

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 緒方 惟彦

〔題名〕

HIF-1 α -dependent regulation of angiogenic factor expression in Müller cells by mechanical stimulation

(機械的刺激下でのミュラー細胞の HIF-1 α 依存的な血管新生因子発現の研究)

〔要旨〕

機械的刺激は、細胞、組織、器官における様々な生物学的プロセスを制御するとともに、様々な疾患の発症に寄与する。網膜は、眼圧、網膜出血、浮腫等によって機械的刺激を受けている。機械的刺激に対する反応は網膜の網膜色素上皮細胞およびミュラー細胞で研究されている。前者の細胞は、網膜における生理的および病理的な血管新生に重要な役割を果たす血管内皮増殖因子(VEGF)の発現が機械的刺激下で増加することが明らかになっている。今回、我々はヒトミュラー細胞における血管新生因子の発現に対する機械的刺激の影響を調査した。I型コラーゲンでコーティングしたチャンバーでミュラー細胞を培養し、それらに周期的伸展刺激を加えたところ、mRNA レベルおよび蛋白質レベルで VEGF および低酸素誘導因子-1 α (HIF-1 α) の発現が増加した。さらに、mRNA レベルでアンジオポエチン 1 (ANG1) の発現が減少した。前者の VEGF の発現は HIF-1 α 阻害剤である CAY10585 により阻害された。そして、RNA シーケンス(RNA-seq)により、血管新生関連経路の遺伝子発現が伸展刺激下のミュラー細胞において上昇することが示された。以上の結果から、機械的刺激が HIF-1 α に依存してミュラー細胞で VEGF 産生を誘導する可能性が示された。これは、HIF-1 α が糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞症などの疾患の潜在的な治療ターゲットであることを示唆している。

学位論文審査の結果の要旨

令和 7 年 2 月 5 日

報告番号	医博甲第 1725 号	氏名	緒方 惟彦
論文審査担当者	主査教授	菅原 一真	
	副査教授	中村 教泰	
	副査教授	木村 和博	
学位論文題目名 HIF-1 α -dependent regulation of angiogenic factor expression in Müller cells by mechanical stimulation (機械的刺激下でのミュラー細胞の HIF-1 α 依存的な血管新生因子発現の研究)			
学位論文の関連論文題目名 HIF-1 α -dependent regulation of angiogenic factor expression in Müller cells by mechanical stimulation (HIF-1 α による機械的刺激下のミュラー細胞における血管新生因子発現の制御) 掲載雑誌名 Experimental Eye Research 第 247 巻 Article number: 16096 (2024 年 8 月掲載) 著者 Tadahiko Ogata, Atsushige Ashimori, Fumiaki Higashijima, Ayano Sakuma, Waka Hamada, Junki Sunada, Ren Aoki, Masanori Mikuni, Kenichiro Hayashi, Takuya Yoshimoto, Makiko Wakuta, Shinichiro Teranishi, Manami Ohta, Kazuhiro Kimura			
(論文審査の要旨) 機械的刺激は、細胞、組織、器官における様々な生物学的プロセスを制御するとともに、様々な疾患の発症に寄与する。網膜は、眼圧、網膜出血、浮腫等によって機械的刺激を受けている。機械的刺激に対する反応は網膜の網膜色素上皮細胞およびミュラー細胞で研究されている。前者の細胞は、網膜における生理的および病理的な血管新生に重要な役割を果たす血管内皮増殖因子(VEGF)の発現が機械的刺激下で増加することが明らかになっている。今回、我々はヒトミュラー細胞における血管新生因子の発現に対する機械的刺激の影響を調査した。I 型コラーゲンでコーティングしたチャンバーでミュラー細胞を培養し、それらに周期的伸展刺激を加えたところ、mRNA レベルおよび蛋白質レベルで VEGF および低酸素誘導因子-1 α (HIF-1 α) の発現が増加した。さらに、mRNA レベルでアンジオポエチン 1 (ANG1) の発現が減少した。前者の VEGF の発現は HIF-1 α 阻害剤である CAY10585 により阻害された。そして、RNA シークエンス (RNA-seq) により、血管新生関連経路の遺伝子発現が伸展刺激下のミュラー細胞において上昇することが示された。以上の結果から、機械的刺激が HIF-1 α に依存してミュラー細胞で VEGF 産生を誘導する可能性が示された。これは、HIF-1 α が糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞症などの疾患の潜在的な治療ターゲットであることを示唆している。 以上より本研究を学位論文として価値ある内容と認めた。			