



Title	Low-Dose Lipopolysaccharide Pretreatment Suppresses Choroidal Neovascularization via IL-10 Induction
Author(s)	松村, 永和
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59711
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

【37】				
氏 名	まつ	むら	なが	かず
	松	村	永	和
博士の専攻分野の名称	博 士（医学）			
学 位 記 番 号	第 2 5 6 6 9 号			
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日			
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
	医学系研究科外科系臨床医学専攻			
学 位 論 文 名	Low-Dose Lipopolysaccharide Pretreatment Suppresses Choroidal Neovascularization via IL-10 Induction			
	（低用量のリボポリサッカライド前投与は IL-10 誘導を介して脈絡膜新生血管を抑制する）			
論 文 審 査 委 員	（主査）			
	教 授 西田 幸二			
	（副査）			
	教 授 不二門 尚 教 授 島田 昌一			

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

加齢黄斑変性は、欧米先進国において成人（特に50歳以上）の中途失明の主要な原因となっている。日本においても、近年の急激な高齢者人口の増加や生活習慣の欧米化などに伴い、患者数が増加している。しかし、加齢黄斑変性の発症メカニズムについては未だ不明である。

一方、ある種の自己免疫疾患や腫瘍の発症に微生物感染が関与するという報告がこれまでになされてきた。加齢黄斑変性においても、*Chlamydia pneumoniae*などの感染が発症に関与する可能性を指摘する報告があるが、具体的な関連については不明である。

本研究は、微生物感染によって生じるサブクリニカルな全身の炎症が、加齢黄斑変性の発症に関与する可能性を検討することを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

C57BL/6マウス（8週齢オス）のBruch膜をレーザー照射によって破壊することによって、実験的脈絡膜新生血管（CNV）を作成し、滲出型加齢黄斑変性のモデルとした。レーザー照射の1～4日前あるいはレーザー照射後2日後のいずれかの時点で、低用量のリボポリサッカライド（LPS）（20 μ g）の腹腔内投与を行った。その結果、レーザー照射前にLPS投与を行ったマウスでは、CNVが抑制された。

次に、低用量LPS腹腔内投与2日後の腹腔マクロファージにおける種々のサイトカインの発現をリアルタイムPCRで測定した（VEGF, IL-6, IL-10）。VEGF、IL-6では変化がみられなかったが、IL-10では約8倍に増加していた。また、LPS腹腔内投与2日後の眼組織（網膜・脈絡膜・強膜）においても、IL-10発現は上昇していた。LPS腹腔内投与後の血中IL-10濃度の経時的変化をELISAで測定したところ、LPS投与後1日をピークに、4日後まで有意に上昇がみられた。

また、CNV抑制に対するIL-10の関与を確認するため、低用量LPS腹腔内投与と同時に抗IL-10抗体の腹腔内投与を行い、その2日後に実験的CNVを作成した。その結果、LPSのみを投与した

マウスに比較して、抗IL-10抗体を同時投与したマウスではCNVサイズが増加した。これにより、LPS前投与によるCNV抑制効果が、抗IL-10抗体によって阻害されることが確認された。

腹腔マクロファージの関与を確認するため、マクロファージの養子移入実験を行った。LPSをマウス腹腔内に投与し、2日後に腹腔マクロファージを回収した。そのマクロファージを別のLPS非投与マウス（レシピエントマウス）の腹腔内へ移入し、そのレシピエントマウスに実験的CNVを作成した。その結果、LPS投与マウスからマクロファージを移入したレシピエントマウスにおいて、LPS前投与マウスと同様に、実験的CNV抑制効果がみられた。

〔総括〕

低用量のLPS前投与により実験的CNVが抑制された。またこのメカニズムには腹腔マクロファージによるIL-10産生が関与していた。これらの結果より、微生物感染の既往は加齢黄斑変性発症を抑制する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

加齢黄斑変性は、欧米先進国において成人の中途失明の主要な原因となっている。本邦においても、近年の急激な高齢者人口の増加や生活習慣の欧米化などに伴い、患者数が増加している。しかし、加齢黄斑変性の発症メカニズムについては未だ不明であり、その解明と新規治療法開発が求められている。

申請者らは、加齢黄斑変性発症と全身感染症の関連について、マウスモデルを用いて検討を行った。加齢黄斑変性モデルとしてレーザー誘導性脈絡膜新生血管モデルを、感染のモデルとして低用量のLPSを用いた。その結果、低用量のリボポリサッカライド（20 μ g）を腹腔内に前投与したマウスにおいて、実験的脈絡膜新生血管の発生が抑制されることがわかった。また、この機序には腹腔マクロファージによるIL-10産生が関与していることが明らかとなった。これは、腹腔マクロファージの養子移入実験でも確認された。これらの結果より、微生物感染の既往は、加齢黄斑変性の発症を抑制する可能性が示唆された。

申請者らが行ったこれらの研究は、加齢黄斑変性の発症メカニズム解明・新規治療法開発の一助になり得るものと考えられ、学位に値するものと認める。