HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	非感染性ぶどう膜炎に対する新規治療標的の検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	鈴木, 佳代
Description	配架番号：2802
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15576号
Issue Date	2023-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90397
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SUZUKI_Kayo_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　鈴木　佳代

非感染性ぶどう膜炎に対する新規治療標的の検討
(Examination of novel therapeutic targets for non-infectious uveitis)

非感染性ぶどう膜炎の治療には, 主としてステロイド薬,免疫抑制薬などが用いられてきた. 近年, 本邦では難治例には tumor necrosis factor (TNF)阻害薬が使用される. しかしながら,これらの治療薬でも重篤な視力障害に陥る症例がみられ, 新薬の開発が今も強く望まれている. そこで新たな治療標的として, 第 1 章では angiopoietin(Ang)2 と vascular endothelial growth factor(VEGF)A に, 第 2 章では plasminogen activator inhibitor(PAI)-1 に着目した.

第 1 章: 非感染性ぶどう膜炎における Ang2 と VEGFA の炎症への関与の検討

【背景と目的】Ang2 は, 様々な炎症刺激により血管内皮細胞から分泌され, 発現が豊富になると, Ang1 の tyrosine kinase with immunoglobulin and EGF homology domain(Tie)2 受容体への結合が競合的に阻害され, 結果として内皮細胞上の白血球接着分子が増加することが報告されている. 一方, VEGFA には, Ang2 の細胞外への分泌を促進させる働きがあることが知られている. 本研究では Ang2 と VEGFA の眼炎症病態への関与を検討することを目的とした.

【対象と方法】特発性ぶどう膜炎患者 16 名(ぶどう膜炎群), 非炎症性眼疾患患者 16 名(対照群)を対象として, 硝子体液中の Ang1, Ang2, VEGFA のタンパク濃度を測定した. また, 実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎(EAU)マウスを用いた検討では, B10.BR マウスにヒト網膜視細胞間レチノイド結合蛋白由来ペプチド(K2 ペプチド)と complete Freund's adjuvant の懸濁液を皮下に免疫し, EAU を惹起した. 免疫後, 11, 16, 21 日目のマウスから網脈絡膜を摘出し, Ang1, Ang2 と VEGFA の mRNA 発現を測定し, K2 ペプチドを除いて免疫した対照群と比較した. また, EAU マウスに対して, それぞれ抗 Ang2 抗体, 抗 VEGFA 抗体, 抗 Ang2 抗体と抗 VEGFA 抗体の同時投与, 抗 Ang2/VEGFA 二重特異性抗体, そして非特異的抗体(対照)を免疫の前日から 5 日毎に計 5 回投与した群を作製し, 臨床的重症度を経時的(3-4 日毎)に観察し, 21 日目に眼球を摘出して病理組織学的重症度を評価した.

【結果】硝子体液中の Ang1, Ang2, VEGFA のタンパク濃度はぶどう膜炎群において対照群と比べ, 有意に高値を示した($p<0.05$). また, Ang1 と Ang2 のタンパク濃度を比べると, ぶどう膜炎群で Ang2 が有意に高値であった($p<0.05$). EAU マウスを用いた検討では, 免疫後 16 日目の網脈絡膜組織で, EAU 群では Ang2 と VEGFA の mRNA 発現が対照群と比べて亢進していた($p<0.05$). EAU マウスの臨床的重症度と病理組織学的重症度は, 抗 Ang2 投与群では対照群と比較して有意に低下し($p<0.05$), 二重阻害群である抗 Ang2 抗体と抗 VEGF 抗体の同時投与群と抗 Ang2/VEGFA 二重特異性抗体投与群ではさらに重症度は低下した

($p<0.01$).

【考察】本研究では, 非感染性ぶどう膜炎患者の硝子体液において Ang2 および VEGFA のタンパク濃度が上昇すること, EAU の網脈絡膜組織において Ang2 および VEGFA の mRNA 発現が亢進すること, Ang2 と VEGFA の阻害で EAU の臨床的重症度と病理組織学的重症度が低下することを明らかとした. Ang2 と VEGFA を阻害したことで Ang 1 優位となり, 内皮細胞上の白血球接着分子が減少し, 炎症が軽減したと考えられる. 加えて, VEGFA には炎症性サイトカインの産生を増幅する働きや白血球遊走を促進する働きがあり, これらも炎症が軽減した 1 つの要因と考えられる.

【結論】Ang2 と VEGFA が非感染性ぶどう膜炎の炎症の進展に関与しており, Ang2 と VEGFA の二重阻害が非感染性ぶどう膜炎の治療に有効である可能性が示された.

第 2 章： 非感染性ぶどう膜炎における PAI-1 の炎症への関与の検討

【背景と目的】PAI-1 は線溶系の生理的阻害因子の一つであるが, 近年, PAI-1 は活性化マクロファージの遊走に不可欠なタンパクとして機能していることが明らかとなり, 炎症と線維化を呈する疾患の新たな治療標的分子として注目されている. そこで, 本研究では PAI-1 の眼炎症病態への関与について検討することを目的とした.

【対象と方法】特発性ぶどう膜炎患者 16 名(ぶどう膜炎群), 非炎症性眼疾患患者 16 名(対照群)を対象とし, 硝子体手術時に採取された硝子体液中の PAI-1 のタンパク濃度を測定した. EAU マウスを用いた検討では, 免疫後, 11, 16, 21 日目のマウスの網脈絡膜組織から, PAI-1 の mRNA 発現を測定し, 対照群と比較した. EAU マウスに対する PAI-1 阻害の効果を検討するため, PAI-1 阻害剤(IMD4482)もしくは溶媒のみ(対照群)を免疫の 3 日後から 20 日目まで連日投与した群を作製し, 臨床的重症度を経時的(3-4 日毎)に観察した.

【結果】硝子体液中の PAI-1 はぶどう膜炎群において対照群と比べ, 有意に高値を示した($n=16$, $p<0.05$). EAU マウスを用いた検討では, 免疫後 16 日目の網脈絡膜組織において, EAU 群で PAI-1 の mRNA 発現が対照群と比べて有意に亢進していた($p<0.05$). EAU マウスの臨床的重症度は, IMD4482 投与群では対照群と比較して,免疫後 14, 17, 21 日目で有意に低下した($p<0.05$).

【考察】本研究では, 非感染性ぶどう膜炎患者において PAI-1 の硝子体液中のタンパク濃度が上昇していること, EAU の網脈絡膜組織において PAI-1 の mRNA 発現が亢進していること, そして PAI-1 阻害剤である IMD4482 により EAU の臨床的重症度が低下することが示された. PAI-1 は low-density lipoprotein receptor-related protein を介したマクロファージの遊走に関与することや, toll like receptor-4 を介してマクロファージを活性化することが報告されており, これらの機序が炎症を軽減させた要因として考えられる.

【結論】PAI-1 が非感染性ぶどう膜炎の炎症の進展に関与しており, PAI-1 が非感染性ぶどう膜炎に対する新たな治療標的となる可能性が示された.