



Title	増殖組織形成を伴う視力予後不良疾患の病理学的検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	董, 陽子
Description	配架番号 : 2252
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12354号
Issue Date	2016-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62561
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yoko_Dong_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 董 陽子

審査担当者	主査	教授	松野 吉宏
	副査	教授	神谷 温之
	副査	教授	石田 晋
	副査	教授	久住 一郎

学 位 論 文 題 名

増殖組織形成を伴う視力予後不良疾患の病理学的検討
(Pathological analysis on vision threatening diseases
complicated by proliferative tissue formation)

本研究で、申請者は増殖組織形成を病態基盤とする代表的な疾患、増殖糖尿病網膜症および特発性黄斑上膜について臨床検体を用いて検討した。

まず、申請者は増殖糖尿病網膜症におけるアクロレインおよびアクロレイン結合タンパクである $N\epsilon$ -(3-formyl-3,4-dehydropiperidino) lysine adduct (FDP-Lys)の関与について検討した。その結果、FDP-Lys は増殖糖尿病網膜症の線維血管組織におけるグリア細胞および血管内皮細胞と周皮細胞に局在し、FDP-Lys 陽性血管を有する線維血管組織では血管密度が高値であった。また、アクロレイン刺激によって培養ヒト網膜血管内皮細胞の生細胞率、細胞増殖能および heme oxygenase-1 遺伝子発現が増加した。これらの結果は、増殖糖尿病網膜症においてアクロレインや FDP-Lys が関与する病態機序があることを示唆していた。次に、特発性黄斑上膜の病態進展における receptor-associated prorenin system (RAPS) の関与について検討した。特発性黄斑上膜組織における RAPS コンポーネントおよび線維化関連分子である fibroblast growth factor 2 (FGF2)、glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)、nerve growth factor (NGF)、transforming growth factor- β 1 (TGFB1)の遺伝子およびタンパクの発現を確認した。また、培養ヒト Müller 細胞を用いた検討で、prorenin/(pro)renin receptor の経路を介して FGF2 の遺伝子発現が増加し、angiotensin II/ angiotensin II receptor 1 の経路を介して GDNF、NGF、TGFB1 の遺伝子発現が増加することを確認した。これらの結果は、特発性黄斑上膜の病態機序に RAPS コンポーネントおよび線維化関連分子が関与することを示唆していた。

審査にあたり、まず副査の神谷教授より、特発性黄斑上膜における Müller 細胞による線維組織形成のメカニズムについて質問があり、申請者は Müller 細胞が線維化関連分子の刺激を受け形質転換し、線維組織を形成するにいたると考えられている旨を回答した。またアクロレイン産生を増減できる薬物の有無について質問があり、申請者は現在のところアクロレインの代謝阻害剤は開発されているが、産生を制御できる薬剤は開発されていないと回答した。次に副査の久住教授より、糖尿病罹病期間とアクロレインの作用との関係に

ついて質問があった。これに対し、申請者は今回の検討では相関は見られなかったが、現在糖尿病マウスモデルを用いて検討中であると回答した。また、培養細胞を用いたアクロレイン刺激実験についてアクロレイン $50 \mu\text{M}$ 以上で検討されていないが、さらに濃度依存的に変化するか否か質問があり、今回は報告していないが実験は行っており、これ以上の高濃度では細胞が死滅したと回答した。さらに、他臓器疾患に比べて眼疾患では特異的に増殖性病変が生じやすいのか質問があり、申請者は、眼球は増殖性変化により生じる障害に鋭敏な臓器と考えている旨回答した。これらの増殖性疾患における共通の機序について質問があり、申請者は今回の検討では全てを説明できる共通の機序の検索は出来なかったと回答した。続いて主査の松野教授から、糖尿病を原因とする他臓器の増殖性疾患とアクロレインの関係について質問があり、他臓器での組織学的検討は現在のところ報告されていないと回答した。また、同じ糖尿病性網膜症であってもアクロレインの局在の有無により臨床所見の違いや視力予後への影響はあったのか質問があった。これに対し、申請者は今回の検討では臨床所見の違いを見つけることはできなかったが、視力予後については今後検討したいと回答した。さらに、アクロレイン刺激実験の普遍性について質問があり、現在様々な細胞を用いて確認中であると回答した。また薬剤開発について質問があり、申請者は、現在 RAPS の経路に関しては siRNA などの薬物加療を検討中である旨を回答した。最後に副査の石田教授より薬物治療開始時期および投与経路について質問があり、申請者は疾患によって治療開始時期を見極める必要性があり、副作用が少なく後眼部へ浸透する新たな投与経路の開発が必要であると回答した。

本論文の一部はすでに国際英文誌に原著論文として記載され、今後の眼科領域の増殖性疾患の病態解明や治療開発につながることを期待される。

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十分な資格を有するものと判定した。