



Title	Spontaneously Diabetic Torii fattyラットにおける糖尿病眼合併症に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	菊地, 香澄
Description	配架番号 : 2686
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14943号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85751
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KIKUCHI_Kasumi_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 菊地 香澄

主査 教授 久住 一郎
審査担当者 副査 教授 神谷 温之
副査 准教授 山崎 美和子

学 位 論 文 題 名

Spontaneously Diabetic Torii fatty ラットにおける糖尿病眼合併症に関する研究 (Diabetic ocular complications in Spontaneously Diabetic Torii fatty rats)

本研究は肥満を伴う2型糖尿病モデル動物である Spontaneously Diabetic Torii (SDT) fatty ラットにおける糖尿病白内障と網膜症に関する検討である。申請者は SDT fatty ラットがヒト糖尿病白内障と類似する皮質白内障と後嚢下白内障を早期から呈し、ポリオール経路代謝や酸化ストレスの亢進というヒトと共通する機序を有することを明らかにした。また、同ラットの網膜毛細血管がヒト糖尿病網膜症の初期病態と類似した毛細血管の拡張やペリサイトの消失といった変化を呈することを明らかにした。さらに、糖尿病網膜症に関与する炎症関連分子が同ラットの網膜でも上昇しているが、主に虚血に至った中～末期の糖尿病網膜症病態の主体となる分子である VEGF-A が上昇していないことから、SDT fatty ラットがヒト糖尿病網膜症の初期変化を反映した動物モデルであると推察した。

審査にあたり、まず副査の神谷教授から、SDT fatty ラットが他の糖尿病動物モデルと比較して早期に白内障を発症する理由についての質問があり、申請者は SDT fatty ラットが他の2型糖尿病モデルラットと比較して早期から著明な高血糖を呈するためと考えられると回答した。また、網膜血管の蛍光免疫染色で ICAM-1 や VCAM-1 が染色されたが、SDT fatty ラットの網膜で白血球は捕捉されたかとの質問があった。申請者は、SDT fatty ラットの血管標本で、毛細血管を囲むような形態をした細胞があり、血管から遊走したマクロファージではないかと推察し、今後追加の蛍光免疫染色などを施行予定であると回答した。さらに白内障の創薬に関する質問があり、申請者は過去に開発されたアルドース還元酵素阻害薬はストレプトゾトシン誘導糖尿病ラットでは有効だったが臨床試験の成績が良くなかったことを挙げ、ヒトとストレプトゾトシン誘導糖尿病ラットの白内障発症機序にはどこかに隔たりがあり、SDT fatty ラットの白内障を更に検討することによって、有効な薬剤が開発できるのではないかと期待していること、また糖尿病白内障の発症にはポリオール経路や酸化ストレス、AGEs の蓄積など多様な経路が関与しており、総合的なアプローチが必要ではないかと考えていると回答した。

次に副査の山崎准教授から、学位論文の要旨の記載内容について、SDT fatty ラットがヒトと同様の病態機序を有することに関して考察を追記したほうがよいという助言や、他の

糖尿病モデルラットとの比較の記載もあった方が望ましいというコメントがあった。また、網膜毛細血管の免疫染色写真の提示方法についての助言があった。さらに、臨床における白内障の混濁形式に関する質問があり、申請者は加齢性白内障では核白内障と皮質白内障の混合型が多く、前嚢下白内障は外傷や先天性白内障が多いと回答した。続けて加齢性白内障と糖尿病白内障では発症機序が異なるのかという質問があり、申請者は、過去に行われた水晶体の検討においてアルドース還元酵素が水晶体の赤道部に分布しており、これが糖尿病患者に皮質白内障が多い原因ではないかと考えていると回答した。

最後に主査の久住教授から、糖尿病患者の網膜が菲薄化するが、糖尿病黄斑浮腫では網膜が肥厚する事に関する質問があり、申請者は、すべての糖尿病網膜症患者が糖尿病黄斑浮腫を発症するわけではなく、糖尿病患者における網膜厚の検討は糖尿病黄斑浮腫を有する患者を除外したものであると回答した。白内障患者全体のうち糖尿病白内障が占める割合について質問があり、申請者は加齢性白内障と糖尿病白内障を厳密に鑑別することができないため正確な割合は不明であるが、糖尿病患者では比較的若年で白内障を発症する傾向があると回答した。また、糖尿病網膜症の創薬に関する質問があり、申請者は同研究室でアンジオポエチン2阻害による眼炎症の軽症化実験を行っており、糖尿病網膜症も同様に炎症病態が関与していることから、アンジオポエチン関連の創薬に興味があると回答した。また学位論文の考察の書式に関する助言があった。

この論文は、2型糖尿病による白内障と網膜症の適切な動物モデルを確立したことにおいて高く評価され、今後の新たな予防法や治療法の開発に役立つことが期待される。

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。