

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 鈴村 文那

論 文 題 目

Omega-3 Fatty Acid and its Metabolite 18-HEPE Ameliorate Retinal Neuronal Cell Dysfunction by Enhancing Müller BDNF in Diabetic Retinopathy
(糖尿病網膜症における ω_3 脂肪酸とその代謝産物 18-HEPE による BDNF を介した網膜神経障害抑制)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

久場博司



名古屋大学教授

有馬 寛



委員

名古屋大学教授

委員

勝野雅央



名古屋大学教授

指導教授

吉崎浩子



別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

今回、神経栄養因子の中でも糖尿病で低下すると言われている BDNF に注目し、 $\omega 3$ 脂肪酸の 1 つであるエイコサペンタエン酸 (EPA) 内服が糖尿病網膜症 (DR) における網膜機能障害と眼内での BDNF 産生を改善させる可能性を検討した。DR で BDNF を眼内で産生する Müller 細胞に障害が生じ、BDNF の産生が低下することで Amacrine 細胞の活性が低下するという一連のメカニズムに対して、EPA の内服により BDNF 産生の改善と網膜電図の所見が改善した。また、内服した EPA は体内で 18-HEPE に代謝され網膜特異的に作用することを確認した。この結果、EPA の内服により DR 早期の網膜機能障害が抑制される可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回は MTT アッセイと神経軸索突起の長さを用いて Amacrine 細胞障害の評価を行った。細胞実験にて生細胞の還元作用の改善と神経軸索突起長の短縮抑制を確認でき、BDNF の Amacrine 細胞に対する保護作用が示された。

2. 糖尿病網膜症の診断基準となる眼底異常所見がないにも関わらず網膜電図にて律動様小波 (OP) 振幅低下を認めたというこれまでの報告は、ストレプトゾシン (STZ) 投与から 6~8 週間後で評価を行っているものが多い。血糖値異常があるにも関わらず眼底異常所見と網膜機能障害との乖離があるという意味では、今回 EPA 内服効果を評価した STZ ラット (8 週間モデル) は糖尿病網膜症発症前の状態と一致していると考えられる。また、STZ 投与による体重減少、血糖値上昇、 β -ヒドロキシ酪酸値上昇といった全身状態の変化に対して EPA 経口投与により有意な改善は得られなかったことから、EPA 内服により網膜機能障害が改善したのは全身状態の改善ではなく網膜特異的な作用である可能性が考えられた。

3. EPA 内服による網膜保護作用のメカニズムの中で、酸化ストレス抑制と BDNF 産生改善のいずれが先に起きているのかは本研究では明らかにできなかった。しかし、DR の発症には “Neurovascular unit impairment” として神経変性と微小血管障害が密接に関わっていると報告されていることから、EPA の経口投与が神経と血管のそれぞれに作用することで相乗効果が期待される。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 第 号	氏 名	鈴村 文那
試験担当者	主査 久場 博 ^{久場} 副査 ₁ 有馬 寛 ^{有馬} 副査 ₂ 勝野 雅央 ^{勝野}	副査 ₁ 有馬 寛 ^{有馬} 指導教授 村山 弘子 ^{村山}	
(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。			
<ol style="list-style-type: none">1. アマクリン細胞障害の評価について2. 糖尿病における網膜機能障害とEPA内服の影響について3. BDNFの増加と酸化ストレス低下の関連について			
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、学位審査委員会議の上、合格と判断した。			