

[別紙2]

審査結果の要旨

氏名 蕪城 俊克

ヘルペス網膜炎（別名：急性網膜壊死、桐沢型ぶどう膜炎）は、単純ヘルペスウイルス、又は帯状疱疹ウイルスによる網膜炎で、高度の網膜血管炎による血流障害から網膜壊死、網膜剥離を起こし、しばしば高度の視力障害を来す、眼炎症疾患の中でも最も重篤な疾患の一つである。ヘルペス網膜炎の動物モデルであるマウスヘルペス網膜炎モデルは、マウスの片眼（右眼）にヘルペスウイルスを前房内あるいは硝子体内に眼内注射し、約1週間後にウイルスが動眼神経、及び視神経を伝って他眼（左眼）に伝播して発症する網膜炎を観察する動物実験モデルである。

一方、ケモカインは白血球遊走及び活性化能を持つサイトカインの一群で、様々な炎症性疾患で発現が認められ、炎症の成立に重要な働きを持つ事が明らかとなって来ている。

本研究はヘルペス網膜炎におけるケモカインの関与及びその役割を明らかにする事、さらにはケモカインを標的とした網膜炎の新しい治療法の確立を目標として実施したものであり、以下の結果を得た。

1. ヘルペス網膜炎の浸潤白血球の解析

マウスヘルペス網膜炎を発症した非注射眼（左眼）に浸潤する白血球サブセットの割合には時間経過を追って変化が見られ、網膜炎早期には好中球、NK細胞が多く、後期にはT細胞、B細胞、マクロファージが増加した。この結果は、ヘルペスウイルス感染後、まず innate immunity を司る好中球、NK細胞が眼内に浸潤し、数日遅れて acquired immunity を担当するT細胞、B細胞の浸潤が増加する事を意味すると考えられた。

2. ケモカイン mRNA の眼内発現の検討

マウスヘルペス網膜炎における眼内でのケモカイン mRNA 発現を RT-PCR で検討した。ケモカイン mRNA は、網膜炎の発症前には認められず、網膜炎の発症後に認められた。MIP-2, MCP-1, Mig, IP-10 は高度の発現がみられ、MIP-1 α は低レベルの発現が見られた。一方 LARC と TARC は発現がほとんどみられなかった。MIP-2 は好中球を、Mig, IP-10, MIP-1 α はT細胞（特にTh1細胞）を、MCP-1 は単球、マクロファージを主に遊走するケモカインであり、これらの細胞はいずれもヘルペス網膜炎で眼内に浸潤する白血球であった。こ

これらの結果より、網膜炎の発症にケモカインが関与している可能性が考えられた。

3. ヘルペスウイルス網膜炎におけるケモカインの眼内での発現部位の検討

ヘルペスウイルス網膜炎の組織切片に対する抗 MIP-2 抗体、抗 IP-10 抗体を用いた免疫染色の検討から、MIP-2、IP-10 は主に網膜内顆粒層に発現し、一部網膜色素上皮層、視神経節細胞層にも発現する事が確認された。内顆粒層は、双極細胞、Müller 細胞、アマクリン細胞などから構成されており、これらの細胞のいずれかがケモカインを分泌していると考えられた。

4. 抗 MIP-2 抗体のマウスヘルペス網膜炎における治療効果の解析

ヘルペス網膜炎モデルにおける抗 MIP-2 抗体の静脈投与は、左眼への好中球浸潤を抑制し、網膜炎の発症を遅延、抑制したが、眼内のウイルス量には有意な影響を与えなかった。抗 MIP-2 抗体投与によってヘルペス網膜炎で早期に浸潤する主な白血球である好中球の浸潤が抑制された事で、左眼での網膜炎の進展が遅延され、結果的に網膜炎の発症率が抑制されたのではないかと考えられた。

5. ヘルペス網膜炎マウスへの抗 IP-10 抗体投与実験について

ヘルペス網膜炎モデルにおける抗 IP-10 抗体の投与は、コントロール抗体投与に比べ、両眼への T 細胞浸潤を抑制し、両眼の眼内ウイルス量を増加させた。さらに、左眼の網膜炎の発症は抗 IP-10 抗体投与により早まり、累積発症率は有意に増加した。また、Th1 遊走性の 3 つのケモカイン (IP-10, Mig, MIP-1 α) の眼内発現を定量的 RT-PCR で検討した結果、IP-10 は Mig, MIP-1 α よりも早期から眼内に発現する事が確認された。この事から IP-10 はマウスヘルペス網膜炎において Mig, MIP-1 α よりも主要なケモカインとして眼内への Th1 細胞の遊走に関与していると推測された。

以上、本論文はヘルペス網膜炎におけるケモカイン発現と MIP-2、IP-10 の役割について明らかにした。本研究は、ヘルペス網膜炎の発症におけるケモカインの関与と言う新しい視点を提供するとともに、ヘルペス網膜炎も含めた様々な眼炎症性疾患に対するケモカインを標的とした新しい治療の可能性を示唆するもので、眼炎症の研究において重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものとする。