

論文内容の要旨

| | |
|--|-------|
| 氏名 | 西山 武孝 |
| Alteration in melanin content in retinal pigment epithelial cells upon Hydroquinone exposure (和訳) ハイドロキノン曝露による網膜色素上皮細胞のメラニン含量の変化 | |

論文内容の要旨

【目的】

滲出型加齢黄斑変性（nAMD）は高齢者において視力障害を引き起こし成人失明原因の大きな割合を占める重要な疾患である。網膜色素上皮（RPE）の異常な色素沈着や色素失脱は nAMD の前駆病変として知られているが、異常な色素沈着や色素失脱の原因は未だ不明である。本研究では RPE の異常な色素沈着や色素失脱の原因を探るため、人工多能性幹細胞（iPS）由来 RPE 培養細胞および培養 ARPE-19 細胞を用いて、喫煙に含まれるハイドロキノン（HQ）がメラニン産生に及ぼす影響を評価した。

【方法】

iPS-RPE ならびに ARPE-19 細胞を培養し、HQ を 24 時間または 1 週間培養液に添加し、WST-8 アッセイを行い生存細胞数の評価を行った。その結果より生存細胞数に変化のない HQ の濃度（2 μ M）下でのメラニン産生関連遺伝子の mRNA を Real-time PCR 法で、メラニン量は ELISA 法を用いて測定した。また、iPS-RPE 細胞に HQ を 24 時間添加し、その細胞浮遊懸濁液を作成して吸光度の変化について検討した。さらに培養液に 1 週間 HQ（2 μ M）を添加した iPS-RPE 細胞に青色光（455 nm）を 24 時間照射し、培養液中に放出された血管内皮増殖因子（VEGF-A）の発現を ELISA 法で測定した。

【結果】

HQ（2 μ M）24 時間添加で、ARPE-19 細胞ではメラニン産生関連遺伝子発現量が低下していた。iPS-RPE 細胞でもメラニン産生関連遺伝子の発現が低下し、メラニン量も有意に減少していた。iPS-RPE 細胞浮遊懸濁液における吸光度を測定すると、青色波長を中心に吸光度が低下していた。一方、iPS-RPE 培養液中に 1 週間 HQ（2 μ M）を添加した群では、メラニン発現量が有意に増加し、メラニン産生カスケードの受容体にあたる MC1R の mRNA 発現量も増加していた。1 週間 HQ（2 μ M）を添加した iPS-RPE 細胞に青色光を照射したところ、コントロール群と比較して、培養液中に VEGF-A が有意に多く認められた。

【考按】

HQ の曝露期間によって、iPS-RPE 細胞からのメラニン産生が変化することが示された。今回の研究は *in vitro* であり *in vivo* での更なる検討は今後の課題ではあるが、生体内においては、加齢による血流障害が組織内での HQ 濃度の不均一化を引き起こし、色素ムラに繋がっている可能性が考えられた。

【結論】

HQ によるメラニン産生量の変化が RPE の不均一な色素沈着の原因であり、この変化が nAMD を引き起こす可能性がある。