

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 寺尾 亮

本研究はリゾリン脂質メディエーターの一つであるスフィンゴシン 1-リン酸の、脈絡膜新生血管（CNV）を病態の首座とする加齢黄斑変性症（AMD）における役割を検討したものであり下記の結果を得ている。

1. 光刺激が視細胞で S1P の産生酵素を活性化させ、視細胞内 S1P を増加させていた。また *in vivo* の検討から SphK1、SphK2 は網膜全体に発現するが、光刺激により視細胞外節で SphK1 の発現が上昇するということを発見した。そのメカニズムとしてビジュアルサイクルの中間産物である all-trans-retinal が視細胞の SphK1 発現を増強させた。光誘導網膜障害モデルでは SphK 阻害剤の硝子体内投与が網膜障害を形態学的、機能的に抑制していた。
2. Albumin に結合した S1P（Albumin-S1P）は RPE 細胞由来の IL-8、C-C motif chemokine-2 などのケモカインや VEGF の発現を、S1P2 を介して上昇させていた。HIF-1 $\alpha$  の発現は S1P2 および S1P3 を介して上昇させることが示唆された。また Albumin-S1P は S1P2 を介して RPE の細胞間接着を有意に減弱させ、バリア破綻を引き起こしていた。これらの変化は Albumin-S1P が N-cadherin と  $\beta$ -catenin のチロシンリン酸化により cadherin- $\beta$ -catenin 複合体解離を引き起こすことで細胞間バリア機能低下と  $\beta$ -catenin の核内移行を生じさせたと考えられた。マウスレーザー誘導 CNV モデル検討から S1P/S1P2 のシグナル伝達が CNV 病態形成に関与していることが明らかになった。
3. S1P のシャペロン蛋白である ApoM に結合させた S1P（ApoM-S1P）は RPE 細胞由来の血管新生誘導因子やケモカインの発現を上昇させなかった。また ApoM-S1P は S1P1 を介して細胞間バリア機能を増強させることが示唆された。マウス CNV モデルでは ApoM 硝子体投与が CNV 形成を有意に抑制する効果が認められた。

以上、本検討を通して、AMD 発症の環境要因としての光線暴露が網膜内で S1P を増大させること、S1P の産生を抑制することでその光線暴露による網膜障害を抑制することを明らかにした。そしてその増加した S1P の RPE や CNV への生理活性作用を明らかにした。更に、ApoM が S1P による RPE 細胞由来の血管新生誘導や炎症反応、バリア機能破綻を抑制し、CNV 形成を抑制することを示した。本研究は S1P 受容体特異的阻害ないし ApoM による S1P 制御が CNV を

本態とする滲出型加齢黄斑変性症の治療になり得ることを示す上で重要な貢献をしたと考えられる。

よって本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められる。