The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Comprehensive Gene Expression Profile in Murine Oxygen-induced Retinopathy
Author(s)	佐藤, 達彦
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49895
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、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

【12】

氏　　名	佐　藤　達　彦（さとう たつひこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２２７２１　号
学位授与年月日	平成21年３月24日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科病態制御医学専攻
学　位　論　文　名	Comprehensive Gene Expression Profile in Murine Oxygen-induced Retinopathy （マウス酸素誘導網膜症における包括的遺伝子発現解析）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　不二門　尚 （副査） 教　授　大薗　恵一　　教　授　遠山　正彌

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

代表的な未熟児網膜症（ROP）モデルである、マウス酸素誘導網膜症において包括的遺伝子解析を行い、遺伝子発現パターンと臨床経過の相関について調べること。

〔　方法ならびに成績　〕

既報（Smith LE et al, IOVS, 1994）に準じて、C57BL/6Nマウスを生後7日目から5日間75%酸素下で飼育して、ROPモデルマウスを作製した。ROPモデルマウスの臨床経過を評価するため、生後12日目から21日目までの10日間、FITCデキストランを灌流した網膜伸展標本を作成し、既報（Higgins RD el al, Curr Eye Res, 1999）に変更を加えたスコアリングシステムを用いて評価した。次に、遺伝子発現の経時変化を調べるため、生後17日目のROPモデルマウスとコントロールマウスから摘出した網膜を用いてマイクロアレイ解析を行い、その結果を基に選択した94種類の遺伝子について、TaqMan® low-density array（TLDA）を用いて、生後12日目から21日目までの10日間、リアルタイムPCRを行った。得られた結果については階層的クラスター解析を行い、遺伝子発現パターンと臨床経過の相関について検討した。

網膜伸展標本のスコアリングの経時的変化を評価した結果、中心無血管野及び中心血管収縮は生後12日目（高濃度酸素負荷から開放された直後）に最も顕著で、以降、徐々に寛解した。血管の蛇行は生後12日目、13日目には目立たないものの、その後急激に発現して生後15日目に最も顕著となり、徐々に寛解した。網膜外新生血管は生後16日目、17日目に最も発現した。TLDAクラスター解析の結果、コントロールマウスに比較してROPモデルマウスにおいて、27種類の遺伝子が経過中に強い発現上昇を示した。さらに、これら27種類の遺伝子について再度クラスター解析したところ、VEGF-A、angiopoietin-2、等の代表的な血管新生促進因子は網膜外新生血管が最も顕著となる時期に一致してその発現も最大となった。また、多くの炎症関連因子が病初期より発現上昇し、病後期に至るまで発現上昇を維持し続けた。

〔　総　　括　〕

ROPモデルマウスにおいて、炎症関連遺伝子は、血管新生発現時期、血管新生促進遺伝子の発現上昇時期に先立ち発現上昇が認められた。これらの遺伝子レベルでの経時変化は、臨床経過とよく相関していた。これらの結果は、ROPの病態を理解するうえで有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

未熟児網膜症は、未熟な網膜血管を基盤に発症する眼内血管新生病である。疾患の最初の報告から半世紀以上経つにも拘らず、病態に関する詳細は十分に把握されておらず、依然として、特に先進国において小児失明の主原因である。

今回我々は、未熟児網膜症に関与する因子について包括的に解析することを目的として、未熟児網膜症の代表的な動物モデルであるマウス酸素誘導網膜症において包括的遺伝子解析を行い、病態との相関について検討した。結果、代表的な血管新生促進因子が新生血管の発現時期に一致して発現上昇すること、また、多くの炎症関連因子が新生血管の発現に先立って発現上昇し、その発現上昇が新生血管の退縮以降も持続することが明らかとなった。

今回の検討内容は、実際のヒト未熟児網膜症で検討することは困難で、かつ、ヒト未熟児網膜症の病態を理解するうえで有用であり、本研究の業績は学位に値するものと認める。