



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Novel Pharmacological Target for the Treatment of Ocular Neovascular Diseases [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	木下, 哲志
Description	配架番号 : 2145
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11663号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59074
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Satoshi_Kinoshita_review.pdf, 審査の要旨



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 木下 哲志

	主査	教授	村上 正晃
審査担当者	副査	教授	野口 昌幸
	副査	教授	清水 宏
	副査	教授	石田 晋

学 位 論 文 題 名

Novel Pharmacological Target for the Treatment of Ocular Neovascular Diseases
(眼内血管新生性疾患に対する新規治療の探索)

視覚は、私たちが生活する上で非常に大切なものである。しかし、加齢に伴って中途失明する割合が増加する。加齢黄斑変性(AMD)は、先進国での中途失明の主な原因であり、主として網膜中央部の黄斑部に炎症性の脈絡膜血管新生が生じ病態が進行する。現在、AMDの治療には抗 VEGF 抗体の複数回の眼内注射が用いられて非常に良い成績が得られている。しかし、一定の頻度で生じる感染性眼内炎、脳梗塞の増加などの脳血管イベントが合併症として問題となっている。本研究では、疾患モデルを用いて AMD を含む眼内血管新生性疾患の新規補助療法の 1 つとして大豆などに含まれるイソフラボンの一種ゲニステイン投与の可能性を検討した。C56BL/6 マウスを用いて、AMD モデル、レーザー誘導の脈絡膜血管新生(CNV)モデルを用いて、その病態形成をマウス試料にゲニステインを混入する群とコントロール群とで比較し、その病態形成を誘導する分子機構を解析した。その結果、ゲニステイン投与にて CNV 形成が有意に抑制され、病変部での血管新生に関連すると考えられている Ets1 転写因子、CCL2 ケモカイン、ICAM1 接着分子、MMP9 プロテアーゼの発現、さらに、マクロファージの浸潤のすべてが抑制された。これらの結果と先行研究の結果から、ゲニステインは、主に Ets1 転写因子の発現を抑制して前述の炎症誘導に関与する分子群の発現を負に制御して CNV 形成を抑制していることが示唆された。

審査にあたり、副査の清水教授より、中心窩の細胞の層構造が少ない理由、病態形成がこの部位から生じる理由についての質問があった。申請者は視神経がそこに多く、視覚認識を鋭敏にしているために層構造が少ない可能性、光刺激が酸化ストレスを誘導してこの部位から病態が形成される可能性を返答した。また、同教授から基礎論文の実験に用いたマウスの匹数について質問があった。申請者は基礎論文の図を示して実験に用いたマウスの匹数を説明した。さらに、同教授からゲニステインの投与量とヒトへの換算量について質問があった。申請者は今回の投与量は農林水産省の指針で決められていた副作用がない投与量 1 点を用いていたこと、ヒトに換算するとゲニステイン単体で 8 g/日であることを説明した。また、同教授からこの量のゲニステインは直接飲用しても副作用などの問題は生じないか否かについて質問があった。申請者は少なくともマウスでは直接の飲用でも問題はないので、ヒトでも可能である可能性があるとの返答をした。

副査の野口教授より、先行研究ですでに示されている AMD の発症率へ喫煙と加齢が相関する理由についての質問があった。申請者は喫煙と加齢にて酸化ストレスが上昇すること、さらに、それに伴う ROS 発現を介する細胞代謝物の増加が眼内に慢性炎症を誘導する可能性を返答した。また、Ets1 の結合ドメインが今回病巣部で発現上昇していた CCL2 ケモカイン、ICAM1 接着分子、MMP9 プロテアーゼのプロモーター領域に存在しているかについて質問があった。申請者は、CCL2 ケモカインのプロモーターには Ets1 結合配列は存在するが、MMP9 プロテアーゼのプロモーターには存在しないことを返答した。

副査の石田教授より、申請者の清水教授の 1 つ目の質問への返答に対するコメントとして、より詳細な中心窩の役割、その進化論的解釈があった。また、補助療法としてゲニステインを用いる場合、他の療法との併用の利点の可能性についての質問があった。申請者はゲニステインと抗酸化剤との併用やゲニステインと抗 VEGF 抗体との併用の利点の可能性を返答した。さらに、同教授より具体的にフードファクター同士の抗酸化剤ルテインとゲニステインの併用について質問があった。申請者はルテインとゲニステインの併用は非常に有望な AMD の治療法でありうるとの返答があった。

主査の村上教授より、ゲニステインは具体的にどのように炎症を抑制するかについて質問があった。申請者はゲニステインの既知の 3 つの抗炎症機能（炎症抑制、増殖因子産生抑制、チロシンキナーゼ活性化抑制など）を説明して、特にチロシンキナーゼ阻害活性が関連する可能性を返答した。また、同教授からゲニステインのチロシンキナーゼ抑制の特異性について質問があった。申請者はゲニステインのチロシンキナーゼ抑制には特異性が低い可能性が返答された。さらに、同教授から本疾患モデルに関して NFkB 活性化の関与の質問があった。申請者は先行研究にて NFkB の活性化が本モデルでの病態形成に重要との報告がある点などが返答された。

本研究の基礎論文は *Journal of Nutritional Biochemistry* 誌に掲載されている。また、本研究の成果は AMD を含む眼内血管新生性疾患の安全な治療法に必要な新規補助療法の開発の一助となる可能性が高く非常に重要であり、今後、ゲニステインのヒトへの投与を含めた予備検討を行えば、眼内血管新生性疾患の新しい治療法を開発できる可能性を示したものと考えられる。

審査員一同は、上記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）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。