



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 福 原 淳 一

主査 教 授 三 輪 聡 一
審査担当者 副査 教 授 石 田 晋
副査 教 授 佐 々 木 秀 直
副査 准教授 松 本 美 佐 子

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)

難治性眼疾患の多くは血管新生性疾患である。その中で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(age-related macular degeneration; AMD)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脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization; CNV) を生じる疾患である。CNVは黄斑部に出血や滲出性変化を生じ、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滲出型 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 (vascular endothelial growth factor; VEGF) 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滲出型 AMD に対する標準治療となっている。しかしながら、抗 VEGF 製剤は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、など問題点も多い。そのため、より安全性の担保された治療法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すでに臨床導入されている薬剤であるが、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近年報告された。そこで、申請者は滲出型 AMD における主要病態、CNV 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。

カリジノゲナーゼ投与群と対照群で比較検討した。CNV サイズを計測し、眼内血管新生抑制効果を検討した。VEGF 切断能を有するかをウェスタンブロット法によって検討した。CNV 形成に

関与する網膜色素上皮・脈絡膜複合体中における各種炎症性サイトカイン発現変化を ELISA 法で検討した。また、マウス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 法で評価した。

その結果、カリジノゲナーゼは CNV 形成を抑制し、網膜色素上皮・脈絡膜複合体中の各種炎症性サイトカイン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 VEGF 切断能を有することが in vitro 実験および in vivo 実験の双方で確認できた。

審査にあたり、副査佐々木秀直教授からカリジノゲナーゼの薬効は発症以前の段階から予防的効果が期待できるか否か質問があった。申請者は前駆病変の段階でも網膜色素上皮から VEGF が産生されていることから疾病の発症予防効果も期待できうると回答した。次いで副査松本美佐子准教授から AMD 発症のリスクファクターと予防法についての質問があった。申請者は最も関連が深い危険因子は喫煙であり、加齢と喫煙が最も発症に関連していると回答した。また大規模試験の結果からビタミン C、ビタミン E、亜鉛、カロテノイドの一種であるルテインが発症予防には有効とされていると回答した。主査三輪聡一教授からはウエスタンブロット法において VEGF 切断後のバンドが二本出現した理由について質問があった。申請者は既報では切断部位が 1 か所とされているが、薬剤濃度や反応時間の条件次第で VEGF の他部位が切断されうる可能性があるとして回答した。

この論文は国際英文誌 Investigative Ophthalmology & Visual Science に原著論文として掲載されており、今後の臨床応用が期待される。

審査員一同はこれらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受ける資格を有すると判定した。