



Title	難治性眼疾患における病態解明と新規治療法の開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	長谷, 敬太郎
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14087号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/77924
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2553
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Keitaro_Hase_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 長谷 敬太郎

主査 教授 西浦 博
審査担当者 副査 教授 今野 哲
副査 教授 豊嶋 崇徳
副査 教授 橋野 聡

学位論文題名

難治性眼疾患における病態解明と新規治療法の開発

(Elucidation of pathogenesis and development of novel treatments for refractory eye diseases)

本研究は、糖尿病網膜症とぶどう膜炎という難治性眼疾患に対して、新たな分子を標的とした病態解明や新たな治療法の開発を目的に行ったものである。第1章では糖尿病に伴う腎機能障害、慢性炎症、高血糖が全身の可溶性（プロ）レニン受容体濃度を上昇させ、組織レニン・アンジオテンシン系を活性化し、増殖糖尿病網膜症における網膜新生血管の発生に関わっていることを明らかにした。第2章では、マクロファージ様 iPS 細胞由来免疫抑制細胞（iPS-SCs）が、ぶどう膜炎モデルマウスの炎症を軽症化することを明らかにし、新たなぶどう膜炎治療の可能性を示した。

学位論文内容の口頭発表後、副査の橋野聡教授から、増殖糖尿病網膜症の患者に対する対照群として、健常人ではなく非糖尿病の特発性黄斑疾患の患者を用いて比較しているが、対照群として適切であったか、という質問があった。申請者は、本研究では術前採血を用いており、眼科的疾患がない患者の採血を行うことがないため、非糖尿病の特発性黄斑疾患の術前患者で代用したと回答した。また、（プロ）レニン受容体の数値を糖尿病網膜症の病期の進行に応じてどのように変化するか経過を見たことはあるか、という質問があった。申請者は、増殖糖尿病網膜症になるまで手術を行うことはないため、経過を追うことはできなかったと回答した。さらに、iPS-SCs の寿命について検討したことはあるか、という質問があった。申請者は寿命に関しては検討しておらず、今後の検討課題とさせて頂きたいと回答した。次に、副査の今野哲教授から、ぶどう膜炎を生じる疾患は、サルコイドーシスやベーチェット病など多数の疾患があるか、今回のぶどう膜炎モデルはどの疾患を対象としているのか、という質問があった。申請者は、特異的な疾患に対するぶどう膜炎モデルは今のところ存在せず、ぶどう膜炎全般のモデルであると回答した。また、iPS-SCs の投与時期が免疫の1日前と6日後になっており、ぶどう膜炎の発症前に投与していることになり、ぶどう膜炎を発症後に iPS-SCs を投与した方が良いのではないかと、という質問があった。申請者は、ぶどう膜炎発症後に投与したこともあり、臨床スコアでは有意に抑制したが、組織スコアでは有意差がつかなかったため、今回は示さなかったと回答した。次に、副査の豊嶋

崇徳教授より、発表のスライドでは有意確率の P 値が書いてあるが、学位論文には記載されていないため、P 値を記載するよう指摘があった。また、患者の検体数が多ければ有意差がつく可能性もあり、学位論文の考察では **limitation** があったということを追記するよう提案があった。最後に、主査の西浦博教授から第 1 章の結論で 2 つの分子の関係性を表す際に使用されている因果関係と相関関係とはどういう意味か、という質問があった。申請者は、2 つの分子の間に有意な相関がある場合に相関関係があるとし、さらに *in vitro* における細胞を使った実験で、ある分子で刺激した際にもう一方の分子の細胞内遺伝子発現が上昇した場合に、因果関係がありとしたと回答した。また、学位論文にはガレクチン-1 の研究課題についても記載されているが、今回の発表にはなかったため、ガレクチン-1 の研究についてどのような研究であるかという質問があった。申請者は、ガレクチン-1 も血管新生因子であり、(プロ) レニン受容体と同様に増殖糖尿病網膜症患者では、非糖尿病患者よりも血漿ガレクチン-1 濃度が有意に高値であり、いくつかの炎症関連分子とガレクチン-1 との間に有意な相関が認められたという内容であると回答した。

この論文は、現存の治療法では依然として失明率の高い難治性眼疾患に対して、バイオマーカーともなり得る新たな分子の病態への関与を明らかにしたことや、副作用の少ない新たな免疫療法の可能性を示したことにおいて高く評価され、今後の難治性眼疾患に対する新たな治療法として臨床応用されることが期待される。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。