

## 審査論文要旨（日本文）

論文提出者氏名： 成松 明知

### 審査論文

題 名 : Corneal lymphangiogenesis ameliorates corneal inflammation and edema in late stage of bacterial keratitis

(角膜リンパ管新生は感染性角膜炎の後期における角膜の炎症および浮腫を改善する)

著 者 : Akitomo Narimatsu, Takaaki Hattori, Naohito Koike, Kazuki Tajima, Hayate Nakagawa, Naoyuki Yamakawa, Yoshihiko Usui, Shigeto Kumakura, Tetsuya Matsumoto, Hiroshi Goto

掲載誌 : Scientific Reports (in press, 2019)

(審査論文要旨：日本語論文の場合 1,000 字以内・英語論文の場合 500 words)

### 【背景と目的】

リンパ管は角膜の免疫機構に重要な役割を果たしていることが知られているが、細菌感染とリンパ管新生に関する詳細な報告はない。マウス角膜緑膿菌感染モデルを用いてリンパ管新生の機序と、その意義について解析したので報告する。

### 【対象および方法】

C57BL/6 マウスに PAO-1 株 (対照は PBS) を点眼し、感染性角膜炎モデルを作成した。感染 2、7、14 日後に角膜の血管 (CD31) およびリンパ管 (LYVE-1) 新生について免疫染色で評価した。また、real-time PCR で感染 2、9 日後の VEGF を測定した。次にマクロファージ (MΦ) とリンパ管の関与を、MΦ を除去することが可能であるクロドロン酸リポソームを投与して検討した。即ち、感染群 (感染のみ)、感染早期 MΦ 除去群 (感染-2、2、6 日後に MΦ 除去)、感染後期 MΦ 除去群 (感染 4、8、12 日後に MΦ 除去) の 3 群で、感染 14 日後のリンパ管新生および MΦ (CD11b, F4/80) の浸潤を免疫染色で評価した。また、感染群と後期 MΦ 除去群の感染 2、7、14 日後における臨床スコア、角膜浮腫、角膜内の生菌数を評価した。臨床スコアおよび角膜内生菌数の測定は既報に従って、角膜浮腫は前眼部光断層干渉計で中心角膜厚を測定することにより評価した。

### 【結果】

対照群と比較して、感染群では 7、14 日後に血管が有意に進展していたのに対し、リンパ管は 14 日後のみで有意に進展していた。すなわち、リンパ管新生は感染の後期に血管新生より遅れて生じることが判明した。また、リンパ管新生に伴い、VEGF-C と VEGFR-3 は感染早期 (2 日後) と比較して後期 (9 日後) に有意に上昇した。MΦ 除去の検討では、感染群と比較して後期 MΦ 除去群のみが感染 14 日後のリンパ管が有意に抑制された。すなわち、感染後期の MΦ がリンパ管新生に関与していることが推察された。臨床スコアと角膜浮腫は、感染 7 日後では感染群と後期 MΦ 除去群の間に有意差はなかったが、感染 14 日後では感染群と比較して後期 MΦ 除去群が有意に悪化した。角膜内の生菌数は感染 7、14 日後ともに有意差はなかった。

### 【結論・考察】

細菌性角膜炎では感染後期の MΦ がリンパ管新生に重要である。進展した角膜リンパ管は炎症および浮腫の消退に関与している可能性がある。