

博士論文要旨

サル網脈絡膜血管病変モデルの確立及び それを用いた病態解明と治療標的の探索に関する研究

稲垣 賢

網膜静脈閉塞症及び滲出型加齢黄斑変性に対する動物実験モデルは、取扱いの容易さやコストの観点から、これまではマウスなどの齧歯類が汎用されてきた。しかし、齧歯類には黄斑が存在せず、临床上、黄斑に血管新生や浮腫が形成される網膜静脈閉塞症及び滲出型加齢黄斑変性の病態を完全に模倣することは困難である。一方、非ヒト霊長類は、黄斑を含む網膜構造を有することから臨床に近い病態を呈する。また、遺伝子がヒトに近似していることから、病態関連因子の同定や抗体医薬品や遺伝子治療の有効性を検討することが可能である。すなわち、非ヒト霊長類モデルから得られた病態機序に関する知見及び候補薬はヒトへの外挿性が高い。こうした背景から、本研究では非ヒト霊長類であるカニクイザルを用いて、網膜静脈閉塞症 (retinal vein occlusion: RVO) モデル及び脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization: CNV) モデルを作製し、臨床で第一選択薬の抗血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 薬の有効性を確認してモデルの確立を行った。さらに、これらサル病態モデルを用いて、浮腫の治療ターゲットになり得るサイトカインの同定並びに CNV 病態末期の課題である線維性組織に対する評価法の確立を目指した。

1. カニクイザル網膜静脈閉塞症モデルの確立

カニクイザルを用いて、レーザー照射により網膜静脈を閉塞させ、浮腫を誘発する網膜静脈閉塞症モデルを確立した。本モデルの詳細な解析から、血管漏出や網膜層の増加並びに慢性期における網膜菲薄化を明らかにした。続いて、代表的な抗VEGF薬であるラニビズマブを用いて、本モデルに対する有効性を検討したところ、血管漏出及び網膜菲薄化に対する有効性を見出すことができた。

2. カニクイザル脈絡膜血管新生モデルの確立

滲出型加齢黄斑変性に焦点を当て、カニクイザル脈絡膜血管新生モデルを用いて臨床所見で見られる血管漏出及び網膜厚の増加を再現した。また、本モデルにおいて滲出型加齢黄斑変性患者の予後悪化に関わる線維化組織の形成が認められた。抗 VEGF 薬の投与によって、血管漏出及び網膜厚増加は共に抑制され、さらに線維性瘢痕の形成も抑制された。したがって、本モデルは滲出型加齢黄斑変性病態である血管漏出だけでなく、線維性組織の評価系としても有用であることが示唆された。

3. 浮腫を伴う網膜血管病変に対するバイオマーカー及び新規治療標的の探索

カニクイザル網膜静脈閉塞モデルより採取した前房水におけるサイトカイン並びに成長因子の同定を行った。VEGFに加え、Interleukin-6、Monocyte chemoattractant protein-1 及び Angiopoietin-2 は網膜静脈閉塞後に発現が増加した。抗 VEGF 薬の投与によって、前房水に含まれる VEGF量は減少した。一方、Interleukin-6、Monocyte chemoattractant protein-1 及び Angiopoietin-1 に対する抗 VEGF薬の作用は認められなかった。また、カニクイザル脈絡膜血管新生モデルの光干渉断層撮影画像に見られる網膜下高反射病巣は、線維性組織と共局在したことから、線維性組織に対するイメージングバイオマーカーとして有用であることが示唆された。

以上、本検討では、カニクイザルを用いて網膜静脈閉塞症及び滲出型加齢黄斑変性に対する動物実験モデルの確立を行った。これらのモデルではいずれも臨床に類似した所見が再現され、病態解明及び治療薬開発に有用であることが示唆された。さらに、本研究で確立した動物実験モデルは、網脈絡膜血管疾患におけるトランスレーショナル研究にも有用であると考えられる。

【略語】

CNV: choroidal neovascularization

RVO: retinal vein occlusion

VEGF: vascular endothelial growth factor

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	稲垣 賢 (大阪府)
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第 2 8 号
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 1 0 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	サル網脈絡膜血管病変モデルの確立及びそれを用いた病態解明と治療標的の探索に関する研究
論文審査委員	(主査) 北市 清幸
	(副査) 原 宏和
	(副査) 位田 雅俊

本研究は、霊長類であるカニクイザルにおける網脈絡膜血管病変モデルの確立を試み、そのモデルが新規治療標的やバイオマーカーの探索に有用であるかを評価した研究である。黄斑浮腫を形成する網膜静脈閉塞症モデルでは、すでに網膜静脈閉塞症治療薬として用いられている抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 薬が病態急性期における黄斑浮腫の形成および病態慢性期における網膜菲薄化に対して効果を示すことを明らかにした。また、レーザー照射で作製した滲出型加齢黄斑変性モデルでは、抗 VEGF 薬は血管漏出の亢進や網膜厚の増加を抑制するものの、線維性瘢痕の形成に対しては限定的にしか効果を示さないことを明らかにした。この結果は、患者視力の増悪に關与する線維性瘢痕の形成阻止には新たな治療標的の探索が必要であることを示唆していると考えられた。さらに、上述の 2 つのモデルにおけるバイオマーカー探索を行い、候補となるサイトカイン等を見出した。以上、病態モデルに繁用されるげっ歯類ではなく、サルを用いて網脈絡膜血管病変に対するモデルの確立を試みたことは極めて意欲的であり、今後の網脈絡膜血管病変の治療戦略においても貴重な情報を提供することになった本研究を博士（薬科学）の論文として価値あるものと認める。