めた BCL6B siRNA は、網脈絡膜血管疾患の治療薬として開発が期待される。

3. 慢性網膜虚血が眼恒常性に及ぼす影響

網膜における虚血状態が進行すると血管新生緑内障を合併し、深刻な視力障害を引き起こす。そこで、網膜虚血を呈するマウス網膜静脈閉塞症モデルを用いて、血管新生緑内障モデルを確立し、病態進行と関連する予測因子について検討を行った。網膜静脈閉塞後、早期のタイミングでTGF- β 及び線維化関連因子の発現亢進が認められた。また、網膜静脈閉塞30日以降の、虹彩、隅角、角膜において血管新生を認めた。前眼部における血管新生のグレードは、眼圧の上昇と相関した。抗VEGF薬の投与により、網膜虚血に伴う眼圧の亢進が抑制された。以上より、長期的な網膜虚血が前眼部における血管新生の発生や眼圧上昇に繋がり、血管新生緑内障に類似した病態を呈することを明らかにした。さらに、TGF- β 関連因子が血管新生緑内障の発症を予測する診断マーカーとして応用できる可能性を示した。

本研究では、グラニューリンが網膜視細胞障害を抑制できること、また網脈絡膜血管の恒常性破綻による網膜障害に対してBCL6BやANKFY1などのBTBタンパク質が治療ターゲットとして有用であることが示された。さらに、網膜虚血に伴う血管新生緑内障の診断マーカーとしてTGF- β の可能性を見出した。

【略語】

ANKFY1	: ankyrin repeat and FYVE domain containing 1
BCL6B	: B-cell CLL/lymphoma 6 member B protein
BTB	: bric-a-brac/tramtrack/broad-complex
TGF- β	: transforming growth factor-beta
VEGF	: vascular endothelial growth factor

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	田中 美留豊 (香川県)
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第48号
学位授与年月日	令和5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	網脈絡膜疾患の病態解明並びに新規治療ターゲットの探索研究
論文審査委員	(主査) 五十里 彰
	(副査) 田中 宏幸
	(副査) 福光 秀文

本論文は、網脈絡膜疾患の病態解明並びに新規治療ターゲットの探索を目的に検討したものである。まず、光曝露による網膜障害に対して保護作用を示す標的因子として成長因子グラニューリンを見出した。グラニューリンは光曝露後の網膜において発現が亢進し、特にマクロファージにおいて著明な発現が認められた。次に、網脈絡膜血管疾患モデルを作製し、bric-a-brac/tramtrack/broad-complex (BTB) タンパク質である ANKFY1 及び BCL6B が病態形成に及ぼす影響を検討した。眼血管内皮細胞における ANKFY1 の発現抑制は、細胞膜上の VEGFR2 発現量低下を介して、血管新生阻害作用を示した。また、BCL6B siRNA は管腔形成及びサル脈絡膜血管新生を阻害し、BCL6B 欠損マウスにおいて網膜静脈閉塞に伴った網膜内浮腫形成や血管恒常性破綻が抑制されることを明らかにした。最後に、マウス網膜静脈閉塞症モデルを用いて、眼圧上昇や前眼部における血管新生を呈する血管新生緑内障モデルを確立し、TGF- β 関連因子が血管新生緑内障を予測する診断マーカーとして応用できる可能性を示した。

以上より、本研究は網脈絡膜疾患の病態形成に関わる制御因子を探索し、失明の克服に繋がる新規治療ターゲットを見出したことから、博士（薬科学）の論文として価値あるものと認める。