

甲 第 号

益田 尚典 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

	委員長	教授	吉川 正英
論文審査担当者	委員	教授	松本 雅則
	委員(指導教員)	教授	緒方 奈保子

### 主論文

Effects of concentration of amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) on viability of cultured retinal pigment epithelial cells.

培養網膜色素上皮に与えるアミロイド $\beta$ 濃度の影響

Naonori Masuda, Hiroki Tsujinaka, Mariko Yamashita, Tetsuo Ueda, Nahoko Ogata

BMC Ophthalmology 2019 Mar 8;19(1):70. doi: 10.1186/s12886-019-1076-3.

## 論文審査の要旨

加齢黄斑変性は中途失明原因として重要な疾患である。近年、その発症にアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) の関与が指摘されている。本研究は、加齢黄斑変性に対する  $A\beta$  の関与を、網膜色素上皮に及ぼす影響から *in vitro* で検討したものである。培養ヒト網膜色素上皮細胞 (ARPE-19) を用い、 $A\beta$  濃度を変化させ、生存細胞数を WST-8 アッセイ、細胞増殖能を BrdU 取り込み法、VEGF-A, PEDF の発現を Real-time RT-PCR 法、ELISA 法で評価し、さらに最終糖化産物受容体 (RAGE) 遺伝子を siRNA でノックダウンさせた際の VEGF-A, PEDF の変化を検討したものである。低  $A\beta$  濃度 ( $5\mu\text{M}$ ) では生存細胞数の増加、高  $A\beta$  濃度 ( $25\mu\text{M}$ ) では減少、細胞増殖も有意に減少、カスパーゼ 9 阻害剤添加により高  $A\beta$  濃度における生存細胞数減少の抑制を報告している。さらに、低  $A\beta$  濃度において PEDF 濃度および PEDF mRNA は増加するが VEGF-A mRNA には変化は無く、一方、高  $A\beta$  濃度では PEDF mRNA および VEGF-A mRNA はいずれも増加し、この増加は siRAGE 添加により消失することを報告している。すなわち、 $A\beta$  濃度によって網膜色素上皮の  $A\beta$  に対する反応性は異なること、および RAGE が介在することが判明した。これら一連の成績は、 $A\beta$  が RAGE を介して網膜色素上皮からの PEDF や VEGF-A の発現を変化させ、細胞増殖を制御していることを示唆するものであり、加齢黄斑変性に対する  $A\beta$  の関与の一端を明らかにしたものと考えられる。

## 参 考 論 文

1. Severe panuveitis with relapsing polychondritis.  
Naonori Masuda, Ryoko Nishikawa, Tetsuo Ueda, Nahoko Ogata. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2018 Apr 20;11:3-5. doi: 10.1016/j.ajoc.2018.04.024. eCollection 2018 Sep.
  
2. Statins decrease vascular epithelial growth factor expression via down-regulation of receptor for advanced glycation end-products.  
Hiroki Tsujinaka, Asako Itaya-Hironaka, Akiyo Yamauchi, Sumiyo Sakuramoto-Tsuchida, Ryogo Shobatake, Mai Makino, Naonori Masuda, Hiromasa Hirai, Shin Takasawa, Nahoko Ogata. *Heliyon*. 2017 Sep 22;3(9):e00401. doi: 10.1016/j.heliyon.2017.e00401. eCollection 2017 Sep.
  
3. Choroidal structure determined by binarizing optical coherence tomography images in eyes with reticular pseudodrusen.  
Naonori Masuda, Masashi Kojima, Mariko Yamashita, Tomo Nishi, Nahoko Ogata. *Clinical Ophthalmology*. 2017 Apr 27;11:791-795. doi: 10.2147/OPHTH.S135160. eCollection 2017.
  
4. The effect of blue-blocking intraocular lenses on circadian biological rhythm: protocol for a randomised controlled trial (CLOCK-IOL colour study).  
Tomo Nishi, Keigo Saeki, Kenji Obayashi, Kimie Miyata, Nobuhiro Tone, Hiroki Tsujinaka, Mariko Yamashita, Naonori Masuda, Yutarou Mizusawa, Masahiro Okamoto, Taiji Hasegawa, Shinji Maruoka, Tetsuo Ueda, Masashi

Kojima, Toyoaki Matsuura, Norio Kurumatani, Nahoko Ogata

BMJ Open. 2015 May 12;5(5):e007930. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007930

- 5 Highly reflective line in optical coherence tomography images of eyes with macular edema associated with branch retinal vein occlusion.

Taiji Hasegawa, Naonori Masuda, Nahoko Ogata. American Journal of Ophthalmology. 2015 May;159(5):925-33.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.01.033. Epub 2015 Jan 31.

- 6 Relationship between foveal microstructures and visual outcomes in eyes with resolved central serous chorioretinopathy.

Taiji Hasegawa, Masahiro Okamoto, Naonori Masuda, Tetsuo Ueda, Nahoko Ogata. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2015 Mar;253(3):343-50. doi: 10.1007/s00417-014-2695-2. Epub 2014 Jul 31.

- 7 Foveal hemorrhage in an eye with foveal hypoplasia associated with albinism.

Naonori Masuda, Taiji Hasegawa, Mariko Yamashita, Nahoko Ogata.

Clinical Ophthalmology. 2014 Sep 5;8:1731-4. doi: 10.2147/OPHTH.S68475. eCollection 2014.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに視覚統合医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和元年6月11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