

## 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 安間玲緒

論 文 題 目

Intravenous immune globulin suppresses angiogenesis

in mice and humans


(マウスとヒトにおける、ヒト免疫グロブリン製剤の  
抗血管新生作用)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

高橋 雅 実 

委員

名古屋大学教授

戸松 健 治 


委員

名古屋大学教授

秋山 真 志 

指導教授

名古屋大学教授

寺崎 浩 子 

## 論文審査の結果の要旨

今回我々は、加齢黄斑変性、角膜血管新生、大腸癌、線維肉腫、末梢動脈疾患の計5種類のマウスモデルに対してヒト静注免疫グロブリン製剤（iVIG）を静脈注射し効果を検討した。iVIGのFc部分がFcγRIを介して眼、筋、腫瘍における血管新生を抑制することを示し、この結果、加齢黄斑変性、増殖糖尿病網膜症、未熟児網膜症などの、失明を引き起こす新生血管疾患の眼内治療薬として応用できる可能性が示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. FcγRI以降のシグナル伝達について、FcγRIを多く発現しているマクロファージで検討したところ、FcγRIによって活性化することが知られている因子であるc-Cblのリン酸化を確認した。また、c-CblノックアウトマウスではIgG製剤の投与で血管新生の抑制を確認出来なかったことなどと併せ、FcγRIを介した血管新生抑制効果にはc-Cblが関与していた。c-Cblが活性化するとVEGF受容体などの受容体型チロシンキナーゼを分解させると報告されており、今回の実験系でもVEGFR1の発現量が抑制されていた。別の報告として纏めた。

2. 本研究では、眼、筋、腫瘍における血管新生モデルを用いiVIGに抗血管新生作用がある事を示した。いずれも急性炎症の側面があるモデルでiVIG投与によりマクロファージの遊走減少が見られたが、今後さらなる検討が必要と考えられる。

3. 別の報告で、臨床で用いられている様々なヒトIgG1抗体製剤が、IgG1の高親和性レセプター受容体であるFcγRIを介して血管新生を抑制する事を示した。しかし、これらの抗体製剤はいずれも人為的に作製されたモノクローナル抗体であるので、ヒトの体内で作られた血液製剤で組成の60%をIgG1サブクラスが占めているiVIGでも同様の効果が認められるかどうか検討する必要があった。また、ヒトIgG1抗体製剤と同程度の効果が認められればiVIGの方が安価であるため、世界中のより多くの患者を治療できるようになるためiVIGの研究を行った。

4. 角膜血管新生の患者を対象としてFc部分がある抗VEGF-A抗体製剤（ベバシズマブ）とFc部分がない抗VEGF-A抗体製剤（ラニズマブ）を比較検討した臨床研究が報告されており、ベバシズマブの血管抑制効果がより高かったと報告している。我々の実験でも、同様にFc部分を持つ抗体製剤のほうがより高い血管新生抑制効果を示したが、抗VEGF抗体とiVIG-Fcの相乗効果を直接は調べてはいない。今後の研究で行っていきたい。

5. 腎移植患者の腎と炎症性筋疾患患者の筋でiVIG治療前後の生検標本を検討した。iVIG治療後の患者では血管密度の減少がみられた一方で、iVIGの代替治療である血漿交換治療を受けた患者の血管密度には減少を認めなかった。

6. 原発性免疫不全症および続発性免疫不全症の治療や、認可外治療として、川崎病、特発性血小板減少性紫斑病、皮膚筋炎、ギランバレー症候群などにも用いられる。

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	安間玲緒
試験担当者	主査 高橋雅夫 門松健治 秋山真志			
	指導教授 寺崎浩子			

## (試験の結果の要旨)

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。

1. FcγR1以降のシグナル伝達はどうなっているか
2. IvIg (免疫グロブリン製剤) は抗炎症作用なのか抗血管新生作用なのか
3. IvIgを検討対象とした理由は
4. 抗VEGF抗体とIvIg-Fcを介した作用両方で相乗効果はあるか
5. IvIg治療後にヒトの臓器でも血管新生が抑制されているか
6. IvIgはどのような疾患で用いられているか

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。