

## 学位論文審査の結果の要旨

平成27年2月5日

審査委員	主査	平野 勝也		
	副主査	轟 望		
	副主査	三木 崇弘		
願出者	専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
	学籍番号	11D738	氏名	請川香里
論文題目	Effect of the Renin Inhibitor Aliskiren against Retinal Ischemia-reperfusion Injury			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	

**〔要旨〕**

【目的】 ラットの網膜虚血再灌流障害に対するアリスキレンの神経保護効果を検討すること。

【方法】 ラットの前房内圧を130mmHgに45分上昇させて網膜虚血を行った。アリスキレンは浸透圧ポンプを用いて、10mg、30mg/kg/dayを虚血前日に投与した。左眼はコントロールとし、蒸留水を用いた。網膜の構造評価として、網膜内層厚、神経節細胞 (RGC) 数を、機能評価として網膜電図 (ERG) を測定し、その際薬剤は1週間持続投与した。また、AGT、プロレニン、アンジオテンシンII type1受容体 (AT1-R) の発現をPCR法で、(プロ) レニン受容体 ((P) RR) の発現はウェスタンブロットを用いて測定し、薬剤は虚血再灌流後3時間まで持続投与した。

【結果】 虚血、アリスキレン10mg/kg/day投与したものでは、コントロールと比較して網膜内層厚、RGC数の減少を認めた。アリスキレン30mg/kg/day投与により網膜内層厚、RGC数の減少は有意に抑制され、アリスキレンは虚血網膜に対して神経保護効果を有することが示された。アリスキレン自体は網膜厚、RGC数に変化を与えなかった。また、虚血後3時間でAGTが上昇し、その後6時間で減少したが、AT1-Rも虚血後3時間で上昇し、アリスキレンを投与することでその上昇が抑制された。プロレニンの発現は虚血によっても正常網膜と同等であったが、アリスキレンを投与することで発現が増加した。(P) RRは虚血やアリスキレン投与によって発現に変化を認めなかった。ERGのa波、b波の振幅は虚血により減少したが、アリスキレンを投与することによっても振幅の有意な改善は認めなかった。

【考案】 虚血によりAGT、AT1-Rが増加するが、アリスキレンを投与することでRASが抑制され、そのフィードバックによりプロレニンの発現が増加したと考えられる。RASを抑制する効果から、糖尿病網膜症や緑内障における治療薬として今後使用できる可能性がある。

【結論】 アリスキレンはRASを抑制することで、網膜虚血再灌流障害において神経保護効果を有する。

学位論文審査は平成 27 年 1 月 22 日に行われ、

- ◆ERG では網膜のどの細胞の機能を見ているのか。神経節細胞の波形をとらえられるのか。  
→a 波は視細胞由来、b 波は網膜内層、主に双極細胞やミュラー細胞由来である。神経節細胞より中枢の反応は含まれない。
- ◆網膜虚血再灌流モデルはどのような疾患を想定しているのか。  
→網膜内層が障害されるため、緑内障や、網膜血管閉塞性疾患のような網膜内層が障害される疾患を想定している。
- ◆AT1-R は網膜のどこに存在するのか。  
→ミュラー細胞や網膜神経節細胞、視細胞に見られる。
- ◆ラットの正常眼圧はどのくらいか？今回のモデルでは非常に高い前房内圧になっているにもかかわらず、網膜厚は思ったより薄くなっていないように見えるがどう考えるか？  
→ラットの正常眼圧は 12~15mmHg である。高い圧をかけた理由は、虚血を完全なものにするため、虚血後の網膜厚は 45 分と短時間の虚血であったため、比較的残存していたものと思われる。
- ◆アリスキレンを実際に人に応用する場合、投与量は？  
→降圧剤として実際に使用されている投与量は 150mg を 1 日 1 回経口投与となっているため、これと同程度の投与量が妥当と考える。
- ◆アンジオテンシン II は眼のどの細胞にあるのか？  
→人間ではミュラー細胞、視細胞、神経節細胞、脈絡膜、毛細血管等に存在する。

など多数の質問が行われ、いずれの質問に対しても適切な回答が得られた。  
本研究は網膜虚血再灌流障害に対してアリスキレンが神経保護効果を有することを示し、網膜内層を障害する多くの眼疾患の新たな治療法になる可能性を持ち、今後の医学の発展に貢献するものと考えられる。よって、審査委員は本論文を医学博士論文としてふさわしいものであると判断した。

掲載誌名	Experimental Eye Research [2014 ; 122 : 110-118]		
(公表予定) 掲載年月	2014年 5月	出版社(等)名	ELSEVIER

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。