

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 南波 里奈

論 文 題 目

In Vitro Epiretinal Membrane Model and Antibody Permeability:
Relationship With Anti-VEGF Resistance in Diabetic Macular Edema


(In vitro 黄斑上膜モデルと抗体透過性

~糖尿病黄斑浮腫における抗 VEGF 耐性との関連~)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

勝野 雅央 


名古屋大学教授

委員

久場 博司 


名古屋大学教授

委員

丸山 彰一 

名古屋大学教授

指導教授

森崎 浩子 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、抗血管内皮増殖因子（VEGF）薬である Ranibizumab による治療を受けた糖尿病黄斑浮腫（DME）患者 35 例 43 眼において黄斑上膜（ERM）の有無で臨床的差異を検討した。ERM 並存群と非並存群の間で年齢や性別、糖尿病罹病期間、HbA1c、糖尿病網膜症の重症度、汎網膜光凝固術を含むレーザー治療の既往、高血圧や腎疾患、後部硝子体剥離の有無に有意差は認めなかった。また、ERM 並存群では初回抗 VEGF 薬治療前後の中心網膜厚（CRT）変化率、12 か月後の CRT および視力が有意に改善しにくいという結果が得られた。次に、ヒト ERM 標本で確認された培養細胞株を用いて *in vitro* ERM モデルを新規に構築し、その有無によって抗体透過性が異なるか評価した。Alexa Fluor 488 rabbit fragment もしくは FITC 標識した Ranibizumab を加えてから 24 時間後の Transwell の上区画の蛍光量は有意に増加し、下区画の蛍光量は有意に減少した。これらの結果から、*in vitro* ERM モデルにおいて ERM の存在が抗体透過性を低下させることが示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 糖尿病網膜症が重症になるほど硝子体中の VEGF が増加することは知られており、抗 VEGF 薬で VEGF が阻害される以上に眼内で産生されている可能性がより高くなる可能性がある。また、後部硝子体皮質に存在する硝子体細胞は VEGF などの炎症性サイトカインを分泌しており、後部硝子体剥離非併存眼では黄斑部に接しているため後部硝子体剥離併存眼よりも網膜の血管透過性が亢進し DME が悪化する可能性もある。今回 ERM 併存群と非併存群の 2 群間には糖尿病網膜症の重症度に有意差はなく、後部硝子体剥離を生じている症例群でも ERM 併存群の方が抗 VEGF 薬の治療効果が有意に低下しており、ERM による抗 VEGF 薬の透過性の低下が一因であると考えられる。
2. 後部硝子体皮質には硝子体細胞が存在しており VEGF などの炎症性サイトカインを分泌すると言われており、硝子体による酸素消費量も多いことが知られている。硝子体手術による治療においては、ERM を除去し抗 VEGF 薬の網膜への抗体透過性改善をはかるだけではなく、硝子体を除去することで VEGF の産生量を減らし、かつ酸素消費量を抑え眼内の低酸素状態を改善し、VEGF 産生を抑える利点があると考えられる。
3. 動物の場合は視力などの自覚症状の評価が難しく、また網膜の黄斑部を OCT で毎回同じ位置で撮影するなど客観的な評価も困難である。これまでに動物実験での検証は報告されておらず、細胞実験で ERM を模したモデルも報告されていない。本研究の *in vitro* ERM モデルはヒトの ERM と同様に I 型コラーゲンを産生して類似した構造を持っており、ERM を研究するための新規の *in vitro* ERM モデルとして有用であり得る。

本研究は ERM を伴う DME の治療法を確立する上で、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	南波 里奈
試験担当者	主査	勝野 雅央 	副査 ₁	入場 博司 
	副査 ₂	丸山 彰一 	指導教授	李崎 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. 糖尿病黄斑浮腫における抗VEGF薬耐性の機序について 2. 黄斑上膜を伴う糖尿病黄斑浮腫の治療について 3. 黄斑上膜を伴う糖尿病黄斑浮腫の細胞実験の意義について <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>				