

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	三 輪 幸 裕
論文審査担当者	主 査	眼科学 坪 田 一 男		
	解剖学	久保田 義 顕	内科学	伊 藤 裕
	生理学	柚 崎 通 介		
学力確認担当者：			審査委員長：久保田 義顕	
			試問日：2019年 8月 5日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Pharmacological HIF inhibition prevents retinal neovascularization with improved visual function in a murine oxygen-induced retinopathy model (薬物によるHIF阻害はマウス酸素誘導網膜症モデルにおいて視機能を改善するとともに網膜血管新生を抑制する)				
本研究では、網膜血管新生疾患の治療に広く用いられている抗VEGF (vascular endothelial growth factor) 薬に代わる新たな治療標的として、その上流に位置する低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor: HIF) に着目した。マウス酸素誘導網膜症 (oxygen-induced retinopathy: OIR) モデルにおいて、HIF阻害剤トポテカンとドキシソルビシンの病的血管抑制効果が示された。また、トポテカンは網膜血管新生を抑制するとともに、視機能を改善する可能性が示された。 審査では、今回得られた神経保護効果が神経細胞に対する直接的な作用なのかと問われた。本研究では、HIFの標的遺伝子であり神経細胞の直接のアポトーシス誘導因子であるBNIP3に関する検討を行ったが、関与を否定する結果が得られた。また、VEGFやEpo (erythropoietin) など血管新生関連遺伝子の関与が示唆された。そこで、今回得られた神経変性に対する保護効果は、HIF阻害剤が異常血管の抑制と正常血管の進展を促し、その結果、網膜内層に対する血行動態を改善したことが要因なのではないかと回答された。次に、抗VEGF薬に対するHIF阻害剤の具体的な優位性に関して問われた。本研究では、抗VEGF薬を研究内コントロールとして設定していないため、直接的な比較はできていない。しかし、VEGFはHIF以外にもTGF-β (transforming growth factor-β) やPDGF (platelet-derived growth factor) など様々な因子により直接、または間接的に制御されており、またHIFは病的な低酸素状態の部位に発現する転写因子であるため、HIFの阻害はHIFの下流に存在する病的なVEGFのみを阻害することが可能であり、その他の因子により制御されている生理的なVEGFは阻害されないことがHIF阻害剤の優位性であると回答された。次に、今回用いた薬剤は、HIF阻害作用以外の作用も有している薬剤である為、本研究で得られた結果が非特異的な作用によるものではないかと問われた。本研究で用いられ薬剤は、HIF以外の分子経路も標的とする薬剤であり、in vivoでのHIFへの直接の作用はvalidationされていないため、その両剤で得られた結果は非特異的な作用の可能性は多分にある。そのため、今後、神経網膜特異的HIF-1α遺伝子欠損マウスを用いた検討を行っていきたいと回答された。最後に、審査員から本研究におけるコントロールの設置方法を含めた実験デザインの作成法、実験データの処理方法、データの図示の方法に関し、いくつか改善すべき点が有るとの助言がなされた。 以上、本研究は、得られた結果が真にHIFに依存していることの証明など、検討すべき課題は残されているものの、難治性網膜疾患に対する新たな治療法に繋がる可能性を示す点で有意義な研究であると評価された。				