



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_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	鈴木佳代
主査	教授	氏名	英之
審査担当者	副査	准教授	矢口裕章
	副査	教授	藤山文乃

学位論文題名

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)

本研究は、非感染性ぶどう膜炎の臨床検体ならびにその動物モデルである実験的自己免疫性ぶどう膜炎(EAU)マウスを用いて、非感染性ぶどう膜炎の新規治療標的の検討を行ったものである。第1章では angiopoietin (Ang) 2 と vascular endothelial growth factor (VEGF) A を、第2章では plasminogen activator inhibitor (PAI) -1 を標的分子とした。まず、非感染性ぶどう膜炎患者の硝子体液と血清を用いて、これらの標的分子のタンパク濃度を測定し、非感染性ぶどう膜炎患者ではこれらの標的分子が眼局所で増加していることを明らかにした。次に、EAU マウスの網脈絡膜組織を用いて mRNA 発現の測定を行い、これらの標的分子が EAU の経過中に亢進していることを示した。さらには、抗 Ang2 抗体、抗 VEGFA 抗体、抗 Ang2/VEGFA 二重特異性抗体や PAI-1 阻害剤を用いて、これらの標的分子を阻害することで、EAU マウスの重症度が低下することを明らかにし、非感染性ぶどう膜炎の新たな治療標的となる可能性を提示した。

審査にあたり、まず副査の矢口裕章准教授からどのように標的分子の決定をしたのか質問があり、申請者は抗 VEGFA 抗体はすでに眼科領域では非感染性ぶどう膜炎による黄斑浮腫や脈絡膜新生血管などに使用されている薬剤で、近年、加齢黄斑変性や糖尿病網膜症への抗 Ang2/VEGFA 抗体の臨床使用が始まったことで着想を得たことを回答した。次に、臨床使用されている抗 Ang2/VEGFA 抗体と EAU マウスでの実験に使用した抗体の投与方法や用量が異なっている点について質問があり、抗 Ang2/VEGFA 抗体は硝子体内注射として臨床使用されているため、投与できる用量には制限があり、今回 EAU マウスでみられた消炎効果が硝子体内注射でも効果が得られるかについては検討課題であると回答した。また、PAI-1 阻害剤は実際に臨床で使用する場合にはどういった方法で投与するかという質問に対して、申請者は PAI-1 は線溶系も含めすでに様々な働きを持つ分子であることが知られている分子であり、副作用のことを考え、全身投与ではなく眼への局所投与が望ましいと考えていると回答した。

次に、副査の藤山文乃教授より、マウスの網脈絡膜で mRNA を測定しているが、これらの標的分子は網脈絡膜のどの細胞に存在しているかという質問があり、申請者は今回の研究では検討していないが、既報では血管内皮細胞内などに存在していることが示されてい

ると回答した。次に、ヒトの硝子体液でタンパク濃度の測定を行ったが、これらの分子はどこから分泌されているのか質問があった。この質問に対して、ぶどう膜炎では血管透過性が亢進するため、血管から炎症性サイトカインなどの分子が硝子体液中に漏出していると思われると回答した。また、非感染性ぶどう膜炎患者の硝子体液中では Ang2 が高く、血清中では Ang1 が高いとの結果について、その理由について質問があった。この質問に対して申請者は、非感染性ぶどう膜炎は眼局所で炎症を起こす疾患であり、眼局所で Ang2 が上昇することで、全身では Ang1 が競合的に消炎の方向にシフトするべく反応性に上がっている可能性が想定されるが、その点についても検討課題であると回答した。

最後に、主査の氏家英之教授より、今回、臨床検体での標的分子の濃度は炎症の程度など状態によって違いがあるか質問があり、今回使用した標本は強い硝子体混濁を呈し眼内リンパ腫との鑑別を要した症例であり、眼所見や炎症の違いによって濃度が異なるかについては検討できていないと回答した。次に、mRNA 発現の結果について、VEGFA と Ang2 にピークに差がある理由、また炎症がもっとも強くなる 21 日目ではなく、16 日目に発現のピークがあることについて質問があり、EAU の炎症の経過中に VEGFA は Ang2 よりも早い時点での炎症に関与していると考えていること、mRNA はタンパクの発現よりも早くピークが現れるので 21 日目ではなく、16 日目にピークがあったと思われると回答した。また、非感染性ぶどう膜炎においてマクロファージの遊走の関与はどの程度あるのか質問があり、非感染性ぶどう膜炎は多数の原因疾患があり、疾患によってマクロファージの関与の程度が異なるため、どの疾患に対して治療効果が得られるかは検討課題であると回答した。

この論文は、非感染性ぶどう膜炎の新たな治療標的の開発に寄与するものであり、今後の更なる病態解明と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。