京都大学	博士（医学）	氏　名	木村　徹志
論文題目	Comparisons between the beneficial effects of different sulphonylurea treatments upon ischemia-induced retinal neovascularization（虚血誘発性網膜血管新生におけるスルフォニルウレア剤の抑制効果についての比較検討）		

（論文内容の要旨）

目的：経口血糖降下剤の一種であるスルフォニルウレア(SU)剤の血管新生抑制効果について、マウス虚血誘発性血管新生(OIR: Oxygen-induced retinal neovascularization)モデルを用いて比較検討を行うこと。

方法：C57BL/6J マウスを生後 7 日目(P7)から 5 日間、75%酸素で負荷後 room air に戻し OIR モデルを作成した。P12 から、グリクラシド(Glc; 150mg/kg/day)、グリベンクラミド(Glb; 8.6mg/kg/day)、グリメピリド(Glm; 7mg/kg/day)の SU 剤 3 種類と、抗酸化物質のコントロールとして N-アセチルシステイン(N-ac; 200mg/kg/day)を一日一回経口投与した。蛍光色素(FITC)潅流後に網膜フラットマウントを作成し血管新生の定性的評価を行い、眼球のパラフィン包埋切片を作成し網膜新生血管の核数をカウントすることで定量的評価を行った。血管内皮成長因子(VEGF)の P13 と P15 における mRNA とタンパクの発現をそれぞれ realtime RT-PCR 法および ELISA 法で測定した。酸化ストレスのマーカーである 8-イソプロスタンの P13 と P15 における産生レベルを ELISA 法により測定した。血糖値の測定を P13, P15, P17 に行った。

結果：〈血管新生の定性的評価〉 Glc 群において血管新生の著明な抑制が認められたが、Glb 群および Glm 群では抑制はほとんどなく、N-ac 群では軽度抑制されていた。〈血管新生の定量的評価〉 切片あたりの平均新生血管核数は、OIR コントロールマウス(Cont 群; 55.2±2.6/section)と比較して Glc 群において 38.9±2.9 と、29%減少し($P<0.05$)、N-ac 群では 43.8±4.1 とわずかに減少していた(有意差なし)。Glb 群, Glm 群ではそれぞれ 52.4±3.5, 59.6±3.2 と Cont 群と同等であった。〈血糖値〉 P13, 15, 17 に測定した血糖値は、Glm 群、Glb 群、Glm 群の SU 剤 3 剤すべてにおいて Cont 群との比較で低値だったが、SU 剤 3 群間ではいずれの時点でも有意差はなかった。〈VEGF mRNA〉 P13 における VEGF mRNA 発現は、Glc 群において Cont 群との比較で 44%抑制され($P<0.05$)、N-ac 群では 18%抑制されていた(有意差なし)。Glb 群および Glm 群では Cont 群と同レベルであった。P15 での VEGF mRNA 発現は、Cont 群と他群間で有意差は認めなかった。〈VEGF タンパク〉 P15 における VEGF タンパクの発現は、Cont 群との比較で Glc 群において 43%抑制され($P<0.01$)、N-ac 群では 17%抑制されていた(有意差なし)。P13 においては全群とも Cont 群と同レベルであった。〈8-イソプロスタン〉 酸化ストレスマーカーである 8-イソプロスタンの P15 における産生は Cont 群と比較して N-ac 群において 31%($P<0.01$)および Glc 群において 20%($P<0.05$)減少していた。P13 では全群で Cont 群と同レベルであった。

結論：グリクラシドはマウス虚血誘発性網膜血管新生モデルにおいて血管新生を抑制したが、他の SU 剤（グリベンクラミド、グリメピリド）では抑制効果は認めなかった。この機序としてグリクラシドによる VEGF の downregulation および酸化ストレスの抑制が一部関与していることが示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

スルフォニルウレア(SU)剤の血管新生抑制効果について、マウス虚血誘発性血管新生(OIR)モデルを用いて比較検討を行った。生後 7 日目(P7)から 5 日間、75%酸素で負荷した後、P12 から、グリクラシド(Glc)、グリベンクラミド(Glb)、グリメピリド(Glm)の SU 剤 3 種類と、N-アセチルシステイン(N-ac)を経口投与した。網膜新生血管の定量および血管内皮成長因子(VEGF)、と 8-イソプロスタンの発現を検討した。結果は、Glc 群において血管新生の著明な抑制が認められたが、Glb 群および Glm 群では抑制はほとんどなく、N-ac 群では軽度抑制されていた。P13 における VEGF mRNA 発現は、Glc 群において 44%抑制されていた($P<0.05$)。P15 における VEGF タンパクの発現は、Glc 群において 43%抑制されていた($P<0.01$)。8-イソプロスタンの P15 における産生は Cont 群と比較して N-ac 群において 31%($P<0.01$)および Glc 群において 20%($P<0.05$)減少していた。グリクラシドはマウス虚血誘発性網膜血管新生モデルにおいて血管新生を抑制したが、他の SU 剤（グリベンクラミド、グリメピリド）では抑制効果は認めなかった。この機序としてグリクラシドによる VEGF の downregulation および酸化ストレスの抑制が一部関与していることが示唆された。

以上の研究は眼科疾患の解明に貢献し眼科学の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成２０年４月１日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降