

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 太田 光

論 文 題 目

Switching from aflibercept to brolucizumab for the treatment of refractory neovascular age-related macular degeneration

(治療抵抗性の加齢黄斑変性症例に対するafliberceptからbrolucizumabへの切り替え)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 久場 博司
名古屋大学教授

委員 室原 豊明
名古屋大学教授

委員 安藤 雄一
名古屋大学教授

指導教授 西口 康二

論文審査の結果の要旨

別紙1-2

本論文では aflibercept 硝子体内注射 (IVA) に抵抗性のある加齢黄斑変性 (AMD) 症例において brolucizumab への切り替え効果を検討し、切り替え後 16 週で滲出性変化のコントロールにおいて良好な結果を示した。一方で、brolucizumab 投与後の眼内炎症の発症や維持期には注射間隔を 8 週間以上に延長しなければならないことが brolucizumab 単独治療の継続を妨げる要因であることを示した。

1. 血管内皮細胞は内皮特異的に発現する Vascular Endothelial cadherin (VE-cadherin) により、細胞間接着が制御されている。通常では血管周皮細胞から分泌される Angiopoietin-1 (Ang-1) が血管内皮細胞上の Tie-2 受容体を介して、VE-cadherin に作用し細胞間接着を強固にしている。また、Ang-1 は Tie-2 受容体を介して血管周皮細胞と血管内皮細胞の接着を安定化させるという作用も担っている。低酸素状態になると、VEGF 濃度が上昇する。VEGF は VEGF type2 受容体を介して VE-cadherin の接着を減弱し、血管透過性を亢進する。また、血管内皮細胞が VEGF を感知すると、Angiopoietin-2 (Ang-2) の分泌が亢進する。Ang-2 は Ang-1 と競合し Tie-2 受容体に結合することで、VE-cadherin の接着を減弱させるとともに血管周皮細胞の血管内皮細胞からの離脱を引き起こし、さらに血管透過性を亢進させる。
2. brolucizumab はヒト化一本鎖抗体フラグメントであり、VEGF-A に対して高い結合親和性を示し、血管内皮細胞表面に発現する VEGF 受容体である VEGFR1 および VEGFR2 に対する結合を阻害する。また、分子量が約 26kDa であり、既承認の VEGF 阻害薬よりも小さいことが特徴である。そのため、1 回の投与量でモル換算では、aflibercept の約 12 倍、ranibizumab の約 22 倍と高濃度での投与が可能となり、より効果的に組織に浸透し、網膜新生血管の滲出性変化を抑制すると考えられる。
3. brolucizumab 関連眼内炎症は複数の報告でアレルギー性の病態関与が指摘されており、リスクファクターに関しては、日本人、女性、高血圧、網膜血管閉塞の既往などが指摘されている。しかし、症例数、報告数は限られており、一定の見解はなく、今後も検討が必要であると考えられる。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	太田 光
試験担当者	主査 久場 博司		副査 ₁ 室原 豊明	
	副査 ₂ 安藤 雄一		指導教授 西口 康二	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. VEGFにより血管透過性亢進が起こるメカニズムについて2. AMD症例において、brolucizumabがafliberceptなど他の抗VEGF薬と比較し滲出性変化の抑制効果強い理由について3. brolucizumab関連眼内炎症の病態とリスクファクターについて <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、眼科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				