

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 小林 由佳

〔題名〕

Inhibition of epithelial-mesenchymal transition in retinal pigment epithelial cells by a retinoic acid receptor- α agonist

(レチノイン酸受容体- α アゴニストによる網膜色素上皮細胞における上皮間葉系移行の阻害作用についての研究)

〔要旨〕

加齢黄斑変性などの網膜疾患では、線維性増殖組織の形成が視機能低下に関与する。線維性組織の形成には、網膜色素上皮(RPE)細胞における上皮間葉系移行(EMT)が関与している。今回我々は、マウス primary RPE 細胞における EMT や、マウスモデルでの網膜下線維組織形成に対するレチノイン酸受容体(RAR)- α アゴニストの作用を検討した。マウス primary RPE 細胞を I 型コラーゲンゲル内で培養し、transforming growth factor- β 2(TGF- β 2)と RAR- α アゴニストである Am580 を添加したところ、Am580 は TGF- β 2 によるコラーゲンゲル収縮を抑制した。また、Am580 は TGF- β 2 により誘導された EMT 関連マーカーである α -smooth muscle actin(α -SMA)、フィブロネクチン、および I 型コラーゲンの発現を抑制した。さらに、Am580 は TGF- β 2 により誘導された細胞外マトリックス(ECM)の分解や構成に関与する pro-matrix metalloproteinase 2(pro-MMP2)と Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1(TIMP-1)や、炎症性サイトカインである Interleukin-6(IL-6)の産生、接着斑構成タンパク質であるパキシリンの発現、および SMAD2 のリン酸化を抑制した。免疫蛍光染色では Am580 は TGF- β 2 により誘導される myocardin-related transcription factor-A(MRTF-A)の細胞質から核内への移行を抑制した。網膜下線維化モデルのマウスでは網膜下線維組織形成を抑制した。以上の結果から、RAR- α アゴニストは RPE 細胞の EMT を抑制し、線維性増殖組織を伴う網膜疾患における増殖組織の形成、収縮を抑制する可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

令和 3年 6月 21日

報告番号	甲 第 1625 号	氏 名	小林 由佳
論文審査担当者	主査教授	長谷川 俊史	
	副査教授	松 永 和 人	
	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。)			
Inhibition of epithelial-mesenchymal transition in retinal pigment epithelial cells by a retinoic acid receptor- α agonist (レチノイン酸受容体- α アゴニストによる網膜色素上皮細胞における上皮間葉系移行の阻害作用についての研究)			
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。)			
Inhibition of epithelial-mesenchymal transition in retinal pigment epithelial cells by a retinoic acid receptor- α agonist (レチノイン酸受容体- α アゴニストによる網膜色素上皮細胞における上皮間葉系移行の阻害作用)			
掲載雑誌名 Scientific Reports 第11巻 Article number: 11842 (2021年 6月 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>加齢黄斑変性などの網膜疾患では、線維性増殖組織の形成が視機能低下に関与する。線維性組織の形成には、網膜色素上皮(RPE)細胞における上皮間葉系移行(EMT)が関与している。今回我々は、マウス primary RPE 細胞における EMT や、マウスモデルでの網膜下線維組織形成に対するレチノイン酸受容体(RAR)-αアゴニストの作用を検討した。マウス primary RPE 細胞を I 型コラーゲンゲル内で培養し、transforming growth factor-β2(TGF-β2)と RAR-αアゴニストである Am580 を添加したところ、Am580 は TGF-β2 によるコラーゲンゲル収縮を抑制した。また、Am580 は TGF-β2 により誘導された EMT 関連マーカーである α smooth muscle actin(α SMA)、フィブロネクチン、および I 型コラーゲンの発現を抑制した。さらに、Am580 は TGF-β2 により誘導された細胞外マトリックス(ECM)の分解や構成に関与する pro-matrix metalloproteinase 2(pro-MMP2)と Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1(TIMP-1)や、炎症性サイトカインである Interleukin-6(IL-6)の産生、接着斑構成タンパク質であるパキシリンの発現、および SMAD2 のリン酸化を抑制した。免疫蛍光染色では Am580 は TGF-β2 により誘導される myocardin-related transcription factor-A(MRTF-A)の細胞質から核内への移行を抑制した。網膜下線維化モデルのマウスでは網膜下線維組織形成を抑制した。以上の結果から、RAR-αアゴニストは RPE 細胞の EMT を抑制し、線維性増殖組織を伴う網膜疾患における増殖組織の形成、収縮を抑制する可能性が示唆された。</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。			