

氏名	田口 万藏
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 6 3 3 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和2年2月21日
論文題目	新規糖尿病モデルマウス (Ins2AkitaIFN- γ -/-マウス) におけるヘルパーT細胞性免疫応答と糖尿病網膜症の病態解析
審査担当専門委員	(主査) 順天堂大学 教授 村上 晶 慶応義塾大学 教授 平形 道人 群馬大学 教授 村上 正巳

審査の結果の要旨

糖尿病網膜症 (DR; diabetic Retinopathy) の病態解明及び治療法の研究のためには適切なモデル動物が必要とされているが、Ins2Akita (Akita) マウス等現存の糖尿病モデルマウスで網膜症は軽症であり、また発症には長期間を要する。IFN- γ -/- (GKO; interferon-gamma knock out) マウスでは DR 発症が促進される Th17 細胞性免疫応答が活性化されており、血管内皮増殖因子 (VEGF; vascular endothelial growth factor) 発現が上昇する。本研究では、Akita マウスを GKO マウスと交配させ、Ins2AkitaIFN- γ -/- (Akita-GKO マウス) を作成し、DR の発症及び免疫細胞及びサイトカイン動態を他の 3 群: WT(C57BL/6), Akita, GKO マウスと比較が行われた。2 系統のマウスの交配により Ins2(+/-)・IFN- γ (-/-)・Crb1(wt/wt) マウスの作成に成功した。Akita-GKO マウスの血糖値は WT, GKO マウスよりは高値であったものの、Akita マウスと同等であり、Akita-GKO マウスの網膜及び脾細胞では ROR- γ T の遺伝子発現および IL-17, IL-22 を発現する Th 細胞の割合が他の 3 群と比較して亢進が観察され、網膜においては ICAM-1, VEGF の遺伝子発現が他の 3 群と比較して亢進が観察されている。

9 週齢の Akita-GKO マウスの網膜変化の解析により白血球停滞が他の 3 群と比較して亢進、病理組織観察にて網膜表層に浮腫がみられた。さらに免疫組織化学染色にペリオスチンの濃染を神経線維層及び神経節細胞層に認めた。また、電子顕微鏡写真において網膜血管の基底膜肥厚が観察された。これらの所見から、従来の糖尿病モデルマウスよりも糖尿病網膜症の進展があることとする結論が導かれた。また、Akita-GKO マウスでは眼内 VEGF の濃度が他の 3 群と比較して上昇してお

り、脾細胞の解析から DR の発症が進行する一要因として Th17 関連サイトカインが影響していると考察している。Akita-GKO マウスでは従来のモデルマウスよりも早期にかつ重症の DR を発症することから、短期間での DR に対する研究に供するモデルマウスとして有用であることが期待される。以上より本研究の成果は、DR の治療研究に寄与することが期待される。

よって、本論文の学術的価値は高く、博士（医学）として合格と判定した。