HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Novel Pharmacological Approach to Treatment of Ocular Neovascular Diseases [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	福原, 淳一
Description	配架番号：2104
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11232号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55665
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Junichi_Fukuhara_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　福原　淳一

学 位 論 文 題 名

Novel Pharmacological Approach to
Treatment of Ocular Neovascular Diseases
(眼内血管新生性疾患治療に対する新規薬物アプローチ)

【背景と目的】

難治性眼疾患の多くは血管新生性疾患である。その中で、我が国でも患者数が増加しており、高度の視力低下をきたす眼内血管新生性疾患として滲出型加齢黄斑変性(AMD; age-related macular degeneration)があげられる。AMD は、加齢に伴う網膜・網膜色素上皮の機能障害によって、網膜の中心部である黄斑にドルーゼンと呼ばれる沈着物が蓄積し、脈絡膜下あるいは網膜下に脈絡膜新生血管（CNV; choroidal neovascularization）を生じる疾患である。CNV は病的新生血管であるため、その脆弱性から黄斑部に出血や滲出性変化を生じ、その結果として重篤な視力低下を引き起こす。滲出型 AMD による視力障害は近年我が国においても社会的問題となっており、患者の生活の質の低下防止、医療経済的な面から AMD の発症・進行を予防することは極めて重要である。

滲出型 AMD における CNV 形成では血管内皮増殖因子（VEGF; vascular endothelial growth factor）が重要な役割を演じており、VEGF を標的とした生物学的製剤、抗 VEGF 製剤の眼内投与が現時点での AMD に対する標準治療となっている。しかしながら、抗 VEGF 抗体は優れた有効性を示す一方で硝子体内注射という投与経路によるため患者の身体的負担が大きい、失明をきたす眼内炎などの重篤な合併症を引き起こすリスクがある、また全身合併症を誘発する可能性がある、という問題点も多い。そのため、より安全性の担保された薬剤の開発が必要となっている。

カリジノゲナーゼはカリクレインとも呼ばれるセリンプロテアーゼの一種で、血液循環改善目的で臨床的にすでに導入されている薬剤であるが、糖尿病モデル動物にこのカリジノゲナーゼを投与すると糖尿病性変化によって眼内で増加する VEGF 濃度が低下し、網膜血管透過性亢進が抑制されることや VEGF アイソフォームの一つ VEGF165 を切断する作用があることなどが報告された。そこで、申請者らは AMD における主要病態、脈絡膜新生血管のモデル動物であるレーザー誘導 CNV モデルマウスを用いて、カリジノゲナーゼが CNV 形成に対する抑制効果を有するかを検討した。

【材料と方法】

C57BL/6J(♂、8 週齢)マウス眼球にレーザー照射(4 発/眼)後、カリジノゲナーゼ投与群（皮下投与、50μg/kg/day）と対照群（基剤投与群）を作成し、両群における CNV サイズを計測することによって同分子の眼内血管新生抑制効果を検討した。次に、カ

リジノゲナーゼが in vivo でも VEGF165 切断能を有するかをウエスタンブロット法によって検討した。また、VEGF は白血球接着分子 intercellular adhesion molecule(ICAM)-1、単球走化性因子 monocyte chemoattractant protein (MCP)-1、interleukin(IL)-6 などの炎症関連分子を誘導することが知られており、これらの分子が CNV 形成に寄与することが報告されている。そこで、網膜色素上皮-脈絡膜複合体中におけるそれらの分子の発現変化を ELISA 法で検討した。さらに、CNV 形成においては浸潤マクロファージが重要な役割を果たしていることが知られている。そのため、マクロファージの特異的マーカーである F4/80 発現を real-time PCR 法で評価し、カリジノゲナーゼにマクロファージ浸潤に対する阻止効果があるかを検討した。

【結果】

カリジノゲナーゼは CNV 形成を抑制し、網膜色素上皮-脈絡膜複合体中の炎症関連分子 ICAM-1, MCP-1, IL-6 の発現量を低下させた。また、CNV 近傍への浸潤マクロファージ数もカリジノゲナーゼ投与によって抑制され、F4/80 の発現もカリジノゲナーゼ投与によって低下していた。さらに、カリジノゲナーゼは in vitro および in vivo において $VEGF_{164}$ 切断能を有する事が確認された。

【考察】

これらの結果から、カリジノゲナーゼは $VEGF_{164}$（ヒトにおける $VEGF_{165}$）を切断し、その結果としてその下流に存在する ICAM-1, MCP-1, IL-6 などの炎症関連分子の発現を低下させることによって CNV 形成を抑制すると考えられた。また、マクロファージによる VEGF 分泌が CNV 形成に重要であることはよく知られており，カリジノゲナーゼは前述の $VEGF_{165}$ 切断という直接的効果のみならず、VEGF 産生細胞である同細胞の浸潤を抑制することによっても CNV 形成を抑制されると推測された。

以上、現時点における検討結果はカリジノゲナーゼがその $VEGF_{165}$ 切断能を介して滲出型 AMD に対する治療として有効性を発揮する可能性を示している。カリジノゲナーゼは前述のごとく臨床的には血液循環改善目的ですでに内服薬として使用されている薬剤である。そのため、その長期投与における安全性は担保されていると考えられ，滲出型 AMD に対する維持期の治療として有用性があると考えられた。今後も検討を行う予定である。

【結論】

実験的レーザー誘導 CNV モデルマウスを用いてカリジノゲナーゼの CNV 形成抑制効果を示した。今後滲出型 AMD 患者に対するカリジノゲナーゼは臨床で有効な薬剤として処方されることが期待される。