

博士論文要旨

網脈絡膜血管病変の病態解明並びに 新規治療薬の探索に関する研究

増田 智美

病的な眼内血管新生や黄斑浮腫を伴う眼疾患は、視力低下や失明を引き起こし、患者の生活の質を著しく損なう。近年、抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 抗体治療によって失明のリスクは劇的に減少したが、高額な抗体治療による経済的負担及び定期的な硝子体内投与による身体的負担並びに抗 VEGF 治療の恩恵を受けられないノンレスポonderの存在など様々な課題が残されている。そのため、VEGF とは異なる治療標的の探索及び抗 VEGF 抗体と併用可能な治療薬の探索が望まれている。

そこで、本研究では、糖尿病網膜症及び滲出型加齢黄斑変性症 (AMD) に焦点を当て、網脈絡膜血管病変の病態解明並びに新規治療薬の探索に関する研究を行った。

1. コモンマーモセットを用いたレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルの確立

脈絡膜血管新生を特徴とする滲出型 AMD に焦点を当て、臨床応用を想定した研究を実現するために、非ヒト霊長類コモンマーモセットを用いてレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルを作製した。レーザー照射部位において、血管外漏出、CD31 陽性血管内皮細胞並びに VEGF 高発現が認められ、光干渉断層像による非侵襲的な脈絡膜新生血管の撮像に成功した。また、本モデルにおいて、滲出型 AMD の治療薬である抗 VEGF 抗体は脈絡膜血管新生を抑制することを明らかにした。

2. 脈絡膜血管新生に対するエダラボンの作用

脈絡膜血管新生病態に対する酸化ストレスの関与を明らかにするため、マウス及びコモンマーモセットレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルを作製し、脳保護薬であるラジカルスカベンジャーエダラボンの作用を検討した。エダラボンは、レーザー照射後の脂質過酸化及び血管内皮細胞の増殖を抑制し、マウス及びコモンマーモセット脈絡膜血管新生に対して抑制作用を示すことを明らかにした。

3. 糖尿病網膜症におけるアポリポ蛋白質 E (ApoE) の役割

近年、糖尿病網膜症の進行にリポ蛋白質の関与が示唆されることから、リポ蛋白質の構成因子 ApoE の網膜血管新生に対する作用を検討した。糖尿病網膜症患者の硝子体液において、ApoE 及び VEGF の濃度が増加し、正の相関が認められた。ヒト組換え ApoE2 及び ApoE3 は、内皮型一酸化窒素合成酵素を部分的に介して培養ヒト網膜毛細血管内皮細胞の増殖及び遊走を促進すること並びにマウス高酸素負荷網膜症モデルの病的網膜血管新生を促進することを明らかにした。

以上、本研究において、世界で初めてコモンマーモセットレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルを確立した。また、医薬品としてその有用性や忍容性が既に認められているラジカルスカベンジャーエダラボンは、滲出型 AMD に対する有益な新規治療薬候補の 1 つとなることを見出した。さらに、ApoE とくに ApoE2 及び ApoE3 が網膜血管新生を促進することから、糖尿病網膜症の病態形成への関与が示唆された。

【略語】

AMD	: age-related macular degeneration
ApoE	: apolipoprotein E
VEGF	: vascular endothelial growth factor

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	増田 智美 (静岡県)
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第9号
学位授与年月日	平成30年3月10日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	網脈絡膜血管病変の病態解明並びに新規治療薬の探索に関する研究
論文審査委員	(主査) 稲垣 直樹
	(副査) 保住 功
	(副査) 原 宏和

本論文は、眼内血管新生を特徴とする滲出型加齢黄斑変性症 (AMD) 及び糖尿病網膜症の病態解明並びに新規治療標的の探索を行い、その成績をまとめたものである。

大型霊長類及びげっ歯類の特長を兼ね備えた小型サルのコモンマーモセットを用いて、世界で初めてレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルを確立した。また、ラジカル捕捉作用を有する脳保護薬エダラボンは、脂質過酸化を抑制し、マウス及びコモンマーモセットレーザー誘発脈絡膜血管新生を抑制することを明らかにした。さらに、糖尿病網膜症患者硝子体液中でアポリポ蛋白質 E (ApoE) が増加していること、アイソフォーム ApoE2 及び ApoE3 は、内皮型一酸化窒素合成酵素を介して、ヒト網膜毛細血管内皮細胞の増殖を促し、マウス高酸素負荷網膜症モデルの網膜血管新生を促進することを明らかにした。

以上、滲出型 AMD の病態解明並びに治療薬の探索に有用なコモンマーモセットモデルを確立し、エダラボンの滲出型 AMD に対する有用性を明らかにした。加えて、ApoE の網膜血管新生促進作用を明らかにした。本論文は、滲出型 AMD に対するエダラボンのリポジショニングの可能性を見出し、ApoE が糖尿病網膜症の新規治療標的となることを示唆しており、博士 (薬科学) 論文として価値あるものと認める。