

論文内容要旨

論文題目

Contribution of corneal neovascularization and activin A to the dendritic cell migration into the central area during human corneal infection

(角膜新生血管とアクチビン A の角膜感染における角膜中央部への樹状細胞遊走への関与)

責任講座： 眼科学講座

氏名： 成味 真梨

【内容要旨】(1,200 字以内)

ヒト角膜の中心部は周辺部の角膜輪部と異なり正常では血管がみられず、透明性が維持され良好な視力が保たれている。ヒトの眼は免疫特権を有し、特に角膜中央部には免疫担当細胞が少ないことが知られている。炎症性の角膜疾患では角膜中央部に血管新生を認め、樹状細胞 (DC) の遊走もみられる。これまでに角膜における DC の分布や遊走制御の分子メカニズムは十分に解明されていない。われわれは手術時に採取したヒト角膜を用いて血管新生と DC 遊走との関連について細胞組織学的に観察し、炎症性変化を認める角膜中央部で DC が増加し、新生血管数と DC 数に正の相関があることを明らかにした。DC の走化性因子であるアクチビン A は感染眼で角膜上皮、輪部血管内皮に発現がみられた。感染眼では、血管新生がみられない例でも DC が増加している現象が観察され、輪部血管から角膜中央部への DC 遊走を惹起する走化性因子が角膜中央部に存在する可能性が示唆された。遊走メカニズムを明らかにするため、lipopolysaccharide (LPS) で刺激を加えた角膜上皮細胞の培養上清、および炎症性サイトカインの DC に対する遊走効果について検討した。DC は炎症性サイトカイン及び LPS で刺激した角膜上皮細胞の上清により遊走が促進された。LPS 刺激によって角膜上皮細胞の培養上清にはアクチビン A などの濃度上昇がみられ、これらが角膜上皮細胞から産生された可能性が考えられた。以上をまとめ

ると、角膜中央部にみられる新生血管は角膜中央部への DC の遊走経路となる可能性があること、角膜上皮細胞が産生する炎症性サイトカインが DC の角膜中央部への走化性因子として働くこと、が今回の研究で明らかになった。これらは角膜感染症における免疫応答の理解につながると考えられる。

平成 26 年 8 月 8 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： 成味真梨

論文題目： **Contribution of corneal neovascularization and activin A to the dendritic cell migration into the central area during human corneal infection**
(角膜新生血管とアクチビンAの角膜感染における角膜中央部への樹状細胞遊走への関与)

審査委員：主審査委員 吉岡 孝志



副審査委員 山下 英俊



副審査委員 北中 千史



審査終了日：平成 26 年 8 月 6 日

【 論文 審査 結果 要 旨 】

ヒト角膜の中心部は周辺部の角膜輪部と異なり正常では血管がみられず、透明性が維持され良好な視力が保たれている。ヒトの眼は免疫特権を有し、特に角膜中央部には免疫担当細胞が少ないことが知られているが、炎症性の角膜疾患では角膜中央部に血管新生を認め、樹状細胞 (DC) の遊走もみられることも知られている。しかし、角膜における DC の分布や遊走制御の分子メカニズムは十分に解明されていない。

成味氏は、本研究において手術時に採取したヒト角膜を用いて血管新生と DC 遊走との関連について細胞組織学的に観察し、炎症性変化を認める角膜中央部で DC が増加し、新生血管数と DC 数に正の相関があることを明らかにした。更に免疫染色の手法を用いて DC の走化性因子であるアクチビン A が感染眼で角膜上皮、輪部血管内皮に発現することを明らかにした。また感染眼では血管新生がみられない例でも DC が増加している現象が観察され、輪部血管から角膜中央部への DC 遊走を惹起する走化性因子が角膜中央部に存在する可能性が示唆された。In vitro の実験系を使用して、遊走メカニズムを明らかにするため、lipopolysaccharide (LPS) で刺激を加えた角膜上皮細胞の培養上清、および炎症性サイトカインの DC に対する遊走効果について検討したところ、DC は腫瘍壊死因子 (TNF)- α 、形質転換増殖因子(TGF)- β_1 、インターロイキン (IL)-6、アクチビン A 及び LPS で刺激した角膜上皮細胞の上清により遊走が促進された。LPS 刺激によって角膜上皮細胞の培養上清には TNF- α 、IL-6、アクチビン A の濃度上昇がみられ、これらが角膜上皮細胞から産生された可能性が考えられた。以上から、1) 角膜中央部にみられる新生血管は角膜中央部への DC の遊走経路となる可能性があること、2) 角膜上皮細胞が産生するアクチビン A、TNF- α 、IL-6 などの炎症性サイトカインが DC の角膜中央部への走化性因子として働くこと、が今回の研究において新規知見として得られた。これらは角膜感染症における免疫応答の理解につながると考えられると報告している。

本審査においては、新規知見が何なのか分かりやすい提示の行い方を工夫する必要があることが指摘された。また、本研究からアクチビン A・TNF- α ・IL-6 および DC、血管の角膜に炎症を惹起・拡大していくメカニズムに関する仮説につなげられないか discussion された。

本研究は、炎症性変化のある角膜への DC 細胞の分布の詳細な検討と、角膜の炎症においてアクチビン A 活性が角膜上清で増加していること、アクチビン A が血管を介さない DC 遊走に関わることを初めて明らかにしたもので、新規性を有し学位論文に値するものと考えられた。
(1, 200字以内)