



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development of novel therapeutic agents for refractory sight-threatening ocular diseases [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	劉, 野
Description	配架番号 : 2496
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13720号
Issue Date	2019-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/75802
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Liu_Ye_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 劉 野

主査 教授 神谷 温之
審査担当者 副査 教授 渡邊 雅彦
副査 教授 久住 一郎
副査 教授 田中 真樹

学 位 論 文 題 名

Development of novel therapeutic agents for refractory sight-threatening ocular diseases
(難治性眼疾患に対する新規治療法の開発)

申請者は、二つの代表的な難治性眼疾患である、加齢黄斑変性とブドウ膜炎に対して、新規治療法の開発と、分子レベルでの病態メカニズムについての研究成果を発表した。加齢黄斑変性の実験モデルであるレーザー照射に伴うマウスでの脈絡膜血管新生に対して、新規プロレニン受容体拮抗 RNA 干渉製剤が保護作用を示すこと、NF- κ B を抑制する inhibitor κ B kinase 阻害薬 IMD-0354 がマウスでの実験的ブドウ膜炎の病変を軽減することについて報告した。発表は英語で行われ、きわめて論理的で明快な内容であった。

審査にあたり、まず副査の渡邊教授から、RNA 干渉製剤の作用の時間経過や、製剤の生体内での安定性について質問があった。また、後半のブドウ膜炎に関する実験で、プロレニン受容体と NF κ B の共局在を示す免疫染色データが、画像解析での拡大率不足による偽陽性である可能性について質問がなされた。これに対し、申請者は、レーザー照射後 7 日で薬剤投与を行い、21 日後に薬効を評価しているので、今回みられた RNA 干渉製剤の効果は過渡的な効果ではなく、加齢黄斑変性の慢性的な病態を改善したと考えられると回答した。次いで副査の久住教授より、加齢黄斑変性の分子生物学的治療法のヒトでの臨床応用に向けた課題と考察、ブドウ膜炎の薬物治療で想定される副作用、について質問があった。申請者は、抗 VEGF 療法が現在の標準療法とされるが、実際には非反応性の症例も多数見られることから、眼科領域では抗 VEGF 療法の補完的な新規療法の開発が待望されていること、IMD-0354 は全身投与でもこれまでに明らかな副作用は報告されておらず、眼病態の治療にむけて副作用が問題となる可能性は低いと考えると説明した。副査の田中教授より、正常個体でのプロレニン受容体の眼内での細胞局在に関する質問があった。また、加齢黄斑変性では血管新生から線維化に至る慢性の病態の進行が想定されているが、線維化への薬剤の影響は血管新生を抑えることによる二次的なものかどうか、単一投与のタイミングを変えて検討したか質問があった。また、ブドウ膜炎の実験で他の抗炎症剤が有効であったか、inhibitor κ B kinase 阻害薬が特異的に有効であったのかについて質問があった。申請者は、プロレニン受容体は網膜の神経節細胞層や内顆粒細胞層に局在することを説明した。また、本実験では 7 日ごとに 2 回の眼内投与を繰り返しており、持続的な薬物作用が期待できると考えられるが、投与時

期や薬剤の選択性については検討の余地があると回答した。最後に、主査の神谷教授より、RNA 干渉製剤の効果が部分的である点について質問があり、実験で用いた濃度の選択と根拠について質問があった。また、in vitro の細胞実験では導入効率を上げるためにリポフェクタミンを用いているが、眼内投与による in vivo 実験でリポフェクタミンを用いていないのは何故か。また、今回用いた RNA 干渉製剤の配列は、マウスのみならずヒトにも応用できる配列のデザインとなっているかについて質問があった。申請者は、用量反応性を調査したうえで濃度を設定したこと、効果は確かに部分的であり、他の作用機序も関与するかもしれないと回答した。また、眼内投与実験でのリポフェクタミン共投与は今後の課題であると回答した。また、今回の RNA 干渉製剤はマウスのみならずヒトでも使用可能な配列をデザインしたと回答した。申請者は何れの質問に対しても、自らの研究結果に文献的な考察を加えつつ、おおむね適切に回答したと考えられた。

この学位論文は、代表的な難治性眼疾患のうち、加齢黄斑変性の実験モデルであるレーザー照射に伴うマウスでの脈絡膜血管新生に対して、既存の標準的な治療法である抗 VEGF 療法を補完する新規の分子治療法を提案したこと、また inhibitor κ B kinase 阻害薬 IMD-0354 が実験的ブドウ膜炎の病変を軽減するという知見から、ブドウ膜炎の新規治療薬の開発につながる可能性を示した点で高く評価され、今後のヒトでの治療に向けた臨床応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。