

Title	Attenuation of experimental proliferative vitreoretinopathy by inhibiting the platelet-derived growth factor receptor
Author(s)	生野, 恭司
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43125
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	い 生 の 野 恭 し 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 6 4 6 3 号
学位授与年月日	平成13年7月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Attenuation of experimental proliferative vitreoretinopathy by inhibiting the platelet-derived growth factor receptor. (血小板由来増殖因子受容体の抑制による実験的増殖性硝子体網膜症の減衰)
論文審査委員	(主査) 教授 田野 保雄 (副査) 教授 遠山 正彌 教授 不二門 尚

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

近年、様々な研究から血小板由来増殖因子 (PDGF) などの増殖因子が増殖性硝子体網膜症 (PVR) の発症に強く関与していることが明らかになった。この仮説を支持する実験結果として近年著者らは PDGF receptor を持たない線維芽細胞はそれをもつ線維芽細胞よりも実験的 PVR を誘導する能力が低いことを報告した。今回の研究では、dominant negative PDGF receptor 変異体によって、野生型 PDGF receptor の機能を抑制することにより、PVR を減衰せしめることが可能かどうかを検討した。

【方法】

PCR 法を用いて野生型 α PDGF receptor cDNA に点変異を導入し、単アミノ酸を置換した人工的変異体を作成した。これら PDGF receptor の変異体は dominant negative に作用する c-kit receptor 変異体に対応している。同様に、細胞外ドメインは正常だが細胞内ドメインが欠失した α PDGF receptor も作成した。これら全ての PDGF receptor 変異体を野生型 PDGF 受容体を発現する線維芽細胞 (NIH3T3 細胞) に発現させ、PDGF 刺激に対する PDGF receptor の生化学的反応および細胞の生物学的反応を検討した。同様に、通常実験的 PVR を誘導するウサギ結膜線維芽細胞にこれら変異体を発現させ、PVR の誘導能に変化を生じるかどうかを検討した。

【成績】

NIH3T3 細胞では、 α PDGF receptor 変異体を発現の発現により、PDGF 刺激が依存する野生型 receptor に起因するシグナル量は変化した。また、すべての変異体が PDGF 依存性の細胞周期の進行を効果的に抑制した。すなわち、これら変異体はすべて dominant negative に作用した。これら変異体を発現したウサギ結膜線維芽細胞は、発現しないものと比較して実験的 PVR を誘導する能力が有意に低かった。

【総括】

これらの結果は α PDGF receptor が PVR において重要な役割を演じていることを示唆している。同時に dominant negative receptor 変異体遺伝子の組織への導入は、PVR の予防を目的とした治療法となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

本研究では、線維芽細胞に dominant negative PDGF receptor 変異体を発現させ、野生型 PDGF receptor の機能を抑制することが、PVR 誘導能に影響するかどうかを検討した。結果は α PDGF receptor が PVR において重要な役割を演じていることを示唆しており、同時に dominant negative receptor 変異体遺伝子の組織への導入は、PVR の予防を目的とした治療法となる可能性がある。本研究は重篤な硝子体術後併発症の病態研究のみならず新しい治療法についても重要な示唆を与えるものである。したがって学位を与えるに値すると思われる。