

Bone marrow-derived monocyte lineage cells recruited by MIP-1 β promote physiological revascularization in mouse model of oxygen-induced retinopathy

石川, 桂二郎
九州大学大学院医学研究院眼科学教室

<https://doi.org/10.15017/26669>

出版情報 : Kyushu University, 2011, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : (C) 2012 United States & Canadian Academy of Pathology

論文内容の要旨

糖尿病網膜症に代表される虚血性眼内血管新生網膜症は、失明につながりうる重篤な疾患である。近年の眼科臨床において、抗血管新生療法として抗 **vascular endothelial growth factor(VEGF)**薬が用いられ、一定の成果を上げているが、網膜虚血を悪化させるという問題点も報告されている。虚血により誘導される網膜血管新生には、網膜から硝子体腔に向かって異常血管を形成する病的血管新生と、網膜内の血管再生である生理的血管新生がある。VEGFが病的血管新生の主要因子であることが示唆されるが、虚血網膜内の生理的血管新生のメカニズムについては、未だ明らかにされていない。

酸素負荷網膜症モデルは、虚血により誘導される網膜血管新生の研究に有用な確立されたモデルである。以前、我々は、同モデルマウス網膜の包括的遺伝子発現解析を行い、**Macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β)**の発現が、虚血網膜において、最も高いことを明らかにした。本研究では、同モデルマウス網膜における **MIP-1 β** の役割について検討した。

MIP-1 β は、網膜の虚血部位に発現を認め、その受容体である **CCR5**は、虚血網膜中の骨髄由来単球系細胞に発現していた。**MIP-1 β** 中和抗体の硝子体内投与により、骨髄由来単球系細胞の虚血網膜への浸潤が有意に抑制された。以上より、**MIP-1 β** は、虚血網膜で産生され、骨髄由来単球系細胞の誘導に関与することを明らかにした。

次に、**MIP-1 β** が誘導する骨髄由来単球系細胞の虚血により誘導される血管新生への関与を検討した。**MIP-1 β** 中和抗体の硝子体内投与により、有意な網膜無血管面積の増加（生理的血管新生の抑制）と、網膜前病的新生血管面積の増加（病的血管新生促進）を認めた。**MIP-1 β** 中和抗体を投与された網膜では、**VEGFA**の発現は有意に亢進しており、**VEGFA**中和抗体投与により網膜前病的新生血管形成は、著明に抑制された。また、**MIP-1 β** 中和抗体投与群とコントロール群では、網膜前病的新生血管面積は、網膜無血管面積と強い正の相関を認めた。以上より、**MIP-1 β** が誘導する骨髄由来単球系細胞は、網膜内生理的血管新生の促進に関与することがわかった。**MIP-1 β** の抑制による網膜前病的血管新生の促進の機序は、網膜内生理的血管新生抑制の結果として、網膜無血管野面積が増加し、**VEGFA**の産生が増加したことによる二次的な変化であり、**MIP-1 β** が誘導する骨髄由来単球系細胞は、病的血管新生への直接的な関与が乏しいことが示唆された。

本研究により、**MIP-1 β** は虚血網膜に骨髄由来単球系細胞を誘導し、網膜内生理的血管新生を促進することがわかった。すなわち、虚血性血管新生網膜症において、**MIP-1 β** を介した網膜内生理的血管新生促進が、網膜虚血を改善することで、病的血管新生を制御できる可能性が示唆された。

学 位 論 文 調 書
(課 程 博 士)

1. 申請者氏名

大学院医学系学府

医学専攻 平成 20 年度入学

氏 名 : 石川 桂二郎

2. 主論文題名

Bone marrow-derived monocyte lineage cells recruited by MIP-1 β promote physiological revascularization in mouse model of oxygen-induced retinopathy

3. 指導教員名及び認印

石橋 達朗

4. 主論文の主旨

糖尿病網膜症に代表される虚血性眼内血管新生網膜症は、失明につながりうる重篤な疾患である。近年の眼科臨床において、抗血管新生療法として抗vascular endothelial growth factor(VEGF)薬が用いられ、一定の成果を上げているが、網膜虚血を悪化させるという問題点も報告されている。虚血により誘導される網膜血管新生には、網膜から硝子体腔に向かって異常血管を形成する病的血管新生と、網膜内の血管再生である生理的血管新生がある。VEGFが病的血管新生の主要因子であることが示唆されるが、虚血網膜内の生理的血管新生のメカニズムについては、未だ明らかにされていない。

酸素負荷網膜症モデルは、虚血により誘導される網膜血管新生の研究に有用な確立されたモデルである。以前、我々は、同モデルマウス網膜の包括的遺伝子発現解析を行い、Macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β)の発現が、虚血網膜において、最も高いことを明らかにした。本研究では、同モデルマウス網膜における MIP-1 β の役割について検討した。

MIP-1 β は、網膜の虚血部位に発現を認め、その受容体である CCR5は、虚血網膜中の骨髄由来単球系細胞に発現していた。MIP-1 β 中和抗体の硝子体内投与により、骨髄由来単球系細胞の虚血網膜への浸潤が有意に抑制された。以上より、MIP-1 β は、虚血網膜で産生され、骨髄由来単球系細胞の誘導に関与することを明らかにした。

次に、MIP-1 β が誘導する骨髄由来単球系細胞の虚血により誘導される血管新生への関与を検討した。MIP-1 β 中和抗体の硝子体内投与により、有意な網膜無血管面積の増加（生理的血管新生の抑制）と、網膜前病的新生血管面積の増加（病的血管新生促進）を認めた。MIP-1 β 中和抗体を投与された網膜では、VEGFAの発現は有意に亢進しており、VEGFA中和抗体投与により網膜前病的血管形成は、著明に抑制された。また、MIP-1 β 中和抗体投与群とコントロール群では、網膜前病的血管面積は、網膜無血管面積と強い正の相関を認めた。以上より、MIP-1 β が誘導する骨髄由来単球系細胞は、網膜内生理的血管新生の促進に関与することがわかった。MIP-1 β の抑制による網膜前病的血管新生の促進の機序は、網膜内生理的血管新生抑制の結果として、網膜無血管野面積が増加し、VEGFAの産生が増加したことによる二次的な変化であり、MIP-1 β が誘導する骨髄由来単球系細胞は、病的血管新生への直接的な関与が乏しいことが示唆された。

本研究により、MIP-1 β は虚血網膜に骨髄由来単球系細胞を誘導し、網膜内生理的血管新生を促進することがわかった。すなわち、虚血性血管新生網膜症において、MIP-1 β を介した網膜内生理的血管新生促進が、網膜虚血を改善することで、病的血管新生を制御できる可能性が示唆された。