

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 叶 福 相

論 文 題 目

Plasma-activated medium suppresses choroidal neovascularization in mice: a new therapeutic concept for age-related macular degeneration


(プラズマ賦活液による脈絡膜新生血管抑制：加齢黄斑変性の新規治療法開発)

論文審査担当者

主 査

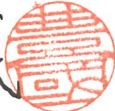
委員

名古屋大学教授

高橋 雅英 


委員

名古屋大学教授

豊岡 伸哉 


委員

名古屋大学教授

長尾 恒二 

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

今回プラズマ活性溶液 (PAM) の硝子体注射による加齢黄斑変性 (AMD) の新しい治療法を考案した。本研究では、プラズマ活性溶液は網膜血管内皮細胞の管腔形成やレーザー誘発脈絡膜新生血管 (CNV) を抑制すること、また、既存の正常網膜血管には影響を与えず網膜毒性は弱いことが判明した。これらの結果は、プラズマ活性溶液が AMD の治療に有効かつ安全に使用しうることを示唆している。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. PAM は濃度依存的に網膜血管内皮細胞の増殖能を抑制する。例えば 2.5 % PAM では網膜血管内皮細胞の生存能が 72 % 低下した。
2. 細胞運動能の障害は多くの眼科疾患で重要と認識している。PAM はがん細胞の遊走能・浸潤能を抑制したと報告されている。我々の検討では運動能に対する検討は行っていない。今後の検討課題とする。
3. 過去に報告されているように、プラズマによって過酸化水素などが産生される。我々の検討では、活性酸素を中和する目的で N-アセチルシステイン (NAC) を用い、NAC は PAM による影響を部分的に抑制した。このことから、PAM による影響は活性酸素の産生と、未知の分子の両方が関与していると考えている。
4. マウスの実験では、0.5 ~ 2.0 μL 投与した。過去の報告では、マウスの眼球容量は約 10 μL とされているので、眼球内での最終濃度は 1/20 から 1/5 と考えられる。
5. 臨床応用するためには、さらに安全性に関する検討を行う必要があると考える。そして大前提として、PAM の力価を表現する単位 (グラフ上の軸に書くことができる単位) が必要になると考える。
6. 我々の実験で用いた PAM は現在作成し得る中で最高濃度のものである。またマウス実験で用いられる硝子体注射量は最大で 2 μL であり。今回の我々の実験では最高濃度の PAM を最大量投与したといえ、この条件下で明らかな網膜毒性は確認されなかった。しかし、細胞実験では PAM による細胞毒性が確認されたことから、より高濃度の PAM を用いれば網膜毒性が生じると考えられる。だからこそ臨床応用では PAM の適正濃度を判断することが重要と考えられる。

本研究は、AMD の新規治療法を開発する上で、重要な知見を提供した。

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	叶福相
試験担当者	主査 高橋雅夫  豊岡伸哉  長紀規  指導教授 長崎浩子 			
(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. PAMは濃度依存的に網膜血管内皮細胞の増殖能を抑制する。例えば25%PAMでは網膜血管内皮細胞の生存能が72%低下した。 2. 細胞運動能の障害は多くの眼科疾患で重要と認識している。PAMはがん細胞の遊走能・浸潤能を抑制したと報告されている。我々の検討では運動能に対する検討は行っていない。今後の検討課題とする。 3. 過去に報告されているように、プラズマによって過酸化水素などが産生される。我々の検討では、活性酸素を中和する目的でN-アセチルシステイン(NAC)を用い、NACはPAMによる影響を部分的に抑制した。このことから、PAMによる影響は活性酸素の産生と、未知の分子の両方が関与していると考えている。 4. マウスの実験では、0.5~2.0 μL投与した。過去の報告では、マウスの眼球容量は約10 μLとされているので、眼球内での最終濃度は1/20から1/5と考えられる。 5. 臨床応用するためには、さらに安全性に関する検討を行う必要があると考える。そして大前提として、PAMの力価を表現する単位(グラフ上の軸に書くことができる単位)が必要になると考える。 6. 我々の実験で用いたPAMは現在作成し得る中で最高濃度のものである。またマウス実験で用いられる硝子体注射量は最大で2 μLであり。今回の我々の実験では最高濃度のPAMを最大量投与したといえ、この条件下で明らかな網膜毒性は確認されなかった。しかし、細胞実験ではPAMによる細胞毒性が確認されたことから、より高濃度のPAMを用いれば網膜毒性が生じると考えられる。だからこそ臨床応用ではPAMの適正濃度を判断することが重要と考えられる。 <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>				