

氏 名（本籍）	う 鶴 どの 殿 てつ 徹 お 男
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）
学 位 記 番 号	医 博 第 1 6 5 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 2 年 3 月 2 3 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 （ 博 士 課 程 ） 外 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	ア ド レ ノ メ デ ュ リ ン の 培 養 網 膜 色 素 上 皮 細 胞 に お け る 産 生 ・ 分 泌 と 増 殖 性 硝 子 体 網 膜 症 と の 関 連

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員	教 授 玉 井 信 教 授 渡 辺 建 彦
	教 授 佐 藤 靖 史

論文内容要旨

研究目的

アドレノメデュリンは褐色細胞腫から発見された52アミノ酸残基よりなる血管拡張性ペプチドである。アドレノメデュリンは褐色細胞腫のみならず、正常組織でも広範な組織および細胞に発現している。アドレノメデュリンは、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、マクロファージ等の炎症反応に関与する種々細胞から産生される。また、それらの細胞において炎症性サイトカインによりアドレノメデュリンの発現が誘導される。アドレノメデュリンは、血管拡張作用の他に、細胞増殖に対する作用も有することが注目されている。以上から、眼領域においても増殖性硝子体網膜症をはじめとする炎症性眼内増殖性疾患の病態へアドレノメデュリンの関与している可能性を考え本研究を施行した。

本研究では、硝子体液中のアドレノメデュリンの測定と培養網膜色素上皮細胞（RPE細胞）を用いた検討によって、アドレノメデュリンが増殖性硝子体網膜症をはじめとする炎症性眼内増殖の病態に関与しているか否かを明らかにすることを目的とした。

研究結果

第一に、炎症性眼内増殖性疾患における硝子体中のアドレノメデュリン濃度の定量をすることにより、眼内でのアドレノメデュリンの産生分泌および炎症性眼内増殖性疾患との関連を検討した。増殖性硝子体網膜症、増殖性糖尿病網膜症、加齢性黄斑変性症、黄斑円孔の4疾患群において硝子体手術の際に得られた硝子体液中のアドレノメデュリンをラジオイムノアッセイ法にて測定した。増殖性硝子体網膜症における硝子体中のアドレノメデュリン濃度は他の3疾患群の濃度に比べて有意に高値を示した。

上記の増殖性硝子体網膜症で硝子体中のアドレノメデュリンが高値を示したことおよび増殖性硝子体網膜症の発症、進展においては網膜色素上皮細胞の関与が強く示唆されていることの2点より、さらに①培養網膜色素上皮細胞においてアドレノメデュリンが産生・分泌されているかどうか、②アドレノメデュリンの産生が、増殖性硝子体網膜症の発症、進展に関与すると考えられているサイトカインにより制御されているかどうか、③アドレノメデュリンが培養網膜色素上皮細胞の増殖に影響を与えるかどうか、について検討した。①3種類の培養網膜色素上皮細胞においていずれもアドレノメデュリンmRNAは発現しており、培養液からはアドレノメデュリンが検出された。陽性コントロールである血管内皮細胞の産生・分泌とほぼ同等のレベルであった。②サイトカインの中ではインターフェロン- γ およびインターロイキン-1 β がアドレノメデュ

リンの mRNA の発現を各々約 1.6 倍および約 2.0 倍，アドレノメデュリンの分泌を各々約 2.0 倍および約 1.7 倍に増加させた。③ 外因性に加えたアドレノメデュリン (10^{-9} – 10^{-7} M) は培養網膜色素上皮細胞の細胞数を増加させた。また，抗アドレノメデュリン抗体およびアドレノメデュリンレセプターアンタゴニストの処理で細胞数が減少したことより内因性のアドレノメデュリンが増殖を促進していると考えられた。

増殖性硝子体網膜症の病態には，種々のサイトカイン，増殖因子が密接に関与している。これらは眼内細胞の遊走，増殖，細胞外基質の蓄積の促進し，さらに複雑に相互に発現や作用が影響しあっている。本研究で示したように，増殖性硝子体網膜症で硝子体中のアドレノメデュリンが高値を示したことから，培養網膜色素上皮細胞でアドレノメデュリンが産生・分泌され，炎症性サイトカインで誘導されることおよびアドレノメデュリンが培養網膜色素上皮細胞の増殖を促進することより，実際に *in vivo* でも増殖性硝子体網膜症の複雑な病態の一端をアドレノメデュリンが担っていることが強く示唆された。

研究の意義，独創的な点

本研究は多機能ペプチドであるアドレノメデュリンの眼領域における初めての報告であり，顕微鏡下での外科的硝子体手術が進歩した現在でも難治性である増殖性硝子体網膜症の病態生理にアドレノメデュリンが関与していることを示唆した。特に，硝子体液中のアドレノメデュリンの測定と網膜色素上皮細胞からの産生・分泌の知見は新知見である。患者の手術検体からのデータより仮説を提起し，それを *in vitro* の実験系で確認するという手法をとった。本研究で明らかにした眼領域におけるアドレノメデュリンの新知見は，将来増殖性硝子体網膜症の治療の開発に結びつく可能性がある点で意義深い。

審査結果の要旨

眼科における失明原因として眼内の増殖性疾患では増殖性糖尿病網膜症や増殖性硝子体網膜症などが大きな部分を占めている。それらの増殖性眼内疾患において、増殖する細胞の起源は主として色素上皮細胞であることが知られている。しかし、なぜ増殖が起きるのかについては不明な点が多い。本研究は褐色細胞腫から分離発見された血管拡張性ペプチドであるアドレノメデュリンについて上記の眼内増殖性疾患との関係を実際に硝子体手術時に得られた硝子体液と培養色素上皮細胞を用いて研究したものである。

その結果、増殖性硝子体網膜症の硝子体中にはアドレノメデュリンが他の増殖性糖尿病網膜症や加齢黄斑変性、黄斑円孔と比較し、高いことを発見した。一方培養網膜色素上皮細胞でアドレノメデュリンの発現量を調べたところ、血管内皮細胞と同じレベルのメッセンジャー RNA が発現していることを明らかにした。その結果、増殖性硝子体網膜症の発症機序として網膜色素上皮細胞が強く関与していることを実際の臨床標本を解析することにより示した。新しい血管拡張性ペプチドであるアドレノメデュリンが眼内でも発現、産生、分泌していることを発見したこと、またそれが増殖性硝子体網膜症で特に高値であることから、この疾患の病態をサイトカインの面から解明したことは眼科臨床において大きな意義があり、博士論文として妥当なものである。