

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 木下 哲志

	主査	教授	村上 正晃
審査担当者	副査	教授	野口 昌幸
	副査	教授	清水 宏
	副査	教授	石田 晋

### 学位論文題名

**Novel Pharmacological Target for the Treatment of Ocular Neovascular Diseases**  
(眼内血管新生性疾患に対する新規治療の探索)

先進国に於ける中途失明の主な原因である加齢黄斑変性(AMD)の治療には、現在、抗 VEGF 抗体の複数回の眼内注射が用いられている。しかし、この治療法には、一定頻度で生じる感染性眼内炎などの合併症が問題となる。本研究では、AMD 疾患モデルを用いて眼内血管新生性疾患の新規補助療法の 1 つとして大豆などに含まれるイソフラボンの一種ゲニステイン投与の可能性を示した。AMD モデルであるレーザー誘導の脈絡膜血管新生(CNV)モデルを用いて試料にゲニステインを混入させ CNV 形成とその病態誘導の分子機構を解析した。ゲニステイン投与にて CNV 形成が抑制され、病変部での Ets1 転写因子、CCL2 ケモカイン、ICAM1 接着分子、MMP9 プロテアーゼの発現、マクロファージの浸潤がすべて抑制された。これらの結果と先行研究の結果から、ゲニステインは、主に Ets1 転写因子の発現を抑制して前述の炎症誘導に関与する分子群の発現を負に制御して CNV 形成を抑制していることが示唆された。

審査にあたり、副査の清水教授より、中心窩の細胞の層構造が少ない理由、AMD の病態が中心窩から生じる理由についての質問があった。申請者は視神経がそこに多く、視覚認識を鋭敏にするために層構造が少ないこと、光ストレスがこの部位に集中して病態形成を誘導している可能性を返答した。副査の野口教授より、AMD の発症率と喫煙と加齢が相関する理由についての質問があった。申請者は喫煙と加齢にて酸化ストレスが上昇し、それに伴う細胞由来の代謝物などの増加が刺激となり、慢性炎症を誘導する可能性を返答した。副査の石田教授より、中心窩の役割、進化論的解釈のコメントと補助療法としてゲニステインを用いる場合、他の療法との併用の利点についての質問があった。申請者は抗酸化剤との併用や抗 VEGF 抗体との併用の可能性を返答した。主査の村上教授より、ゲニステインはどのように炎症を抑制する可能性があるかについて質問があった。申請者はゲニステインのチロシンキナーゼ阻害活性が主として関連する可能性を返答した。

本研究の基礎論文は *Journal of Nutritional Biochemistry* 誌に掲載されている。また、本研究の成果は AMD を含む眼内血管新生性疾患の安全な治療法に必要な新規補助療法の開発の一助となる可能性が高く非常に重要であり、今後、ゲニステインのヒトへの投与を含めた予備実験を行えば、眼内血管新生性疾患の新しい治療法を開発できるとの可能性を示したものと考えられる。

審査員一同は、上記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。