

審査の結果の要旨

氏名 小畑 亮

本研究は中途失明の主要原因疾患である加齢黄斑変性に対して用いられるレーザー治療法について、まず経瞳孔温熱療法に関してはその問題点を検証するために、次に光線力学療法に関してはその問題点を検証した後にステロイド投与併用の効果を評価する目的で、*in vitro* および *in vivo* における実験を行った。結果は以下に要約される。

1. 経瞳孔温熱療法における眼底レーザー光吸収率の定量的指標として、レーザー反射光出力測定を導入した。すなわち、経瞳孔温熱療法施行時には、眼底におけるレーザー光吸収率の個体差のために、レーザー照射時の網膜温度上昇にばらつきが生じる可能性が推測されていたものの、レーザー光吸収率の非侵襲的かつ定量的評価方法は確立されていなかった。本検討では、レーザー照射時の反射光出力を測定する装置を試作し、反射光出力と *in vitro* モデル眼底の光吸収率あるいは家兎眼底色素との間に有意な関連が認められる事を示した。この結果より、反射光出力はレーザー光吸収率の指標となりうる可能性が示唆された。
2. 経瞳孔温熱療法における、眼底レーザー光吸収率の多寡に起因した網膜温度上昇の変化を実験的に示した。すなわち、経瞳孔温熱療法施行時の温度上昇については過去には十分検討されていなかったが、本検討では、*in vitro* モデルおよび有色・白色家兎において、*in vitro* モデル眼底の光吸収率あるいは家兎眼底色素、レーザー反射光出力、およびレーザー照射時の眼底温度上昇に有意な関連が認められた。さらに、加齢黄斑変性症例に対して反射光出力を測定したところ、約 3.5 倍の個体差を認めた。これらの結果は、臨床上経瞳孔温熱療法の治療効果が限定的であった背景には、眼底におけるレーザー光吸収率の個体差のために、レーザー照射時の網膜温度上昇にばらつきが生じ、不十分な効果や過量照射といった問題が生じている可能性があることを示唆している。

3. 光線力学療法施行時の、網膜色素上皮細胞における血管新生関連因子の発現変化を示した。すなわち、光線力学療法による網膜色素上皮細胞での光化学反応または脈絡膜血管の閉塞に伴う低酸素により、治療後副次的に血管新生促進反応が生じる可能性が推察されていたものの、詳細は不明であった。本検討では、ヒト網膜色素上皮細胞株を用いた *in vitro* モデルを構築し、光線力学療法後の網膜色素上皮細胞の反応について検討した。その結果、網膜色素上皮細胞での光化学反応は、細胞死を生じない濃度において、血管新生促進因子である血管内皮成長因子 (VEGF) の発現を亢進させ、血管新生抑制因子である色素上皮由来因子 (PEDF) 発現を低下させた。次に、網膜色素上皮細胞に対する低酸素刺激によって、VEGF 発現は亢進していた。これらの結果より、臨床における、光線力学療法における再発または照射後の滲出性変化増悪という問題点の背景として、光線力学療法施行時の網膜色素上皮細胞における血管新生促進因子の発現亢進および血管新生促進因子の発現低下が寄与する可能性が示唆された。
4. ステロイド併用光線力学療法の併用効果に関するメカニズムを示した。すなわち、上述の光線力学療法モデルにおいてステロイドを添加すると、光線力学療法後の VEGF 発現亢進および PEDF 発現低下はいずれも有意に抑制されていた。この結果より、ステロイド投与を併用した光線力学療法が、単独療法に比して再発しづらく治療回数が少なくすむ背景に、光線力学療法後の網膜色素上皮細胞における VEGF 発現および PEDF 発現低下を抑制することで、新生血管の再発のリスクを減弱させている可能性が示唆された。

以上、本論文は加齢黄斑変性に対するレーザー治療法について、まず経瞳孔温熱療法の問題点に関して、従来試みられなかった手法を用いて解明した。さらに、光線力学療法に関しては、レーザー施行後の副次的な血管新生関連因子発現変化という、過去には検討されていなかった問題点を提示し、またその問題に対する解決法としてのステロイド併用療法に関して、初めて分子基盤からその利点の一部を明らかにした。本研究は加齢黄斑変性に対する治療法のさらなる進歩に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。