

平成25年 2月

佐々木慎一 学位論文審査要旨

主 査 清 水 英 治
副主査 佐 藤 建 三
同 井 上 幸 次

主論文

Associations of IL-23 with polypoidal choroidal vasculopathy

(IL-23とポリープ状脈絡膜血管症の関連)

(著者：佐々木慎一、宮崎大、三宅賢一郎、寺坂祐樹、金田周三、池田欣史、船越泰作、
馬場高志、山崎厚志、井上幸次)

平成24年 Investigative Ophthalmology & Visual Science 53巻 3424頁～3430頁

参考論文

1. 網膜下に遊走滲出塊を伴った特異なUveal Effusionの1例

(著者：佐々木慎一、佐々木勇二、小松直樹、井上幸次)

平成22年 あたらしい眼科 27巻 845頁～849頁

学 位 論 文 要 旨

Associations of IL-23 with polypoidal choroidal vasculopathy

(IL-23とポリープ状脈絡膜血管症の関連)

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration :AMD) は近年特に高齢者の視力障害の大きな要因となっている。欧米と比較すると本邦ではAMDの中でも特にポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy :PCV) が占める割合が多い。近年AMDとIL-6やIL-8との関連が報告され、AMD症例で血中CRPの上昇が報告されるなど、AMDがもつ炎症性疾患としての側面に注目が集まっている。AMDの発症機序を解明するためには、AMDにおいて誘導されるサイトカインのプロファイルが必要となる。そこでPCVの病態形成に關与する炎症性サイトカインに着目し、前房内炎症性サイトカイン濃度との関連性を検討することとした。

方 法

対象は鳥取大学医学部附属病院眼科において、PCV と診断され、抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 薬治療を行った 62 例の PCV 患者と、対照群として白内障症例 36 例。それぞれ抗 VEGF 薬投与または白内障手術直前に前房水を 100~200 μ l 採取し、前房水中のサイトカイン、ケモカインの濃度を ELISA プロテインアレー法により測定し、相関解析、さらにロジスティック解析によりその寄与をオッズ比として評価した。

さらに蛍光眼底造影所見を基準として PCV 病変からの滲出の程度によって PCV 群を exudative 群 20 例と、non exudative 群 42 例に分けてそれぞれサイトカインの検討を行った。

結 果

PCV 群では対照群と比較して前房水中の IL-4、IL-10、IL-23 の有意な上昇を認めた。また、ロジスティック解析を行うと、IL-23、VEGF、IL-4 が PCV と有意な関連を示した。中でも IL-23 は、最上位四分位点に対するオッズ比 (OR) 16.3、95%信頼区間 (CI) 3.5-75.2、($P=0.0003$) と VEGF (OR: 5.7、95%CI 1.2-26.1)、IL-4 (OR: 4.0、95%CI 1.3-12.7) よりも強い関連を示した。PCV 群における VEGF レベルは、IL-10 (相関係数 $\rho=0.477$ 、

$P < 0.0005$)、IL-4 ($\rho = 0.281$ 、 $P = 0.05$) と有意な正の相関を示した。このことから IL-4 と IL-10 は PCV の病態形成に関して VEGF と密接に関連していることが示唆された。

IL-23 は VEGF とは有意な相関がないものの ($\rho = 0.24$ 、 $P = 0.16$)、IL-10 とは有意な相関を認めた ($\rho = 0.53$ 、 $P < 0.001$)。IL-23 は PCV の病態形成に関しては VEGF とは独立して、間接的に関連していることが示唆された。

蛍光眼底造影における滲出性病変には、IL-5、IL-4、IL-10、IL-23、IL-1 α の有意な関連を認めた。これにより IL-4、IL-5、IL-10 など Th2 タイプのサイトカインが PCV の滲出性病変に関連があることが示唆された。

考 察

AMD を炎症性疾患としてとらえる最近の報告に一致して、PCV 患者の前房水中に IL-4、IL-10、IL-23 の炎症性サイトカインの上昇を認め、特に IL-23 の上昇が PCV と強い関連を示した。

Genome-wide screening analysis (GWA) によって補体 H 因子の変異が AMD のリスクファクターであることが知られている。また近年喘息モデルで IL-23 と補体の関連が報告されるなど、IL-23 が複雑な補体制御を受けていることが判明している。

AMD の前駆病変となるドルーゼン中にも多く含まれるアミロイドが IL-23 を誘導することが知られているが、PCV 群では IL-23 の上昇は認めたが、IL-12 の上昇は認めず、これはアミロイドが誘導する IL-23 の上昇パターンと一致する。

IL-23 が PCV 形成に及ぼす役割はまだ明らかではないが、今回の検討で IL-23 が PCV の病態形成に関して VEGF とは独立した機序をとることが示唆され、今後の新たな治療戦略のターゲットとしての可能性が期待できるといえる。

結 論

PCV と前房水中 IL-23 の強い関連性は、IL-23/Th17 経路を含む炎症性プロセスの病態への強い関与を示唆し、IL-23 が PCV の新たな疾患マーカーとなりうる可能性が示唆された。

審査結果の要旨

本研究はポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy: PCV) と前房内炎症性サイトカイン濃度との関連性を検討し、PCVの新たな疾患マーカーを探索したものである。

その結果、PCV患者の前房水中にIL-4、IL-10、IL-23の上昇を認め、特にIL-23の上昇が強い関連があることを見出した。

現在のPCV治療のターゲットとなっているVEGFとの相関解析から、IL-4とIL-10はVEGFとの関連性が示唆された一方で、IL-23が関与するPCVの病態形成はVEGFとの独立性が示唆され、このことは本研究による報告が初めてとなるものである。

本論文の結果は、PCVの病態形成にこれまで知られているVEGFとは独立して働くIL-23の関与を認めるもので、今後PCVの新たな治療戦略の可能性を示唆するものであり、明らかに学術水準を高めたものと認める。