

M2 Macrophages Enhance Pathological Neovascularization in the Mouse Model of Oxygen-Induced Retinopathy

周，也荻

<https://hdl.handle.net/2324/1785365>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



KYUSHU UNIVERSITY

氏 名： シュウ ヤテキ

周 也荻

Yedi Zhou

論 文 名： M2 Macrophages Enhance Pathological Neovascularization in the Mouse Model of Oxygen-Induced Retinopathy

（マウス酸素誘発性網膜症モデルにおいて M2 マクロファージは網膜の病的血管新生を促進する）

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

眼内血管新生は、増殖糖尿病網膜症（PDR）、網膜静脈閉塞症、未熟児網膜症（ROP）、及び加齢性黄斑変性（AMD）など種々の眼疾患における視力低下の主要原因である。本研究の目的は、マウス酸素誘発性網膜症（OIR）モデルにおける M1、M2 マクロファージの役割を検討することである。マウス OIR モデルは、生後 7 日目（P7）の C57BL/6J マウスを 75% 酸素下に暴露し、その後 P12 で大気下に戻すことにより作成した。リアルタイム RT-PCR および免疫蛍光染色により、M1、M2 マクロファージマーカーの遺伝子発現量と局在を評価した。高感度緑色蛍光タンパク質（EGFP）トランスジェニックマウス及び C57BL/6J マウスから、骨髓由来のマクロファージを M1、M2 表現型に分化誘導した。M1、M2 マクロファージ及びマンノシル化クロドロネートリポソーム（MCL）を P12 においてマウスの硝子体内に注入し、P17 での網膜新生血管への影響を検討した。M1、M2 マクロファージとヒト網膜血管内皮細胞（HREC）を共培養し、HREC の細胞増殖、管腔形成に対する M1、M2 マクロファージの効果を定量した。OIR マウスにおいて M1 マクロファージに比べ M2 マクロファージマーカーの遺伝子発現の亢進を認めた。M2 マクロファージの細胞数は、P17 で有意な増加を認め、その局在は OIR における病的新生血管周囲に多くを認めた。M2 マクロファージを選択的に抑制したところ、病的血管新生は抑制されたが、生理的血管再生は促進された。一方、骨髓由来の M2 マクロファージ又は同細胞の培養上清を硝子体内注射したところ、病的血管新生は促進され、生理的血管再生は阻害された。M2 マクロファージを HREC と共に培養したところ、HREC の細胞増殖と管腔形成は有意に促進した。以上の結果より、M1 ではなく、M2 マクロファージが分泌因子の生成を介して、網膜の病的血管新生を促進する可能性が示唆された。従って、M2 マクロファージは、病的網膜血管新生抑制の治療標的となる可能性がある。