

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 伊島 亮

論 文 題 目

Suppression of Laser-Induced Choroidal
Neovascularization by the Oral Medicine
Targeting Histamine Receptor H4 in Mice


(ヒスタミン受容体H4を標的とした内服薬によるマウスレーザー誘発脈絡膜新生血管の抑制)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

高橋 雅 東 

名古屋大学教授

委員

阿部 健 治 


名古屋大学教授

委員

宮田 卓 樹 

名古屋大学教授

指導教授

寺崎 浩 子 

論文審査の結果の要旨

今回、ヒスタミン受容体 H4 (HRH4) がマウスレーザー誘発脈絡膜新生血管(レーザーCNV)に与える影響およびHRH4受容体拮抗薬内服によるレーザーCNV抑制効果について研究を行った。本研究ではレーザーCNV発現においてヒスタミンがHRH4のリガンドであるという結果は出ず、リガンドはヒスタミン以外の物質である可能性が示唆された。クロドロン酸リポソームによる実験ではHRH4受容体拮抗薬の投与の有無でレーザーCNVサイズに差はみられず、HRH4陽性細胞がマクロファージである可能性が示唆された。HRH4受容体拮抗薬内服はマウスレーザーCNV発生を有意に抑制し、侵襲の少ない滲出型加齢黄斑変性内服治療の可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. レーザーCNVモデルはマウス眼底にレーザーを照射しBruch膜を穿破することでCNVの発現を急速に誘導する一方、加齢黄斑変性は網膜色素上皮細胞(RPE)で消化しきれない視細胞外節がリポフスチンとして蓄積、フリーラジカルを産生しRPEに障害をきたすことで慢性炎症をひきおこしCNV発現に至る。しかし本モデルは新規治療法開発に汎用されており臨床データとも相関するとされているため本研究でも使用した。
2. 安全性を確認するため、レーザーCNV実験で用いた濃度の5倍のHRH4受容体拮抗薬を眼内に注射し眼底写真、組織切片、網膜電図(ERG)を用いて組織障害の程度を評価したがいずれも異常はみられなかった。
3. 野生型マウスとKOマウスへのレーザー照射後にRPE内のVEGF発現量を測定したところVEGF発現量に有意差はなかった。またKOマウスへのレーザー後、抗VEGF抗体を眼内投与するとレーザーCNVは有意に縮小したことからレーザーCNV発現においてはHRH4とVEGFは独立した作用機序をもつ可能性が示唆された。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	伊島 亮
試験担当者	主査 高橋 雅夫 門松 延一 宮田 卓樹 指導教授 寺崎 浩子			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. レーザーCNV モデルと加齢黄斑変性の病態について
2. HRH4 アンタゴニストの網膜毒性について
3. HRH4 と VEGF のレーザーCNV における関係について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、眼科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。