HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	糖尿病網膜症におけるN型糖鎖プロファイルの変化［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	稲福, 沙織
Description	配架番号：2184
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11954号
Issue Date	2015-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59965
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Saori_Inafuku_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　　稲福　沙織

主査　　教授　佐々木　秀直
審査担当者　副査　　教授　石田　晋
副査　　教授　村上　正晃
副査　　教授　神谷　温之

学 位 論 文 題 名

糖尿病網膜症における N型糖鎖プロファイルの変化
(Alteration of *N*-glycan Profiles in Diabetic Retinopathy)

申請者は、本研究において糖尿病網膜症患者の硝子体中 N型糖鎖を解析し、そのプロファイル変化を明らかにするとともに糖鎖変化の病態メカニズムへの関与を検討した。

糖尿病網膜症は現在も我が国における主要な中途失明原因であり、既存治療法による視力予後は良好とは言い難い。そのため、新たな治療法の開発や予防的介入につながる新規標的分子の探索は非常に重要である。近年、N 型糖鎖はその構造変化が蛋白機能に影響を与えることや各種全身疾患においてそのプロファイルが変化することが報告されている。そこで、申請者は糖尿病網膜症の眼内においてどのような N型糖鎖の変化が生じるかを検討した。硝子体中の N型糖鎖プロファイルに関する報告はこれまでにないため、申請者は最初に非糖尿病群(黄斑円孔群・黄斑上膜群)の血漿中および硝子体中の N 型糖鎖について解析した。硝子体中の総 N 型糖鎖量は血漿中の 1/5 であったが、両疾患群間および男女間で総量およびプロファイルに差はなかった。続いて、糖尿病網膜症群における血漿および硝子体中の N型糖鎖について前述の非糖尿病群を対照群として比較検討した。硝子体中では糖尿病網膜症群で総 N型糖鎖量およびシアル酸含有 N型糖鎖量が有意に増加していた。また、硝子体中プロファイルを比較するとハイマンノース型 N型糖鎖は変化しなかったが、シアル酸含有 N型糖鎖の多くは糖尿病網膜症群で増加していた。また、ヒト網膜血管内皮細胞(HRMECs)の糖負荷刺激では、シアル酸転移酵素 ST3GAL1 および ST3GAL4 が増加していた。これらの結果から、申請者は糖尿病網膜症患者の眼内においてシアル酸含有 N型糖鎖が増加して、その機序には ST3GAL1 および ST3GAL4 が関与している可能性があると結論付けた。

質疑応答では主査と副査から以下のような質問があり、申請者はおおむね適切に回答した。

1. 今後どのような疾患の糖鎖を解析しようと考えているか

黄斑浮腫を伴う単純糖尿病網膜症や前増殖糖尿病網膜症など増殖糖尿病網膜症まで進行していない糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症、増殖硝子体網膜症などについて解析をしようと考えている。

2. HbA1c とN型糖鎖の変化については検討したか

本研究で検討した糖尿病網膜症群を、糖尿病の一般的な治療目標である HbA1c7.0%未満と 7.0%以上の２群に分けて硝子体中総 *N*型糖鎖量およびシアル酸含有 *N*型糖鎖量について比較検討したが、いずれも有意差はなかった。この理由として、術前の血糖コントロールにより HbA1c が狭い範囲に集中していたことが原因と考えられる。

3. 年齢による糖鎖の変化はあるか

血漿では女性の閉経前後で糖鎖のプロファイルが変化することが報告されている。硝子体に関しての報告はまだないが、今回の検討では非糖尿病群と糖尿病網膜症群で平均年齢の有意差はなかった。

4. 血管内皮細胞において産生されたシアル酸転移酵素は血漿中の糖鎖に影響するのではないか

血漿中にも作用すると考えられる。しかし、増殖糖尿病網膜症では異常な新生血管が網膜上に存在しており、硝子体内に存在する蛋白や糖鎖合成にも関与していると考えられる。そのため、硝子体中の糖鎖変化を検討するために HRMECs を使用したことは妥当と考えている。

5. 具体的に、今後どのような実験を検討しているか

リバースグライコブロッティング法という手法によって糖鎖が結合していた親蛋白を同定することができるとされている。本手法を用いて、まずは VEGF について解析しようと考えている。また、シアル酸分解酵素の測定によりシアル酸分解抑制の有無について検討する。

本論文は国際英文誌 *Investigative Ophthalmology & Visual Science*、*Current Eye Research*, および *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* に既に原著論文として掲載され、今後の糖尿病網膜症の病態解明につながることが期待される。

審査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）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。