

別紙 1 - 1

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 恒川 太一

論 文 題 目

Correlation between miR-148 Expression in Vitreous and Severity of Rhegmatogenous Retinal Detachment

(miR-148 の硝子体内発現量と網膜剥離の重症度との関連)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

阿 松 健 江 


名古屋大学教授

委員

大 野 欽 司 

名古屋大学教授

委員

長 谷 恒 二 

名古屋大学教授

指導教授

志 崎 浩 子 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2





今回、裂孔原性網膜剥離 (RRD) 眼の硝子体液中における hsa-miR-148a-3p (miR-148) の発現量を測定し、その臨床像との関連を調べた。結果、miR-148 の発現量は網膜裂孔の面積および網膜剥離の発症から手術までの経過期間と有意な相関を認めた。miR-148 は RRD 眼内に特異的に発現するものであり、また *in vitro* の実験において網膜色素上皮 (RPE) 細胞の上皮間葉転換 (EMT) を促進することが既報からわかっている。RPE の EMT によって RRD は増殖硝子体網膜症 (PVR) へ移行する。一方、巨大な網膜裂孔や発症から手術まで長期間経過した RRD は PVR の臨床的要因であることがすでに報告されている。網膜剥離眼内に特異的に発現する miR-148 は、PVR の臨床的要因と有意な相関があり、かつ RPE の EMT を促進することから、PVR の発症に関連していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した

1. 今回の研究においては miR-148 を測定する際、細胞やエクソソームを溶解する手順は踏んでおらず、硝子体液中のフリーの miR-148 を測定した。miR-148 が発現した細胞は不明だが、他の疾患で硝子体液中に発現が認められないことから RRD でのみ硝子体に接触している細胞、つまり RPE 細胞である可能性が高いと考えられる。
2. Transforming growth factor- β 受容体下流の Smad によるシグナル経路により EMT が起こり、その結果として α -smooth muscle actin が発現する。miR-148 は Smad によるシグナル経路を促進することが報告されている。また同様の機構が肺胞上皮細胞でも報告されている。
3. 硝子体液中の miR-148 を測定することで、RRD の PVR 発症リスクを評価することができる可能性がある。RRD 眼の硝子体手術をする際、難治と考えられる症例では最後にシリコーンオイルを充填するが、その判断の一助になる。また将来的には miR-148 の作用を抑制することで PVR 発症を直接的に予防できる可能性がある。本研究は、PVR の発症メカニズムにおいて新たな知見を提供し、新たなリスク評価や治療法開発への可能性を示した。

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	恒川 太一
試験担当者	主査	門松 健治	 副査 ₁	大野 欽司 
	副査 ₂	長谷川 悦子	 指導教授	赤崎 浩子 
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 硝子体液中に検出されたhsa-miR-148a-3pはどのような状態で存在しており、どの細胞で発現したのかについて 2. hsa-miR-148a-3pによるα-smooth muscle actin発現の機構について 3. 本研究の意義と臨床応用への可能性について <p>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。</p>				