

## 増殖硝子体網膜症に伴う増殖組織と続発性黄斑上膜 における包括的遺伝子発現の比較

安里, 良

<https://doi.org/10.15017/1441340>

---

出版情報 : Kyushu University, 2013, 博士 (医学), 論文博士  
バージョン :  
権利関係 : Fulltext available.



氏 名：安里 良

論文題名：Comparison of Gene Expression Profile of Epiretinal Membranes  
Obtained from Eyes with Proliferative Vitreoretinopathy to That of  
Secondary Epiretinal membranes  
(増殖硝子体網膜症に伴う増殖組織と続発性黄斑上膜における包括  
的遺伝子発現の比較)

区 分：乙

## 論 文 内 容 の 要 旨

増殖硝子体網膜症(proliferative vitreoretinopathy; PVR)は、網膜剥離や網膜硝子体手術後に生じる重篤な眼合併症のひとつである。PVRの主要病態は、網膜上の線維性増殖組織(epiretinal membrane; ERM)形成と、その瘢痕収縮による網膜剥離である。現在、治療の第一選択肢としては、外科的手術により線維性増殖組織(PVR-ERM)を取り除き、網膜を解剖学的に復位させることである。硝子体手術にC3F8ガスやシリコンオイル注入を併用することにより明らかに網膜剥離の復位率は上がっているものの、PVRの治療はしばしば不成功に終わる。それゆえ外科手術に加え、新しい増殖組織形成を抑制する局所的薬物による補助療法が必要であると考えられる。PVRの進行を抑制するために、過去に様々な薬剤が手術補充剤として用いられたが、その有効性は確立されていない。

これまでのPVRに関与する分子を特定する従来の手法は、主にひとつあるいは少数の分子経路に着目するものであった。最近のゲノム解析の技術的向上により、特定の組織での包括的な遺伝子発現解析を行うことができる様になり、EST(Expressed sequence tag)解析により個々の組織で発現している遺伝子を明確に同定することが可能となった。以前、我々は、増殖糖尿病網膜症患者における線維血管増殖組織の遺伝子発現のEST解析に成功した。本研究では、PVRの遺伝子発現プロファイルを決定し、増殖の緩やかな続発性黄斑上膜(続発ERM)との比較を行うことにより、増殖組織の形成や活動性を規定する遺伝子群の同定を試みた。

PVR-ERMで最も多く発現していた遺伝子はMALAT-1であった。MALAT-1は癌の転移に関連する遺伝子で、細胞の遊走に関する遺伝子の転写

や転写後調節により、その発現を制御するが、PVR 増殖組織における MALAT-1 遺伝子の関与の報告は過去にはない。本研究により、PVR-ERM の網膜面上での伸展に MALAT-1 が、関与している可能性が示唆された。PVR の過程は、細胞増殖・細胞遊走・細胞外沈着・収縮などの様々なステージを有する一種の異常な創傷治癒反応と類似しており、続発 ERM の遺伝子プロファイルとの比較では、細胞間接着、増殖に分類される遺伝子群がより多く上昇していた。これは異常な創傷治癒反応を反映していると考えられた。これまで増殖組織の細胞外マトリクス構成成分として II 型コラーゲンが知られているが、硝子体中には細胞外マトリクス成分として他に、secreted protein acidic and cysteine-rich (SPARC)、thrombospondin (THBS)、fibronectin (FN) などが主に含まれている。FN は PVR-ERM ライブラリで 2 番目に多く発現していた遺伝子である。これらに加えて EST 解析では、*FN1*、*COL1A2*、*COL1A1*、*COL3A1*、*TIMP3*、*LGALS1*、*THBS1*、*DCN*、*POSTN*、*SPARC* などの細胞間接着に関与する遺伝子群が同定された。PVR-ERM では、増殖組織を構成する細胞成分自身が能動的に各種の細胞外マトリクスを産生し、自身の遊走や形態変化などに関与していると考えられた。これらの知見は、増殖の早い PVR と増殖の緩やかな続発 ERM の比較において、病勢と増殖組織の細胞外マトリクスの量が正の相関を示しているという形態学的な報告と合致している。PVR-ERM では、*MALAT-1*、*SERPINE1*、*CD320*、*STAT3* などの増殖に関与する遺伝子群が優位に発現していた。このことは、急速に進行する PVR-ERM において、細胞密度が高いことや、細胞増殖のマーカーである Ki67 陽性細胞が増えていたという過去の知見と合致している。この様な増殖に関与する遺伝子群は、PVR の急速な進行を反映している可能性が高いと考えられた。

我々の行った EST 解析ではシークエンス量に限界があり、この欠点を補強するために Bioinformatics を用いて STRING 解析を試みた。公の STRING データベースから抽出できた CD44 と VCAM-1 について、実際の PVR 患者硝子体中濃度を測定したところ、両者とも上昇しており、両者の濃度に強い相関関係を認めた。このことは、我々が過去に線維血管増殖組織の包括的遺伝子発現解析において Bioinformatics を用いて抽出した生物学的に関連する遺伝子のうち 90%以上が実際に線維血管増殖組織で発現していたという事実と合致する。

CD44 はヒアルロン酸などの細胞外マトリクスと結合する接着分子で、細胞遊走や腫瘍の進行や増殖に関与する。さらに最近では上皮間葉移行に関連することも報告されている。VCAM-1 は VLA4 に結合し、その相互作用を介して炎症反応における白血球の遊走や免疫反応に関与する分子である。今回の検討で

sCD44 と sVCAM-1 の 2 つの分子は PVR の増殖においてより重要な役割を果たしている可能性が考えられたが、これまで直接証明した報告はない。また、PVR 患者の硝子体液中での sCD44 と sVCAM-1 の強い相関関係より、これら 2 つの分子が PVR 増殖に協調的に機能する可能性が示唆された。sCD44 と sVCAM-1 の PVR の進展における役割解明は今後の研究課題である。

本研究により、PVR-ERM の病態は、遺伝子発現の観点からも異常な創傷治癒反応であることが明らかとなった。PVR-ERM で特異的に遺伝子発現頻度の高い遺伝子群は、続発 ERM との比較において PVR の活動性に深く関与していることが示唆され、これらの遺伝子群の一部が新しい治療の分子標的となる可能性があると考えられた。