



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	マウスの眼球硝子体血管の特殊性に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	岸本, 亜由子
Description	配架番号 : 2424
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13289号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71882
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ayuko_Kishimoto_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 岸本亜由子

審査担当者	主査	教授	佐々木 秀直
	副査	教授	田中 真樹
	副査	教授	田中 伸哉
	副査	教授	神谷 温之

学 位 論 文 題 名

マウスの眼球硝子体血管の特殊性に関する研究

(Studies on characteristics of hyaloid vasculature in the eyes of murine neonates)

申請者は、眼の発達段階で退縮する硝子体血管系に注目し、血管退縮の分子メカニズムを検討した。最初に、この特殊な血管系に発現する栄養素輸送体 glucose transporter 1 (GLUT1) と monocarboxylate transporter 1 (MCT1) について脳と比較した。マウス新生子では脳と網膜の血管内皮は主たる栄養源として乳酸やケトン体を取り込む MCT1 を強く発現するが、離乳後には GLUT1 の発現が強くなる。ところが、新生子の硝子体血管内皮は生下時より GLUT1 の免疫活性を示した点で大きな違いを見いだした。硝子体血管退縮の過程を組織化学的手法で検討したところ、退縮する硝子体血管系の血管内には GAL3 陽性好中球がうっ滞し、血管内皮の厚い細胞外マトリックスは紙縊り状に変性していることを示した。GAL3 ノックアウトマウスと野生型を比較したところ、硝子体血管の退縮がノックアウトマウスで抑制されることを明らかにした。

審査にあたり、まず副査の田中真樹教授より①硝子体血管系に興味をもった理由、②離乳と栄養素輸送体発現の変化および硝子体血管系の退縮の時期と因果性、③胎子期における栄養素輸送体の発現様式、④生後離乳と共に全身の栄養素輸送体も変化するのか、⑤ひげ根状の突起の機能について質問があった。申請者は、①退縮は硝子体血管系のみに見られ、他器官の血管系では類似の現象がないことから興味をもったこと、②硝子体血管系特有の所見が得られたことから組織化学的特徴へと研究を展開したが、栄養素輸送体の変化と血管退縮には因果性がないと考えられること、③他の器官については研究していないが、脳血管内皮は胎子期から MCT1 を発現していること、④赤血球は新生子期に MCT1 を、成体では GLUT1 を発現するので、少なくとも血液系については MCT1→GLUT1 の発現転換と離乳との関係はあるかもしれないこと、⑤MCT1 を効率よく授受するための突起である可能性があるなどと回答した。副査の田中伸哉教授より GLUT1 と MCT1 のノックアウトマウスで硝子体血管の異常が生じるのか、妊娠マウスを高乳酸・高血糖状態にした場合に新生子マウス硝子体血管の異常が生じるのか、硝子体血管退縮の分子メカニズムについて TUNEL 染色などによりアポトーシスを確認したか、マウス硝子体血管の退縮異常は具体的にヒト疾患においてモデルとなるのか、などについて質問があった。申請者は脳や目の血管で他の MCT・GLUT ファミリーの発現を調べたことはなく、ノックアウトマウスも用いたことがないことを述べた。成体マウスにケトン食を与えたが、脳の栄養素輸送体の発現に顕著な差異は見

られなかったと回答した。副査の神谷温之教授から、周皮細胞の活性化における NG2 の役割、GAL3 陽性好中球が硝子体血管にトラップされる機序、GAL3 陽性細胞を好中球と同定しているが共存する赤血球と同サイズに見える理由、還流固定標本でも GAL3 陽性細胞の鬱滞は認められるのか、質問があった。NG2 は活性化型周皮細胞のマーカーとして広く用いられるが、その生理作用については不明であると回答した。GAL3 陽性好中球が硝子体血管にトラップされる機序について、細胞種特異性があることから、特異的な分子相互作用によると考えられると回答した。GAL3 陽性好中球と赤血球が同サイズに見える説明として、申請者は特殊な好中球だと考えていると回答した。浸漬固定法と還流固定法の比較については、申請者は新生子マウスが小さすぎて物理的に還流固定法が使えず、比較できていないと回答した。主査の佐々木秀直教授より、分厚い基底膜が紙縊り状になった血管は退行中と考えてよいのか、GAL3 を発現しているのは硝子体血管の好中球に限るのか、全ての好中球に発現しているのかとの質問を受けた。申請者は紙縊り状の血管は退行中で血流はないと考えていること、全ての好中球が GAL3 を発現しているという報告があると回答した。

この論文は、硝子体血管系の特殊性を解明した点で高く評価され、今後の血管生物学の研究に貢献す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十分な資格を有するものと判定した。