

論文の内容の要旨

題目 角膜血管・リンパ管新生に関与する新規調節因子の探索

氏名 豊野哲也

要旨：

本研究では角膜の透明性を脅かし、視機能低下を引き起こす重篤な病理的イベントである、角膜血管・リンパ管新生に関する因子の検討を行った。

第 1 章では、局所性炎症を基盤とした様々な疾患の病態の発症・進展への関与が報告されている *Angptl2* の角膜血管・リンパ管新生に対する影響について検討した。*Angptl2* は、局所での炎症性サイトカインの発現亢進やマクロファージの浸潤増加を介し、角膜血管新生、リンパ管新生ともに亢進させる作用のある因子であることを明らかとした。

第 2 章では、角膜実質の微小環境を反映した、ヒト角膜ケラトサイトとヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)とを共培養する新たな *in vitro* 角膜血管新生モデルを構築し、その研究過程において、角膜ケラトサイト (HKC) と HUVEC の共培養群では皮膚線維芽細胞 (HDF) と HUVEC の共培養群と比較して有意に HUVEC の cord like structure 形成作用が小さかったことから、HKC と HDF に発現する遺伝子の差異を DNA マイクロアレイで検討した。HKC にのみ高発現していた遺伝子のうち、血管新生抑制因子として *Angptl7* に着目し、*in vitro* および *in vivo* モデルで血管新生およびリンパ管新生に及ぼす影響を検討した。*Angptl7* は角膜

血管新生、リンパ管新生ともに抑制する効果を有することが示された。

今回検討した角膜血管・リンパ管新生制御因子である Angptl2 および Angptl7 は、偶然にも共に Angiopoietin に類似した構造をもつ Angptl ファミリーに属する分子である。Angptl ファミリーの幾つかは血管新生に関与することが報告されてきたが、本研究により初めて従来無血管組織である角膜の血管新生およびリンパ管新生の制御への関与が検討され、Angptl2 は促進作用、Angptl7 は抑制作用を有することが示された。よって Angptl2 を制御する治療法や Angptl7 を活性化する治療法の開発によって、今後角膜の透明性を維持する新たな治療への道が拓けると考えられる。そのためには、これらの因子が作用する分子メカニズムをさらに調べる必要があり、今後の課題である。