

論文審査の結果の要旨

氏名：正 田 千 穂

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Hypoxia-Inducible Factor Inhibitors Derived from Marine Products Suppress a Murine Model of Neovascular Retinopathy

（魚類抽出物はマウス網膜病的血管新生モデルにおいて低酸素誘導因子(HIF)を介した抑制効果を示す）

審査委員：（主 査） 教授 石 原 寿 光

（副 査） 教授 榎 島 誠 教授 日 臺 智 明

教授 高 山 忠 輝

網膜における病的血管新生は、糖尿病性網膜症や未熟児網膜症などにおける主要な病態であり、虚血に至った網膜の細胞から放出される血管内皮増殖因子(VEGF)などの血管新生因子が、病的血管の新生を惹起・促進することにより起こる。現在、抗 VEGF 薬の硝子体内注射が血管新生性網膜疾患への治療法として確立されているが、長期投与による弊害も報告されている。

そこで、正田千穂氏が所属するグループでは、VEGF の発現を制御する低酸素誘導因子(HIF)に着目して、新たな治療法の開発を目指しているが、近年 238 種類の天然物質のスクリーニングにより新規の HIF 阻害作用を持つ物質を発見している。本研究では、さらに魚類 68 種類の水溶性成分を探索し、*in vitro* で HIF 阻害作用を持つ物質を同定し、さらにマウス網膜病的血管新生モデルを用いて、選別された物質の病的血管新生に対する効果を評価した。

in vitro のスクリーニングでは、HIF-luciferase reporter gene を発現させたヒト網膜色素上皮細胞株の ARPE19 とマウス光受容細胞株 661W に、魚類水溶性抽出物を添加し検討した。その結果、4 種類の魚類（メアジ、キビナゴ、カンパチ、クサヤモロ）の抽出物に HIF 阻害作用があることが明らかになった。これらの抽出物の HIF1 α および HIF2 α の mRNA やタンパク発現量に対する効果は様々であり、HIF 阻害作用の分子メカニズムについては、さらなる検討が必要と考えられた。上記 4 種類に加えて、その類縁魚類の抽出物も検討し、合計 6 種の魚類について、その水溶性抽出物が HIF-luciferase reporter gene の活性を低下させることを明らかにした。これらの抽出物について、HIF の標的遺伝子である *Vegf*, *Epo*, *Pdk1* の mRNA 発現を検討すると、いずれも発現を抑制することが確認された。

次にこれらのうち、キビナゴ (*S. gracilis*) とオアカムロ (*D. tabl*) の抽出物について、*in vivo* での検討を行った。仔マウスに酸素誘導性網膜症を作成し、経口的に上記魚類抽出物を与えたところ、キビナゴでは認められなかったが、オアカムロにおいて、有意に病的血管新生を抑制することが明らかとなった。

これらの成績は、病的血管新生を基盤とする糖尿病性網膜症や未熟児網膜症などの治療法開発に有用な情報を提供するものである。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 3 年 2 月 17 日