

(様式3号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 波多野 誠

〔題名〕

網膜色素上皮細胞におけるネクローシスによる血管内皮増殖因子の分泌に関する研究

〔要旨〕

ネクローシスは、細胞膜の破裂および細胞内容物の放出をもたらす細胞死の一つであり、網膜に無菌性炎症を引き起こす。今回我々はヒトRPE細胞から調製した壊死細胞溶解物(NLR)が健康な網膜色素上皮(RPE)細胞からの血管内皮増殖因子(VEGF)の産生に及ぼす効果を調べた。NLRはRPE細胞からのVEGFの放出を著しく増加させ、その効果はNF- $\kappa$ Bシグナル伝達経路およびカスパーゼ-1の阻害剤の影響を受けないのに対し、複数受容体型チロシンキナーゼ阻害剤であるnintedanibによって減衰された。extracellular signal-regulated kinase(Erk)およびsignal transducer and activator of transcription 3(Stat3)のリン酸化はNLRによって誘導され、nintedanibにより阻害された。一方でErkおよびStat3シグナル伝達経路の阻害剤はNLR誘導のVEGF分泌に影響しなかった。さらに、nintedanibは、マウスの脈絡膜血管新生の発生を抑制した。したがって、我々の結果は、RPE細胞の壊死溶解物が健康なRPE細胞からのVEGF分泌を誘導し、その効果が受容体チロシンキナーゼシグナル伝達によって媒介されることを示した。つまり、健康なRPE細胞によるVEGF分泌が、無菌性炎症および病理性血管新生に関連する網膜疾患の潜在的な治療標的であることを示唆している。

## 学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 <b>1556</b> 号	氏 名	波多野 誠
論文審査担当者	主査教授	松 永 和 人	
	副査教授	中 村 慶 泰	
	副査教授	木 村 和 博	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
網膜色素上皮細胞におけるネクロシスによる血管内皮増殖因子の分泌に関する研究			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Inhibitory effect of nintedanib on VEGF secretion in retinal pigment epithelial cells induced by exposure to a necrotic cell lysate (壊死性細胞溶解物への曝露により誘発される網膜色素上皮細胞からの VEGF 分泌に対するニンテダニブの阻害効果)			
掲載雑誌名 PLoS One. Vol. 14 No. 8: e0218632. (2019年8月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>ネクロシスは、細胞膜の破裂および細胞内容物の放出をもたらす細胞死の一つであり、網膜に無菌性炎症を引き起こす。今回我々はヒト RPE 細胞から調製した壊死細胞溶解物(NLR)が健康な網膜色素上皮(RPE)細胞からの血管内皮増殖因子(VEGF)の産生に及ぼす効果を調べた。NLRはRPE細胞からのVEGFの放出を著しく増加させ、その効果はNF-<math>\kappa</math>Bシグナル伝達経路およびカスパーゼ-1の阻害剤の影響を受けないのに対し、複数受容体型チロシンキナーゼ阻害剤であるnintedanibによって減衰された。extracellular signal-regulated kinase(Erk)およびsignal transducer and activator of transcription 3(Stat3)のリン酸化はNLRによって誘導され、nintedanibにより阻害された。一方でErkおよびStat3シグナル伝達経路の阻害剤はNLR誘導のVEGF分泌に影響しなかった。さらに、nintedanibは、マウスの脈絡膜血管新生の発生を抑制した。したがって、我々の結果は、RPE細胞の壊死溶解物が健康なRPE細胞からのVEGF分泌を誘導し、その効果が受容体チロシンキナーゼシグナル伝達によって媒介されることを示した。つまり、健康なRPE細胞によるVEGF分泌が、無菌性炎症および病理性の血管新生に関連する網膜疾患の潜在的な治療標的であることを示唆している。</p> <p>以上より本研究を学位論文として価値ある内容と認めた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			