

審査の結果の要旨

氏名 高橋 秀徳

本研究は先進国の失明原因第一位である加齢黄斑変性に対し、疾患の原因である脈絡膜新生血管(CNV)の新規治療法を開発するため、マウス CNV モデルの精度を高め、改良を加えた同モデルにおいて 3 種の新規治療法の基礎的検討を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. レーザー誘発マウス CNV モデルは CNV の新規治療法開発に汎用されているが、発生する CNV のばらつきが大きいことが指摘されていた。レーザー照射直後のマウス脈絡膜を仔細に検討し、照射するレーザーの空間強度分布を計算して対比させることにより、ばらつきの少ないレーザー照射の条件を見いだした。また、照射後 1 ヶ月にわたってマウス蛍光眼底造影を定量化し、従来よりも早期に検討しても同様の結果が得られることを確認し、スクリーニングに用いやすい簡便な系を確立した。
2. CNV には血管内皮増殖因子(VEGF)の系が重要な働きをする。VEGF 受容体 2 の阻害薬は多数開発され癌の新生血管に対する治験段階に達しているが、マウス CNV モデルにおいて検討した報告によれば体重減少を来す用量と CNV を抑制する用量が近く、加齢黄斑変性のごとき慢性疾患への応用は困難であった。今回中外製薬において合成された VEGF 受容体 2 への選択性が特に高い化合物を 6 種、マウス CNV モデルにおいて内服で検討し、体重減少の 1/16 の濃度まで CNV 蛍光漏出を抑制する化合物#0451 が得られた。内服であっても VEGF 受容体 2 選択性を上げることで CNV 抑制能を保ったまま副作用を減弱させ得ることが示されたので、薬剤を病変に集中させるドラッグデリバリーシステムと組み合わせることで更に臨床応用に近づけると考えられた。
3. Short intestinal RNA(siRNA)は特定の遺伝子を knock down することができるが、易分解性で全身投与には修飾が必要である。Wrapped Liposome(WL)は siRNA を安定的に内包し、血管漏出部位に集積する性質を持つ。蛍光付加 siRNA を WL に内包し、マウス CNV モデルに静脈投与したところ、CNV への強い集積及び滞留を認めた。VEGF 受容体 1 は下流の機能解析が進んでおらず、CNV モデルにおいて促進的に作用するのか未だ確定的ではなかったが、この VEGF 受容体 1 を対象とする siRNA を WL に内包し、マウス CNV モデルに静脈投与したところ、有意な抑制効果が認められた。siRNA 内包 WL の静脈投与は CNV の治療に有用と考えられ、VEGF 受容体 1 以外の因子について更なる検討が必要と考えられる。
4. 抗 VEGF 抗体硝子体投与は加齢黄斑変性に対し臨床応用されているが、繰り返し投与が必要で細菌感染や網膜剥離のリスクが指摘されている。VEGF 受容体 2 に対する免疫療法はマウス腫瘍モデルにおいて有意な腫瘍抑制が認められ、新生血管に主に発現する VEGF 受容体 2 に対し細胞障害性 T リンパ球を誘導され、新生血管を障害することが報告されている。免疫は一度確立すれば年余にわたり効果を発現すると考えられ、

以上、本論文はマウス CNV モデルを改良し、同モデルにおいて新規治療法を 3 種検討してその有用性を明らかにした。本研究は未だ改良の余地のある加齢黄斑変性治療に新規治療手段を提案するものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。