



Title	眼内血管新生性疾患の病態形成における候補分子の探索 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	山本, 拓
Description	配架番号 : 2790
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15472号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/90019">https://hdl.handle.net/2115/90019</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	YAMAMOTO_Taku_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 山本 拓

主査      教授      渡邊 雅彦  
審査担当者 副査      准教授      乗本 裕明  
副査      准教授      矢口 裕章

### 学 位 論 文 題 名

眼内血管新生性疾患の病態形成における候補分子の探索

(Exploration of the candidate molecules for the pathogenesis of ocular neovascular diseases)

本研究では、眼内血管新生性疾患である加齢黄斑変性と増殖糖尿病網膜症の病態解明を目的に、二つの分子を対象として検討を行った。第1章では、網膜色素上皮細胞(RPE)における糖鎖結合タンパクのガレクチン-1が、低酸素に起因する胎盤成長因子(P1GF)の発現誘導とP1GFの自己発現誘導を介した発現変化を介して、滲出型加齢黄斑変性の病態形成を促進することを明らかにした。第2章では、ヒートショックプロテインの一種である $\alpha$ B-クリスタリンが、網膜グリア細胞の一つであるミュラー細胞におけるリン酸化を伴った細胞内濃度維持とアポトーシス抑制作用を介して、増殖糖尿病網膜症の病態悪化に関与することを示した。

審査にあたり、まず副査の乗本准教授から、レーザー誘導脈絡膜新生血管(CNV)モデルマウスにおける検討でHIF-1 $\alpha$ の発現増強が確認できなかった原因について質問があった。申請者は、同モデルマウスにおけるレーザー照射部位が限局されているため、網膜全体をサンプルとした際のHIF-1 $\alpha$ 発現増加が得られなかった可能性を回答した。続いて低酸素以外のP1GF発現誘導メカニズムの有無と、それに伴う低酸素以外によるガレクチン-1誘導の可能性について質問があった。申請者は、P1GF・ガレクチン-1共に低酸素以外でも発現誘導が生じることを回答するとともに、RPEにおけるガレクチン-1発現増加の因子としては今回提示した低酸素が検討されている一方で、他の細胞種や網膜組織全体における検討では種々の炎症性サイトカイン、終末糖化産物などがガレクチン-1発現を誘導する旨を回答した。続いてガレクチン-1のノックアウトマウスにおける表現型の変化とRPEにおける局所的なガレクチン-1発現変化の病態関与について質問があった。申請者は、所属教室から発表した既報に基づいて、ガレクチン-1ノックアウトマウスにおけるCNVサイズの縮小について述べた。また、生体でのRPE特異的な検討は行っていないため、RPEでの局所的なガレクチン-1発現変化によって生じる影響は今後の検討が必要であると回答した。また、P1GFノックアウトマウスにおけるガレクチン-1発現変化について質問があった。申請者は、所属教室ではP1GFノックアウトマウスを所有していないものの、同マウスでのガレクチン-1発現変化はP1GF由来のガレクチン-1発現の意義を調べる意味でも有用であることから、今後の検証が待たれると回答した。次に副査の矢口准教授から、レーザー誘導CNVモデルマウスを用いた実験系を中止した原因について質問があった。申請者は、RPEを含む分画ではHIF-1 $\alpha$ の発現増強が見られず低酸素を模したモデルとは言えない点と、

実際の患者に対して抗 VEGF 薬を投与する際に標準的な薬剤投与方法である硝子体注射の手法自体の侵襲によって、マウス網膜におけるガレクチン-1 発現が大きく変化した点の 2 点を原因として回答した。続いて他の低酸素を模した動物モデルについて質問があった。申請者は、滲出型加齢黄斑変性のモデル動物としてはレーザー誘導 CNV モデルマウスが世界的に見ても主要な地位を占めている一方で、酸素誘導網膜症モデルマウスという未熟児網膜症を模したモデル動物が網膜における低酸素を呈する可能性を回答した。最後に、主査の渡邊教授からガレクチン-1 が VEGF 受容体-2 を介して作用し、PlGF が VEGF 受容体-1 を介して作用するという内容について、これら 2 つの受容体は独立した系または相互作用する系なのかという点について質問があった。申請者は、ガレクチン-1 の作用において血管新生をもたらすのは VEGF 受容体-2 が主体である一方で、ガレクチン-1 が VEGF 受容体-1 を介して血管透過性の亢進に関与する既報に言及した上で、ガレクチン-1 は両方の VEGF 受容体に作用しようと回答した。続いて加齢黄斑変性において低酸素が関与している裏付けについて質問があった。申請者は、滲出型加齢黄斑変性における脈絡膜の血流減少はレーザードップラー血流計や OCT angiography を用いた既報で示されており、網膜は代謝需要が高い組織である事を考慮しても血流由来の因子である組織酸素濃度が低下する事象は十分想定することができ、加えて滲出型加齢黄斑変性患者由来 CNV の免疫染色にて HIF-1 $\alpha$  発現が増加していることから、滲出型加齢黄斑変性に低酸素が関与している可能性がある旨を回答した。また、これら 2 点の回答内容を学位論文の緒言および考察に追記するよう助言があった。

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。