

氏名	染谷 秀彬
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 7 4 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6年2月19日
論文題目	オステオポンチンが糖尿病網膜症の血管透過性に及ぼす影響についての研究
審査担当専門委員	(主査) 順天堂大学 特任 村上 晶 教授 自治医科大学 教授 今井 靖 群馬大学 教授 村上 正巳

### 審査の結果の要旨

糖尿病網膜症は、先進国において重症な視覚障害の主たる原因の一つであり、発展途上国においてもその急激な増加が大きな課題となっている。近年のレーザ網膜光凝固術、網膜硝子体手術、抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 薬の硝子体内投与の普及は、増殖糖尿病網膜症による失明の回避に大きく貢献している。しかし、治療に抵抗し遷延する黄斑浮腫のために有用な視力の維持が困難な症例はなお多く存在している。本論文ではオステオポンチン (OPN; Osteopontin) が、糖尿病網膜症患者の血漿や眼内液で上昇している現象に注目して、高血糖により誘導される血管内皮障害との関連について検討が行われた。動物実験においてはストレプトゾトシン (STZ; streptozotocin) 誘発糖尿病マウス (STZ マウス) における OPN について、網膜での発現と網膜血管における血管透過性への影響、claudin-5 と ZO-1 の発現と局在の変化についての組織学的観察、網膜内の VEGF 濃度の変化との関連が検討され、細胞実験においてはヒト網膜内皮細胞 (HREC; human retinal endothelial cell) を用いて、糖負荷および OPN によるバリア機能の変化と VEGF 発現量の検討等が行われた。結果、動物実験において糖尿病状態下で OPN が網膜の血管バリア破綻および血管透過性亢進に関与していることが示された。また 細胞実験においても、OPN はタイトジャンクションを障害して血管透過性亢進を誘発することが確認された。一方で、VEGF の発現変化は OPN の負荷により影響を受けていなかった。以上より、糖尿病網膜症において増加している OPN はタイトジャンクションを障害して血管透過性亢進を誘発している可能性があることが示され、OPN が糖尿病網膜症の新たな治療標的となり得ることが示唆された。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。