



東北大学



平成23年4月5日
東北大学大学院医学系研究科

網膜剥離が生じるメカニズムの解明への一歩

(腫瘍壊死因子が眼の光受容体の細胞死を促進する)

東北大学大学院医学系研究科視覚先端医療学寄附講座の中澤徹准教授らのグループは、網膜剥離のマウスモデルにおいて、腫瘍壊死因子 (TNF : Tumor Necrosis Factor) *1 が眼の光受容体を持つ視細胞の細胞死を促進することを解明しました。網膜はカメラに例えるとフィルムに相当し、視細胞は光を感じる物質 (感光体) を持ち、物を見るためには不可欠な細胞です。この視細胞が障害を受けると視力低下の原因となります。目の病気では、網膜剥離や、新生血管を伴う加齢黄斑変性症などにより視細胞が障害されます。しかし、これまでこれらの失明につながる疾患において発症のメカニズムははっきりわかっておりませんでした。特に網膜剥離による視細胞死についてほとんど知見がありませんでした。今回の研究で、腫瘍壊死因子 (TNF : Tumor Necrosis Factor) α が、網膜剥離によって誘導される光受容体の変性において重要な役割を果たしていることがわかりました。今後、網膜剥離の予防において **TNF α** が重要なターゲットになることも考えられます。TNF α は抗体医療やリウマチなどの全身疾患でも重要なターゲットであり、それらの薬剤が網膜剥離による視細胞死に有効な治療になる可能性があります。

【研究内容】

研究は、マウスの網膜下にヒアルロン酸を注入することで、網膜剥離を誘導し、その後に引き起こされる視細胞死を評価することで行われました。

網膜剥離を起こしたマウスに抗炎症作用をもつステロイドを投与したところ、視細胞死を強く抑制することが出来ました。そこで代表的な炎症性サイトカインである **TNF α** をターゲットに更に機序の解明を進めました。TNF α およびその受容体の欠損マウス (受容体 I、II それぞれを欠損したマウス) に網膜剥離を誘導したところ、TNF α 受容体 I の欠損マウスでは視細胞死が野生型マウスと同様に認められたが、TNF α と受容体 II の欠損マウスでは、細胞死が強力に抑制されました。つまり、網膜剥離によって引き起こされる視細胞死に TNF α とその受容体 II が関係している可能性が示唆されました。その際、網膜剥離によるミューラー細胞*2の活性化は、野生型マウスと TNF α 欠損マウスとで差を認めなかったのに対し、炎症をおこす CD11b*3陽性白血球 (マクロファージなど) は TNF α 欠損マウスで、野生型マウスと比較して大幅に低下しました。

以上から、TNF α は網膜剥離による視細胞死に白血球を介して組織破壊的な役割を果たしていることがわかりました。この経路は、網膜剥離による視細胞死に重要なターゲットになることが考えられます。

【用語解説】

*1 腫瘍壊死因子 (TNF: Tumor Necrosis Factor) :

腫瘍細胞を壊死させる作用のある物質として発見されたサイトカイン。TNFには、主として活性化マクロファージ (単球) により産生される TNF α (157個のアミノ酸からなる) と、活性化Tリンパ球により産生さ

れる TNFB (171 個のアミノ酸からなる) などがある。TNF α は、単球、マクロファージのみならず、血管内皮細胞、脂肪細胞、ミクログリア、アストロサイトからも産生される。

***2 ミュラー細胞：**

網膜特異的グリア細胞。網膜の支柱をなすような形で存在し、正常な状態では、伝達物質であるグルタミン酸の代謝など網膜細胞やその機能の維持に関与している。しかし病気では、その異常活性化がみられ、病気を悪化させることが知られている。

***3 CD11b：**

細胞の表面蛋白質。3 型補体受容体としても知られる。腹腔や胸腔のマクロファージに発現し、細胞を同定するためのマーカーとして使用される。

【論文題目】

Tumor Necrosis Factor Mediates Photoreceptor Death in a Rodent Model of Retinal Detachment.

邦訳：「齧歯類モデルにおける網膜剥離での腫瘍壊死因子- α が促進する光受容体の細胞死」

掲載誌名： Investigative Ophthalmology & Visual Science, vol. 52 no. 3 1384-1391.

【参考図】 TNF α 欠損マウスとの比較

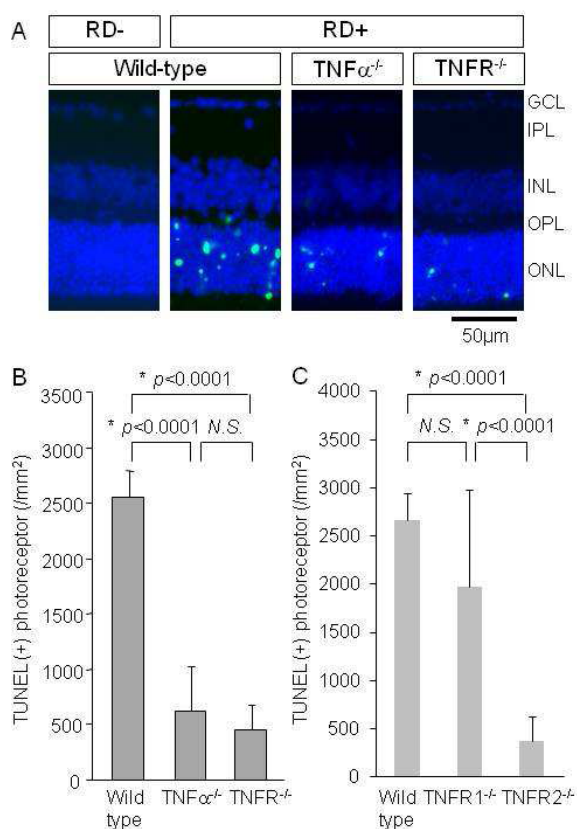


図 A: TUNEL (TdT-mediated dUTP-biotin nick-end labeling)染色した網膜の組織図。左から、野生型、野生型に網膜剥離を起こしたもの、TNF α 欠損マウスに網膜剥離を起こしたもの、TNF 受容体欠損マウスに網膜剥離を起こしたもの。緑色のシグナルが細胞死を起こした視細胞。

*TUNEL 法は、核内で切断された DNA 片の末端を標識することで、細胞死を起こした細胞を可視化する方法として知られる。

図 B: TUNEL 陽性細胞をカウントしたもの。左から、野生型、TNF α 欠損マウス、TNF 受容体欠損マウス。野生株と比較して有意に細胞死が抑制されている。

図 C: TNF 受容体 I, II の欠損マウスにおける、TUNEL 陽性細胞のカウント結果。TNFII 受容体欠損マウスでは有意に細胞死が抑制されている。

(お問い合わせ先)

東北大学大学院医学系研究科視覚先端医療学寄附講座

准教授 中澤 徹 (なかざわ とおる)

Eメール: ntoru@oph.med.tohoku.ac.jp

鬼怒川 次郎 (きぬがわ じろう)

Eメール: jirokinu@oph.med.tohoku.ac.jp

電話番号: 022-717-7294

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号: 022-717-7908

ファックス: 022-717-8187

Eメール: f-nagami@med.tohoku.ac.jp