

学位論文抄録

マウス実験的脈絡膜新生血管におけるN-アセチル-システインの効果
(Effect of N-Acetyl-Cysteine in mouse model
of Choroidal Neovascularization)

原 竜平

熊本大学大学院医学教育部
博士課程臨床医科学専攻視機能病態学

指導教員

谷原 秀信 教授
熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻視機能病態学

学位論文抄録

[目的] 現在、脈絡膜新生血管(CNV)に起因する加齢黄斑変性症(AMD)による中途失明者の増加が問題となっている。AMD の治療として光線力学療法や抗 VEGF 抗体の硝子体内注入などの知慮が行なわれているが、治療効果としては十分ではない。CNV には酸化ストレスや補体系の関与、炎症反応が病態に関与する。我々の研究室では、抗酸化物質 Thioredoxin や抗酸化作用を有する Pitavastatin による CNV 抑制効果、酸化 LDL スカベンジャー受容体の CNV 形成への関与の検討により、CNV 形成へ酸化ストレスが関与する事を報告してきた。今回、細胞／組織内でチオールを増加させ酸化ストレスから組織保護に働く作用のある N-Acetyl-cysteine(NAC)を用い、CNV の抑制効果とその作用機序の解明を目的とした。

[方法] C57BL/6 マウスを用いてレーザー網膜光凝固(PC)にて実験的 CNV モデルマウスを製作した。モデルマウスには NAC または vehicle を一日一回腹腔内投与した。酸化ストレスバイオマーカー; 4-HNE を用い、酸化ストレスの発現経過を確認した。また、核内への NF- κ B の取り込みを確認した。更に CNV に深く関与する VEGF の発現、好中球／マクロファージの CNV 周囲への浸潤を確認した。Vehicle 群と CNV サイズを比較し、NAC による CNV 抑制効果を比較した。

[結果] 4-HNE が PC1-3 時間後に上昇し、NAC により酸化ストレスが抑制された。また、NAC 投与群は核内への NF- κ B の取り込みを抑制された。NAC にて好中球／マクロファージ浸潤に関与するサイトカイン (CXCL-1, MCP-1) や VEGF、VEGFR-1 が抑制された。NAC 投与群では PC 後 3 日後の好中球／マクロファージの浸潤が抑制される事を免疫染色法にて確認した。PC7 日後において NAC 投与群では CNV の抑制が認められた($p=0.027$)。

[考察] 酸化ストレスがかかると、細胞内で活性酸素種が発生し、細胞内の NF- κ B が I κ B より外れ、核内に移行し転写を活性化させる。これにより IL-1,2,6,8, MCP-1 等のサイトカインや ICAM-1 等の接着因子、VEGF 濃度が上昇し血管新生をきたす。NAC は細胞内で還元型グルタチオンに代謝され、細胞内の還元型グルタチオン濃度を上昇させる事により、NF- κ B の活性化を抑制すると考えられる。そのため NAC 投与によりサイトカインの分泌を抑制し、VEGF 濃度を低下させた事により CNV 形成が抑制されたと考えられる。

[結論] N-Acetyl-cysteine 投与により、酸化ストレスを介した NF- κ B の核内移行が抑制され、マウスにおける実験的脈絡膜新生血管の発生を抑制する事が出来た。