

学 位 論 文 審 査 要 旨      公開審査日 2014 年 6 月 25 日 (水)

報告番号： 乙 第 2074 号	氏名： 阿川 毅
------------------	----------

論文審査 担当者	主査 教授 黒田 雅彦 印	副査 教授 水口 純一郎 印
		副査 教授 羽生 春夫 印

**審査論文の題目：**

Profile of intraocular immune mediators in patients with age-related macular degeneration and the effect of intravitreal Bevacizumab injection

(加齢黄斑変性患者における液性因子の網羅的解析とベバシズマブ硝子体内注射の影響)

**著 者：**

Tsuyoshi Agawa, Yoshihiko Usui, Yoshihiro Wakabayashi, Yoko Okunuki, Ma Juan, Kazuhiko Umazume, Takeshi Kezuka, Masaru Takeuchi, Yasuyuki Yamauchi, Hiroshi Goto

掲載誌：Retina ( in press, 2014)

**論文要旨：**

【背景と目的】 滲出性加齢黄斑変性(AMD)に対して血管内皮増殖因子(VEGF)を標的とした治療法の有効性が証明されているが、本治療に伴う VEGF 以外の眼内の液性因子を網羅的に解析している研究はない。また、抗 VEGF 療法直後における眼内の液性因子の変化についても不明な点が多い。本研究では AMD 患者の眼内の液性因子を測定し、対照群と比較検討するとともに、抗 VEGF 療法であるベバシズマブ硝子体注射 2 日後の眼内の液性因子を測定し、投与前と比較検討した。具体的には、抗 VEGF 療法を施行した AMD 患者 37 眼 37 例を検討した。また、年齢をマッチさせた白内障患者 28 眼 28 例を対照コントロールとした。液性因子の測定には抗 VEGF 薬投与直前に眼圧調整の目的で採取した前房水を用いた。ベバシズマブ硝子体注射 2 日後に白内障手術をした 10 眼 10 例についても同様に手術開始時に前房水を採取した。これらの前房水を用い、フローサイトメトリーによって 23 種類の液性因子を網羅的に測定した。統計学的解析には Bonferroni-Holm 法を用い、有意水準は 0.0022(0.05/23)とした。【結果】 AMD 患者の前房水中 VEGF と angiogenin、IP-10、MIP-1 $\beta$ 、Mig、MCP-1 の濃度は、対照群と比較して有意に高かった(p<0.0022)。多変量解析の結果、angiogenin の濃度が 2 群を識別する重要な要因であった(p=0.0004)。ベバシズマブ硝子体注射 2 日後の前房水中 VEGF 濃度は減少傾向にあり(p=0.049)、一方、IL-6 と IL-8 の濃度が有意に増加していた(p<0.0022)。【考察】 VEGF、angiogenin、IP-10、MCP-1 $\beta$ 、Mig は AMD の病態に関連していることが示唆された。ベバシズマブ硝子体注射後には炎症性の液性因子の濃度が上昇しており、炎症を誘導している可能性が示された。

**審査過程：**

- 1.本研究の背景、意義、研究手法、倫理的事項に関する説明がなされた。
- 2.ベバシズマブ硝子体注射後の IL-6 と IL-8 の濃度上昇に関して質問がなされ、適切な回答が得られた。
- 3.AMD の臨床的重症度と各種液性因子の濃度の相関に関しての質問がなされ、適切な回答が得られた。
- 4.AMD の疫学に関して質問がなされ、適切な回答が得られた。
- 5.検体のサンプリング時期の妥当性に関しての質問がなされ、適切な回答が得られた。
6. AMD に対する生物製剤の治療に関する質疑応答がなされ、的確な見解が述べられた。
- 7.本研究結果をふまえた今後の臨床応用についての展望が述べられた。

**価値判定：**

本研究においては、AMD における抗 VEGF 療法後の眼内の液性因子の網羅的解析がなされた。その結果、VEGF の減少以外にも、様々な血管増殖因子の低下や炎症性サイトカインの変動が明らかになった。今後の AMD の病態の把握、治療戦略にとって重要な知見であり、学位論文としての価値を認める。