

## 論文審査の結果の要旨

氏名：花 栗 潤 哉

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Retinal blood flow dysregulation precedes neural retinal dysfunction in type 2 diabetic mice

（2 型糖尿病マウスでは網膜血流調節不全が網膜神経機能障害に先行する）

審査委員：（主 査） 教授 石 原 寿 光

（副 査） 教授 三 木 敏 生 教授 中 山 智 祥

教授 吉 野 篤 緒

糖尿病網膜症は糖尿病の細小血管症の一つで、成人の失明原因の第 2 位である。その病態の解明と予防法、治療法の開発が喫緊の課題である。細小血管障害に基づくと考えられてきたが、最近では明らかな血管病変が現れる前に、神経細胞から構成される網膜のひ薄化が生じていることが報告され、網膜神経細胞の変性が先行する可能性が提唱されている。そこで、花栗潤哉氏は、糖尿病モデルマウスを用いて、糖尿病網膜症発症における血管障害と網膜神経応答の変化の関係を解析した。

まず、参考論文として発表した研究により、マウスにおいて血管障害を解析する方法を確立した。すなわち、臨床で使用されている laser speckle flowgraphy を小型化してマウスに応用し、血流動態をマウスの眼球において評価可能とした。

この方法を用い、2 型糖尿病モデルマウスである db/db マウスと対照である db/m マウスにおいて、100% 酸素暴露および 12 Hz の flicker light 刺激に対する血流動態応答と electric retinogram (ERG) で測定した網膜神経細胞応答の関係を解析した。その結果、高酸素暴露に対し、対照マウスでは測定した 8 週齢から 20 週齢のすべての時点で血流低下が認められるのに対し、db/db マウスでは 8 週齢の段階から低下反応の減弱を認め、14 週齢以降では低下反応が消失していた。また、flicker light 刺激に対しては、db/m マウスでは一貫して血流増加が認められたのに対し、db/db マウスでは血流増加反応が低下しており、12 週齢以降は消失していた。一方、ERG で評価する網膜神経細胞の応答では、いずれの評価項目も 12 週齢まで両マウスで差を認めず、14 週齢以降に db/db マウスで Oscillation potential 2 の implicit time に延長が認められた。

以上の結果から、生後 5 週齢ごろから血糖上昇を認める db/db マウスでは、糖尿病の進行とともに血流動態と網膜神経細胞の刺激応答に障害を認めるが、その過程は血流動態の変化が先行し遅れて神経細胞応答の変化が起こるという経過であることが明らかになった。このことから、血流動態の変化や神経血管応答連関が先行して障害され、続いて神経細胞の機能異常が起こると結論された。これらの研究成果は、これまでに明らかでなかった糖尿病網膜症の発症メカニズムの解明に大きく寄与するものである。

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 4 年 2 月 24 日