

論文内容要旨

論文題目

microRNA プロファイリングによる交感性眼炎の免疫病理学的プロセスの解明

責任講座： 山形大学医学部眼科学講座

氏名： 金子 優

【内容要旨】

目的：交感性眼炎は片眼の穿孔性眼外傷や内眼手術の後に両眼に発症するぶどう膜炎であり、以前は治療目的で起交感眼の眼球摘出が行われていたが、現在は治療法の進歩により行われることはないため、その摘出眼球は希少である。また、microRNA は遺伝子発現を制御する機能を有し、癌をはじめとした多くの疾患において病態への関与が報告されている。本研究では、極めて貴重な交感性眼炎の病理組織標本を用いて microRNA の発現量の変化を正常眼と比較し、有意差がみられたものと炎症プロセス、および視力障害メカニズムとの関連性を調べる。

方法：眼球摘出された交感性眼炎と正常眼のホルマリン固定パラフィン包埋病理組織標本の網膜と脈絡膜をサンプルとして使用した。ゲノムワイド microRNA PCR (polymerase chain reaction) アレイを施行し、正常眼と比較して統計学的に有意に発現量が変化している microRNA を採用した。検索ソフトウェア“miRWalk”を用いてそれらの microRNA の標的遺伝子を検索し、炎症プロセスとの関連性を調べた。さらに、標的とする mRNA および蛋白質の発現量の変化を確かめるために定量的 real-time PCR と免疫組織化学染色を施行した。

結果：交感性眼炎において、正常眼と比較して27のmicroRNAの発現量が有意に低下していた。一方、有意に増加していたものは認めなかった。低下していたmicroRNAのうち、hsa-miR-9はtumor necrosis factor- α (TNF- α)、nuclear factor kappa B1 (NF κ B1) を標的としており、real-time PCR、免疫組織化学染色にてこれらのmRNA、タンパク質の発現上昇がみられた。また、ミトコンドリア酸化ストレスを引き起こすとされる inducible nitric oxide synthase (iNOS) の発現が交感性眼炎の網膜視細胞において上昇していた。

考察：交感性眼炎において、microRNAの発現が低下することでTNF α やNF κ B1を含めた炎症関連物質の発現が上昇し、視細胞におけるiNOSと酸化ストレスの誘導、および視細胞のアポトーシス (=視力障害) が起こると考えられた。本研究では、他の眼炎症疾患の炎症プロセスにおいてもmicroRNAが関与している可能性や、将来のmicroRNAによる標的治療の可能性を示すことができた。極めて貴重なヒトの眼炎症疾患サンプルを用いた本研究は、臨床的に非常に意義があると考えられた。(1,079字)

(1,200字以内)


平成 25 年 1 月 24 日


山形大学大学院医学系研究科長 殿


学位論文審査結果報告書

申請者氏名：金子 優

論文題目：Immunopathologic processes in sympathetic ophthalmia as signified by microRNA profiling. (microRNA プロファイリングによる交感性眼炎の免疫病理学的プロセスの解明)

審査委員：主審査委員 浅尾 裕信 

副審査委員 山下 英俊 

副審査委員 中島 修 

審査終了日：平成 25 年 1 月 24 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

交感性眼炎は眼の外傷後などに発症する自己免疫性のぶどう膜炎と考えられている。ぶどう膜への炎症細胞の浸潤を認めないにも関わらず視機能が損なわれるが、そのメカニズムは不明である。交感性眼炎での眼球摘出は現在極めてまれで、その病態解析が進まない理由ともなっている。

申請者はマイクロ RNA の異常が交感性眼炎の病態形成に関わっているのではないかと考え、現在新たに入手不能な貴重な 8 例の摘出標本と 4 例の非炎症性眼疾患をコントロールとして用いマイクロ RNA PCR アレイ解析を行った。

その結果、いくつかのマイクロ RNA がコントロールに比べ低下していることを発見した。さらにそれらマイクロ RNA のターゲットと考えられる TNF- α 、NF- κ B1 mRNA が交感性眼炎では増加しており、免疫組織染色でも視神経内節での TNF- α の増加、NF- κ B1 の核内移行とさらにその標的遺伝子である iNOS の増加を認めた。これら炎症の進行に関与する分子の発現増加は酸化ストレスによる視細胞のアポトーシスを誘導し視機能障害をもたらすのではないかと推測された。マイクロ RNA の変動が本疾患を引き起こすのか、疾患の増悪に関わるものなのかをさらに検討する必要はあるが、今後疾患特異的マイクロ RNA をターゲットにした治療法の開発や、似た病態を示す他の炎症性眼疾患の病態解明への応用も期待され、極めて将来性のある研究である。

予備審査会で指摘された事項についても可能な部分については適宜修正されており、学位論文本審査委員会は本研究論文を博士（医学）の授与に値すると判定した。

(1, 200 字以内)