10月2日（水）第360回　関西眼疾患研究会特別講演

「加齢黄斑変性における網膜色素上皮について」

坂本泰二　先生(教授)

今回坂本先生には網膜色素上皮(RPE)の基礎研究についてお話しいただいた。

過去の研究として、まず目を付けたのがトロンビンであった。それはフィブリンを作るときにも溶かすときに重要であり、また同時に生体内でも重要な役割をもっているものである。そのトロンビンは、極性細胞に置いて濃度時間依存的にVEGF分泌するが、予想に反し増殖能や透過性には関与しない（TERでも変化なし）ことが示された。しかし極性が弱い状態ではトロンビン刺激によって透過性が亢進するといった結果を示された。

また、炎症とAMDの関与に着目しRPEに対するTNF-α刺激実験をおこなった。TNF-αの濃度を上げるとアポトーシスを引き起こすこと、極性のあるRPEではTNF-αの濃度依存性に透過性亢進が引き起こされる結果であった。

その結果より極性RPE細胞と非極性RPE細胞は異なるのではないかという仮説をたて、またRPEはVEGFを分泌して脈絡膜を栄養し、また形態形成に必須であること、AMD患者のCNVには脱分化した（非極性）RPEが存在していることなどを考慮し基礎実験を行った。極性RPE細胞(P-RPE)はtranswell上に細胞を撒くことで作成し、またプレートに撒いたものを非極性細胞(N-RPE)とした。両者をTNF-aで刺激するとP-RPEではVEGFの産生が抑制されるが、N-RPEではVEGFの産生が増加した。その理由としJNKやNF-kβが関わっている可能性を考え、刺激・抑制試験によるタンパク量の変動や免疫染色などで局在を調べ、一つの可能性が示唆された。それはP-RPEではJNKによるVEGFのアクセレーションが常にかかっており、そこにTNF-aでの刺激を加えるとVEGFを産生亢進に導くJNKが抑制され、またJNKを抑制するNF-kβの産生が上昇する事によりVEGFの産生が抑制される、またN-RPEではJNKの抑制に働くNF-kβのアクセレーションがかかっており、TNF-aの刺激によってJNKの低下とJNKを抑制するNF-kβの産生が上昇する事によりVEGFの産生が抑制されるという理論である。つまり病的な（脱分化）したRPEに炎症を加えるとVEGFが発現し、それによる炎症がAMDに関与している可能性が考えられる。

臨床と基礎を交互に見比べながら仮説から実験、実験から結果へ繋げて行くことの重要性を学ぶことのできた非常に魅力的な講演であった。

（文責：田中寛）