

氏 名	たね 種 村 まい 舞
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2866 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	The role of estrogen and estrogen receptor β in choroidal neovascularization (脈絡膜血管新生におけるエストロゲンおよびエストロゲンレセプター β の役割) (主 査)
論文調査委員	教 授 真 鍋 俊 明 教 授 開 祐 司 教 授 藤 井 信 吾

論 文 内 容 の 要 旨

脈絡膜血管新生 (choroidal neovascularization; CNV) は先進国において重篤な視力低下を来す主な疾患のひとつであるが、50歳以下では男性より女性の罹患率が高い。また、50歳以下での脈絡膜血管新生ではブルッフ膜を含む後眼部組織の物理的損傷が契機となって発症するものが多い。このことより特に若年性の脈絡膜血管新生におけるエストロゲン (E2) とエストロゲンレセプター (ER) の関与について、レーザー光凝固によるラット脈絡膜血管新生モデルと培養細胞を用いて考察した。

レーザー光凝固にてラットに脈絡膜血管新生を惹起し、血管新生をフルオレセイン蛍光眼底造影像からスコア化し (CNV スコア)、そのスコアを用いてレーザー後7, 14, 21日目において両性別間で比較したところ、14, 21日目においてメスのスコアが有意に高かった。

また、レーザーにより惹起された新生血管を含むラット網膜組織における VEGFR2 と ER (α 及び β) の遺伝子発現量の性差をリアルタイム PCR を用いて比較したところ、VEGFR2 の遺伝子発現量は観察期間中 (レーザー後3, 7, 14日目) いずれも増加しており、7日目にメスで有意に多かった。ER β の発現量は3日目に最大となり、メスで有意に増加していた。ER α の発現量は観察期間中、有意な変化をみとめなかった。

脈絡膜血管新生における E2 特異的な影響をさらに検討するため、卵巣摘出ラットに E2 投与を行い同様の実験を行ったところ、レーザー後14日目、21日目ともに E2 投与した群の CNV スコアは、投与しなかった群に比して有意に高かった。

また、卵巣摘出ラットにおける VEGFR2 及び ER β の発現は、レーザー光凝固、E2 投与によりそれぞれ増加傾向にあったが、レーザー光凝固と E2 投与の両方を行うと有意にその発現が増加した。

次に脈絡膜血管新生における ER の役割を検討するため、ER α および β を強発現させた HUVEC (human umbilical vein endothelial cell) に E2 負荷を行い、細胞増殖および VEGFR2 遺伝子発現量を比較した。その結果、ER β を強発現した群においてのみ、0.1nM の E2 投与により細胞増殖、VEGFR2 遺伝子発現量の有意な増加がみられた。

さらに、脈絡膜血管新生をレーザーにより惹起されたラット眼球の凍結切片の免疫染色では、ER β と VEGFR2 の発現は、主に脈絡膜血管新生部位にみられ、両蛋白を共に発現している細胞が多くみられた。

以上の結果をまとめると、1) 動物の脈絡膜血管新生モデルにおいてオスよりメスで新生血管は発生しやすく、卵巣摘出ラットにおいても E2 投与により新生血管が発生しやすかった、2) ER β の遺伝子発現はレーザー後3日目に、VEGFR2 はさらに遅れて7-14日目に、それぞれ最大となり、その変化はメスで著しく、卵巣摘出ラットにおいても E2 はレーザー光凝固による ER β 、VEGFR2 発現を増強した、3) HUVEC 培養細胞に ER β を強発現すると E2 投与により VEGFR2 発現及び細胞増殖が増強された、4) 動物モデルの新生血管において ER β と VEGFR2 はしばしば同じ細胞上に発現していた。これらのことから、E2 存在下での後眼部組織の損傷が ER β 増加のきっかけとなり、さらに E2 が ER β を介して、VEGFR2 の発現を増加させることにより脈絡膜血管新生を助長している可能性が示唆され、これが生殖年齢における脈絡

膜血管新生が女性に多くみられる一因ではないかと考えられた。

論文審査の結果の要旨

脈絡膜血管新生は重篤な視力低下を来す疾患であり、50歳以下では後眼部組織の物理的損傷が誘因となって発症するものが多いが、男性より女性の罹患率が高い。このことから特に若年性の脈絡膜血管新生におけるエストロゲン（E2）とエストロゲンレセプター（ER）の関与について、レーザー光凝固によるラット脈絡膜血管新生モデルと培養細胞を用いて検討したところ、1）ラットモデルにおいてオスよりメスで新生血管は発生しやすく、卵巣摘出ラットにおいてもE2投与は血管新生を助長した、2）ER β の遺伝子発現はレーザー後3日目に、VEGFR2は遅れて7-14日目に、それぞれ最大となり、その変化はメスで著しく、卵巣摘出ラットにおいてもE2は光凝固によるER β 、VEGFR2発現を増強した、3）HUVEC培養細胞にER β を強発現するとE2投与によりVEGFR2発現及び細胞増殖が増強された、4）動物モデルの新生血管においてER β とVEGFR2蛋白はしばしば同じ細胞上に発現していた。

以上より、E2存在下での後眼部組織の損傷がER β 増加の契機となり、さらにE2がER β を介して、VEGFR2の発現を増加させることにより脈絡膜血管新生を助長している可能性が示唆され、これが生殖年齢において本疾患が女性に多くみられる一因と考えられた。

以上の研究は若年性の脈絡膜血管新生の病理の解明に貢献し、本疾患の治療の可能性に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成17年2月22日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。