

## 学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
学籍番号	12D732	氏名	小野 葵
論文題目	Gene expression changes in the retina after systemic administration of aldosterone		

## (論文要旨)

【背景】ほとんどのタイプの緑内障では、眼圧上昇が進行のリスクファクターと報告されている。しかし正常眼圧緑内障患者では、眼圧上昇がないにもかかわらず視野障害を伴う緑内障性の視神経乳頭陥凹が存在する。正常眼圧緑内障患者においても、多くは眼圧を下げることにより進行を防ぐことが可能である一方で、眼圧下降しても病状の進行を抑えられない患者が存在する。このことから、緑内障の進行には眼圧上昇以外の要因があると示唆されている。

眼局所には網膜や毛様体に組織RAAS (レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系) 関連分子が存在している。アルドステロンの全身投与後、眼圧上昇を伴わずに網膜神経線維層の菲薄化に関連して網膜神経節細胞 (RGC) の減少が起こることを以前当教室で報告した。眼圧と独立して起こる細胞死のメカニズムを解明することが重要である。そこで我々はアルドステロンの全身投与後における網膜の遺伝子発現の変化について調べた。

【対象と方法】浸透圧miniポンプをラットの肩甲骨間の皮下に埋め込み、80 $\mu$ g/kg/dayのアルドステロンを全身投与した。正常ラットとアルドステロン投与ラットについて7日後に眼球を摘出し、網膜を採取。両群間における遺伝子発現の違いをマイクロアレイ解析にて調べた。マイクロアレイ解析にて発現の増減が見られた遺伝子についてリアルタイムPCRで発現の違いを確かめた。また、in situ hybridizationにて網膜内での遺伝子発現部位を確認した。

【結果】マイクロアレイ解析データからは、アポトーシスに特異的な遺伝子のうち24遺伝子で発現増加、24遺伝子で発現減少が見られた。リアルタイムPCRでは4遺伝子 (Cdkn1a, Tbox5, Pf4, Vdr) で発現増加を認め、一方で12遺伝子 (Acvr1c, Asns, Bard1, Card9, Crh, Fcgr1a, Inhba, Kcnh8, Lck, Phlda1, Ptprc, Sh3rf1) で発現の減少を認めた。

in situ hybridizationによる遺伝子発現部位の解析では、Cdkn1aで網膜神経節細胞層に発現シグナルの増加を認めたが、Pf4とVdrでは網膜神経節細胞層における発現増加は認めなかった。

【考案】今までの研究から、組織RAASによる活性酸素 (ROS) 産生が網膜虚血障害の原因である可能性が示唆され、さらに、アルドステロン投与ラットにおける網膜神経節細胞障害は、NADPH oxidase

pathwayを介してROS依存的にアルドステロンによって誘導された可能性が示唆された。このことからリアルタイムPCRで発現の増減が見られた16遺伝子についてNADPH oxidase pathwayとの関係を調査したところ、Cdkn1a、Pf4、VdrがNADPH oxidase pathwayを介した細胞死に関連することが示唆された。in situ hybridizationの結果から、網膜神経節細胞層にシグナルの増加が見られたのはCdkn1aのみであったことから、NADPH oxidase pathwayを介した網膜神経節細胞死にはCdkn1aが関連していることが示唆された。

【結論】全身的なアルドステロン投与後にいくつかの遺伝子で著明な増減が見られた。中でもCdkn1aが網膜神経節細胞のアポトーシスに関与している可能性が示唆された。動物の正常眼圧緑内障モデルにおけるこれらの遺伝子の役割を明らかにするために、さらなる機能的研究が必要である。

掲 載 誌 名	Japanese Journal of Ophthalmology 第62巻, 第4号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2018年 7月	出版社(等)名	springer
Peer Review	有		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。