



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	A novel insight into the pathogenesis of refractory sight-threatening ocular diseases [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	呉, 迪
Description	配架番号 : 2577
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14262号
Issue Date	2020-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/79441
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Wu_Di_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 呉 迪

主査	教授	神谷	温之
審査担当者	副査	教授	渡邊 雅彦
	副査	教授	佐邊 壽孝
	副査	教授	森本 裕二

学 位 論 文 題 名

A novel insight into the pathogenesis of refractory sight-threatening ocular diseases
(難治性眼疾患に対する新たな病態形成機序の解明)

失明にいたる可能性があるいわゆる難治性眼疾患の病態を分子レベルで理解し、未知の病態形成機序を解明することは、新規治療法の開発にもつながる重要課題である。本論文審査では、難治性眼疾患の分子メカニズムを理解するために申請者らが行った三編の研究のうち、加齢黄斑変性における脈絡膜血管新生における galectin-1 の役割に関する研究と、糖尿病性網膜症における Müller 細胞での spermine や spermine oxidase (SMOX) の役割に関する二編の研究が報告された。前者の研究では、加齢黄斑変性のモデルであるレーザー障害による脈絡膜血管新生は galectin-1 発現を誘導し、galectin-1 ノックアウトマウスではレーザー障害による血管新生が抑制されることから、加齢黄斑変性の病態形成には galectin-1 が重要な役割を果たす可能性を示した。また後者の研究では、糖尿病性網膜症による虚血状態はグリア細胞である Müller 細胞で spermine 代謝に関わる SMOX の発現誘導を伴い、代謝産物である過酸化水素の産生を亢進することから、糖尿病性網膜症の病態に spermine 代謝が関与すると結論づけた。これらの研究はいずれも、難治性眼疾患の病態を解明し新規治療戦略の提唱に至る点で、臨床的に意義深い研究成果と考えられた。

まず副査の渡邊教授から、galectin-1 は neuropilin-1 と糖鎖依存的に結合するが、なぜ VEGFR2 を介する経路が主な作用と考えられるかについて質問があった。申請者は、先行研究で galectin-1 による VEGFR2 のリン酸化が示されていることに加えて、本研究で galectin-1 とリン酸化 VEGFR2 が共局在することを示したことから、脈絡膜血管新生には VEGFR2 が主経路を担うと考えたと回答した。続いて、spermine や SMOX の生理的な作用について質問があった。申請者は spermine や SMOX は正常組織にも広く分布し細胞増殖や分化を調節する作用を有していると回答した。さらに、SMOX が Müller 細胞の細胞質だけでなく核に局在する意義について質問があった。申請者は、糖尿病性網膜症患者の Müller 細胞の核に局在することから、転写レベルでの調節に関与する可能性があるとして回答した。次に、副査の佐邊教授より、galectin-1 に着目した理由について質問があった。申請者は、もう一つの難治性眼疾患である糖尿病性網膜症における血管新生に galectin-1 と VEGFR2 の相互作用が関与することを示した先行研究に基づいて、加齢黄斑変性の血管新生に至る分子機序に galectin-1 が関与する可能性について研究を行った

と説明した。さらに、galectin-1 抑制に基づく治療法のデザインについて質問があり、現行の抗 VEGF 抗体の硝子体内注入法に倣って硝子体内投与する方法が有効と考えたと回答した。また、現行の抗 VEGF 療法に対して、新規に galectin-1 を標的とした治療法創出を目指す意義について質問があり、抗 VEGF 療法は有効な治療法ではあるが、十分な効果が得られない症例もあり、新規治療法の開発は重要であると回答した。さらに副査の森本教授より、加齢黄斑変性の治療に用いられるレーザーと、今回の実験で用いたマウス脈絡膜血管新生モデルの作出に用いたレーザーの違いについて質問があった。申請者はレーザー出力強度の違いが両者の効果の違いを説明できると回答した。また、糖尿病性網膜症が低酸素状態をもたらす理由について質問があり、毛細血管の病変と閉塞が低還流をきたし低酸素状態をもたらすと説明した。最後に主査の神谷教授より培養ミューラー細胞の低酸素暴露の条件として 1%酸素を用いた理由について質問があった。先行研究と直接比較するために同一の実験条件で検討を行ったと回答した。

本論文は、難治性眼疾患に対するあらたな病態形成機序を解明し、今後の治療法や新規治療戦略の創発に貢献す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）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。