

甲 第 号

辻中 大生 学位請求論文

# 審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	辻中 大生
論文審査担当者	委員長	教 授	吉川 正英
	委 員	教 授	松本 雅則
	委 員	教 授	緒方 奈保子
	(指導教員)		

### 主論文

Human retinal pigment epithelial cell proliferation by the combined stimulation of hydroquinone and advanced glycation end-products via up-regulation of *VEGF* gene.

ヒト網膜色素上皮はヒドロキノンと最終糖化産物の共刺激により、*VEGF* 遺伝子の発現上昇を伴って増殖する

Hiroki Tsujinaka, Asako Itaya-Hironaka, Akiyo Yamauchi, Sumiyo

Sakuramoto-Tsuchida, Hiroyo Ota, Maiko Takeda, Takanori

Fujimura, Shin Takasawa, Nahoko Ogata

Biochemistry and Biophysics Reports

第2巻 123-131 頁

2015年6月発行

## 論文審査の要旨

加齢黄斑変性（AMD）は高齢者の中途失明原因として重要な疾患であり、その病態解明は急務である。AMDには浸出型と萎縮型が存在するが、同じリスクファクター（喫煙、糖尿病、加齢）がある群で、異なる2つの病型がどういう違いから分かれるのかについては不明な点が多い。本論文ではこの違いを解明するため、ヒト網膜色素上皮由来細胞に対して加齢、糖尿病刺激として最終糖化産物（AGE）と喫煙刺激としてヒドロキノン（HQ）を単独並びに併用添加することで、その影響を解析している。

HQ 単独添加群では、細胞はアポトーシスを起こし細胞数減少を認めたが、AGE と HQ の併用添加群では細胞増殖が亢進することが明らかとなった。またその際、血管内皮増殖因子（VEGF）は、AGE と HQ の併用群で遺伝子およびタンパク発現が共に増加することを明らかにした。更に、この *VEGF* の転写亢進は *VEGF* プロモーター領域の - 102 から - 43 の GC box 配列に SP - 1 が結合することで起こることを証明した。すなわち、HQ 単独刺激では細胞はアポトーシスを起こし萎縮型 AMD を引き起こすが、HQ と AGE を併用添加では *VEGF* の発現が亢進し浸出型 AMD が引き起こされる可能性を示唆している。

本研究はこれまで不明であった AMD の発症機序を、そのリスクファクターの視点から検討することで解明できる可能性を示唆しており、有意義な研究と評価される。

## 参 考 論 文

1. Regulators of beta cell death and regeneration.

Takasawa S, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Ota H, Takeda M,  
Sakuramoto-Tsuchida S, Fujimura T, and Tsujinaka H.

In " Pancreatic Islet Biology" , Hardikar A. A. ed, Springer,  
Berlin, in press(2015)

2. Interleukin-6/STAT pathway is responsible for the induction of gene expression of REG I $\alpha$ , a new auto-antigen in Sjogren' s syndrome patients, in salivary duct epithelial cells.

Takanori Fujimura, Takashi Fujimoto, Asako Itaya-Hironaka,  
Tomoko Miyaoka, Kiyomi Yoshimoto, Akiyo Yamauchi, Sumiyo  
Sakuramoto-Tsuchida, Saori Kondo, Maiko Takeda, Hiroki  
Tsujinaka, Masayuki Azuma, Yasuhito Tanaka, Shin Takasawa  
Biochemistry and Biophys. Rep. 2, 69-74 (2015)

3. The effect of blue-blocking intraocular lenses on circadian biological rhythm: protocol for a randomised controlled trial (CLOCK-IOL colour study).

Nishi T, Saeki K, Obayashi K, Miyata K, Tone N, Tsujinaka H,  
Yamashita M, Masuda N, Mizusawa Y, Okamoto M, Hasegawa T, Maruoka  
S, Ueda T, Kojima M, Matsuura T, Kurumatani N, Ogata N.

BMJ Open. 2015 May 12;5(5):e007930.

4. Synergistic activations of REG I $\alpha$  and REG I $\beta$  promoters by IL-6 and Glucocorticoids through JAK/STAT pathway in human pancreatic  $\beta$  cells.

Yamauchi A, Itaya-Hironaka A, Sakuramoto-Tsuchida S, Takeda M, Yoshimoto K, Miyaoka T, Fujimura T, Tsujinaka H, Tsuchida C, Ota H, Takasawa S.

J Diabetes Res. 2015;173058. (2015)

5. Pancreatic  $\beta$  cell proliferation by intermittent hypoxia via up-regulation of Reg family genes and HGF gene.

Ota H, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Miyaoka T, Fujimura T, Tsujinaka H, Yoshimoto K, Nakagawara K, Tamaki S, Takasawa S, Kimura H.

Life Sci. 2013 Nov 4;93(18-19):664-72.

6. Multifocal electroretinograms in age-related macular degeneration before and after photodynamic therapy.

Kojima M, Yukawa E, Shimoyama K, Nochioka K, Tsujinaka H, Matsuura T.

Eur J Ophthalmol. 2012 May-Jun;22(3):412-6.

7. Design of an injectable in situ gelation biomaterials for vitreous substitute.

Annaka M, Mortensen K, Vigild ME, Matsuura T, Tsuji S, Ueda T, Tsujinaka H.

Biomacromolecules. 2011 Nov 14;12(11):4011-21.

8. Time course and spacial distribution of UV effects on human skin in organ culture.

Mori E, Takahashi A, Kitagawa K, Kakei S, Tsujinaka H, Unno M,  
Nishikawa S, Ohnishi K, Hatoko M, Murata N, Watanabe M, Furusawa  
Y, Ohnishi T.

J Radiat Res. 2008 May;49(3):269-77.

9. シリコンオイル併用硝子体手術を施行した朝顔症候群に伴う網膜剥離の  
1例

辻中大生, 宮田季美恵, 後岡克典, 西川良子, 緒方奈保子  
臨床眼科 67 卷 8 号 Page1327-1330 2013 年 08 月

10. 乳癌原発の転移性眼瞼腫瘍の一例

辻中大生, 後岡克典, 下山季美恵, 丸岡真治, 松浦豊明  
眼科臨床紀要 3 卷 11 号 Page1223-1226 2010 年 11 月

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに加齢黄斑変性における病態解明の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 27 年 11 月 10 日

学位審査委員長

生体防御・修復医学

教 授 吉川 正英

学位審査委員

血液・血流機能再建医学

教 授 松本 雅則

学位審査委員（指導教員）

視覚統合医学

教 授 緒方 奈保子