

審査の結果の要旨

氏名五十嵐 希望

本研究はリゾリン脂質メディエーターであるリゾフォスファチジン酸 (LPA) およびその産生酵素であるオートタキシン (ATX) が緑内障病態に関与している可能性を探ること、および、兼ねてより緑内障病態への関与が報告されているトランスフォーミング増殖因子- β (TGF- β) と ATX との間に、緑内障病態を決定づけるようなクロストークが存在している可能性の検討を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 緑内障病型ごとに房水中の ATX および TGF- β の濃度を測定したところ、それらの濃度に差異が見られることを明らかにした。原発開放隅角緑内障 (POAG) への関与が報告されている房水中の TGF- β 2 濃度が低く、且つ、より著明な眼圧上昇を呈する続発開放隅角緑内障 (SOAG) や落屑緑内障 (XFG) といった緑内障病型において ATX の濃度が上昇していることから、各緑内障病型、病態において房水中の ATX および TGF- β の間に何らかのクロストークが存在している可能性が示唆された。
2. 1.で得られた結果から、hTM における TGF- β 刺激にともなう ATX の発現の変化、また逆に ATX 添加した際の TGF- β の発現の変化を評価した。hTM を TGF- β で刺激することで ATX のおよび ATX の発現を調整する転写因子であるリン酸化 STAT3 およびリン酸化 SAPK/JNK の発現は低下し、逆に ATX で刺激することで TGF- β 2 の発現上昇が認められ、ATX/LPA 経路が CTGF の発現を上昇させ、Rho/CTGF 経路を介したパラクライン的な線維化シグナルと TGF- β の活性化を生じる可能性を示した。
3. 房水中の ATX と TGF- β 濃度が緑内障病型分類において有用である可能性を検証するために、機械学習法により統計学的に解析した。これらの結果から、房水中の ATX と TGF- β クロストークが緑内障病態や緑内障の重症度を反映するバイオマーカーとなるとともに、新しい治療のターゲットとなる可能性が考えられた。

以上、本論文の結果から、今後は ATX や TGF- β のバイオマーカーを併用することで、より正確な病型分類をすることができるとともに、緑内障の重症度の予測や治療の強化といった治療方針の決定の一助となる可能性が示唆された。今後は、これらの因子をターゲットとした新規治療の開発とともに、より詳細な緑内障病態の解明に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士 (医学) の学位請求論文として合格と認められる。