

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）



(別紙様式2)

氏 名	周 也 萩				
論 文 名	M2 Macrophages Enhance Pathological Neovascularization in the Mouse Model of Oxygen-Induced Retinopathy				
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	三浦 岳	
	副 査	九州大学	教授	山崎 晶	
	副 査	九州大学	教授	北園 孝成	

論 文 審 査 の 結 果 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な原因である。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、骨髄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充進を認めた。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、骨髄由来の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。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本研究についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。