



Title	Identification of Vascular Endothelial Side Population Cells in the Choroidal Vessels and Their Potential Role in Age-Related Macular Degeneration
Author(s)	若林, 卓
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34162
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	若林 卓
論文題名 Title	Identification of Vascular Endothelial Side Population Cells in the Choroidal Vessels and Their Potential Role in Age-Related Macular Degeneration (脈絡膜血管における血管内皮Side population細胞の同定とその加齢黄斑変性症における役割)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 糖尿病網膜症や加齢黄斑変性症などの眼疾患は中途失明原因の上位を占める重篤な疾患である。これらの疾患は眼内（網膜血管および脈絡膜血管）における病的血管新生が中心的病態であり、VEGFを標的とした抗VEGF療法が臨床応用されている。しかし抗VEGF療法の無効例や再発例が少なくないこと、病的血管新生の背景に存在する虚血の改善法がないことが問題点として挙げられる。本研究では、現行治療抵抗性の病的新生血管および虚血に対する新規治療法の開発を目指すために、眼内血管新生に中心的な役割を果たす血管内皮細胞を同定することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 8週齢のC57BL/6 マウスより眼球（網膜・脈絡膜）と脳を取り出し、それぞれを酵素処理によって1つ1つの細胞単位に分離した。FACSを用いてCD31⁺CD45⁻の血管内皮細胞分画を同定し、さらに幹細胞分離法であるSide population (SP) 法を行って血管内皮Side population (SP) 細胞を分離した。本方法はABCトランスポーターを発現する幹細胞がHoechst 33342 (DNA結合蛍光色素) の排出能を有する特徴を利用したものである。その結果、脈絡膜の血管内皮細胞の2.8%にSP細胞が存在した。脈絡膜血管内皮SP細胞は、従来から報告されている血管内皮前駆細胞とは異なり骨髓由来ではなく、血管内皮の大部分を占めるMain population (MP) 細胞に比べVitro上での血管内皮コロニー形成能（増殖能）が有意に高かった。実験的脈絡膜新生血管（Choroidal neovascularization: CNV）モデルを作成すると脈絡膜血管内皮のSP分画が増加し、SP細胞が生体内でCNVに関与する可能性が考えられた。一方、網膜および脳の血管内皮細胞では典型的なSP染色パターンは認められず、SP分画の割合が高く増殖能を有する細胞の濃縮法としては不十分であった。その理由として、網膜や脳の血管内皮細胞では血管網膜関門や血液脳関門を維持するために、潜在的増殖能を有する細胞だけでなくそれ以外の細胞もABCトランスポーター（ABCB1a、ABCC4、ABCC6）を発現していることが考えられた。 〔総 括(Conclusion)〕 脈絡膜血管内皮細胞の一部を構成するSP細胞が、脈絡膜血管新生に中心的な役割を果たす可能性が示唆された。SP細胞のさらなる解明が血管再生や血管新生の新たな制御法の開発につながる可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 若林 卓		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	西 田 幸二
	副 査 大阪大学教授	不二門 尚
	副 査 大阪大学教授	高 島 成 二

論文審査の結果の要旨

加齢黄斑変性症は中途失明原因の上位を占める眼疾患であり、脈絡膜血管における病的血管新生（Choroidal neovascularization: CNV）を中心的病態とする。本研究では、現行治療抵抗性の病的新生血管に対する新規治療法の開発を目指すために、CNVに中心的な役割を果たす血管内皮細胞を同定することを目的とした。方法として、野生型マウスより脈絡膜を取り出しFACS解析を行った。CD31⁺CD45⁺の血管内皮細胞分画を単離し、幹細胞分離法であるSide population (SP) 法を用いて脈絡膜血管内皮細胞の2.8%にSP細胞が存在することを明らかにした。SP細胞は血管内皮の大部分を占めるMain population (MP)細胞に比べVitro上での血管内皮コロニー形成能が有意に高く、実験的CNVモデルでは、SP細胞が生体内でCNVに関与する可能性が考えられた。以上の結果から、脈絡膜血管内皮細胞の一部を構成するSP細胞が、脈絡膜血管新生に中心的な役割を果たす可能性が示唆され、血管内皮SP細胞のさらなる解明が治療抵抗性CNVの制御法開発につながる可能性が考えられた。本論文の著者は博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。