




## 学位論文審査の結果の要旨

平成 29 年 5 月 18 日

審査委員	主 査	山本 融 		
	副 主 査	徳田 雅明 		
	副 主 査	平野 勝也 		
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	13D736	氏名	小林 守
論 文 題 目	The relationship between the renin-angiotensin-aldosterone system and NMDA receptor-mediated signal and the prevention of retinal ganglion cell death			
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。)			
<p>[ 要 旨 ]</p> <p><b>【目的】</b>            緑内障等の眼疾患では、グルタミン酸受容体によって媒介される興奮毒性との関係が報告されている。動物モデルに NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンを投与することにより、神経保護効果が得られる事が報告されている。また、我々はアルドステロン全身投与で、眼圧上昇を伴わない網膜神経節細胞死が生じること、またこの障害はミネラルコルチコイド受容体阻害薬であるスピロラクトンの投与によって抑制されることを報告した。そこで今回、網膜神経節細胞死におけるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) と NMDA 受容体シグナルとの関係を調べた。</p> <p><b>【対象と方法】</b> 20 <math>\mu</math>M NMDA、あるいは 80 <math>\mu</math>g/kg アルドステロンをラットの硝子体内に投与した。それぞれに基剤、10mg/kg/day メマンチン、10mg/kg/day スピロラクトンを毎日経口投与し、NMDA 投与 2 週後、アルドステロン投与 4 週後に網膜神経節細胞数を測定した。さらに基剤、NMDA、アルドステロンの硝子体内投与 1 日後の硝子体中アルドステロン濃度を測定した。</p> <p><b>【結果】</b> アルドステロンを硝子体内投与すると網膜神経節細胞数は減少し、その障害はスピロラクトンで抑制されたのに対して、メマンチンでは効果を認めなかった。また NMDA を硝子体内投与すると網膜神経節細胞数は減少し、その障害はメマンチンで抑制されたのに対して、スピロラクトンでは効果を認めなかった。硝子体内に NMDA を投与しても硝子体中のアルドステロン濃度の上昇は認めなかった。</p> <p><b>【考察】</b> 本研究の結果より、RAAS が NMDA 受容体シグナルの下流に存在しないこと、NMDA 受容体シグナルが RAAS の下流に存在しないことが間接的に示唆された。また、NMDA 硝子体内投与で網膜神経節細胞死が生じるが、アルドステロン濃度が上昇しないことから NMDA 受容体シグナルが RAAS の上流に存在しないことが直接的にも示唆された。</p>				

【結論】 RAASとNMDA受容体シグナルはいずれも網膜神経節細胞死に関与している重要な経路であるが、両経路の働きはそれぞれもう一方の経路を介しておこなわれているものではないことが示唆され、それぞれ異なる機序で細胞死をもたらしていることが推察された。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成29年5月10日に行われた。

本研究は網膜神経節細胞死に関してRAASとNMDA受容体シグナルは別の系である可能性を指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は網膜神経節細胞死の分子機構に関しては両経路ともに考慮する必要がある可能性を示しており、学術的価値が高い。したがって、審査委員の合議により本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

1. RAASとNMDA受容体シグナルではともに網膜神経節細胞の障害は認められたが、障害様式等に差違は認められなかったか。
2. 神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症と家族性緑内障との間に共通の遺伝子発現が認められているが、家族性疾患でRAASやNMDA受容体シグナルに異常をきたすような眼疾患はあるのか。
3. 眼にRAAS関連分子が存在していることや、網膜虚血再灌流モデルでアンジオテンシンII受容体type 1の発現が増加することをあげているが、アンジオテンシンII受容体type 1だけではなく、アンジオテンシンII受容体type 2の発現も増えるのか。
4. 網膜神経節細胞死の機序に関して、活性酸素による酸化ストレスの可能性をのべていたが、酸化ストレスの状況などの詳しい測定は行ったか。
5. 網膜神経節細胞障害においてはRAASとNMDA受容体シグナルが別の経路で寄与していることが示唆されたわけであるが、その場合両方の機序がパラレルで機能している可能性が考えられるが、双方の経路に相乗効果は認められたか。

などをはじめとする多数の質問がなされた。申請者はいずれにも適切に対応し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲 載 誌 名	Investigative Ophthalmology & Visual Science 第58巻, 第3号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2017年3月	出版社(等)名	Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。