

平成27年2月

# 川本由紀美 学位論文審査要旨

主 査 清 水 英 治  
副主査 山 本 一 博  
同 井 上 幸 次

## 主論文

Associations of inflammatory cytokines with choroidal neovascularization in highly myopic eyes

(強度近視眼の脈絡膜血管新生と炎症性サイトカインの関連)

(著者：川本（山本）由紀美、宮崎大、佐々木慎一、三宅賢一郎、金田周三、池田欣史、馬場高志、山崎厚志、野口由美子、井上幸次)

平成27年 RETINA, THE JOURNAL OF RETINAL AND VITREOUS DISEASES 掲載予定

## 参考論文

1. Efficacy of herpes virus helicase-primase inhibitor, ASP2151, for treating herpes simplex keratitis in mouse model

(単純ヘルペスウイルス角膜炎のマウスモデルにおけるヘルペスウイルスヘリカーゼ - プライマーゼ阻害剤ASP2151の有効性)

(著者：佐々木慎一、宮崎大、春木智子、川本（山本）由紀美、神鳥美智子、矢倉慶子、鈴木宏、井上幸次)

平成25年 British Journal of Ophthalmology 97巻 498頁～503頁

# 学 位 論 文 要 旨

## Associations of inflammatory cytokines with choroidal neovascularization in highly myopic eyes

### (強度近視眼の脈絡膜血管新生と炎症性サイトカインの関連)

病的近視は社会的失明の重要な原因で、近視性脈絡膜血管新生 (mCNV) など種々の脈絡膜病変と関連している。mCNVは強度近視患者の5~10.2%に生じ、著しい視力障害を引き起こすが、その病因はまだはっきりとは分かっていない。近年、脈絡膜血管新生 (CNV) と加齢黄斑変性 (AMD) の関連が報告されているため、mCNVの病態生理もまた炎症から引き起こされうると仮定して、CNV関連炎症性サイトカインとmCNVや近視性黄斑症、さらには治療に対する反応との関連について検討した。

### 方 法

対象は、鳥取大学医学部附属病院眼科でmCNVと診断されベバシズマブ硝子体内注射 (IVB) 治療を行ったmCNV患者51例、対照群として白内障症例でCNVのない強度近視眼14例と正常眼35例。それぞれIVB治療または白内障手術直前に前房水を100~200  $\mu$ l採取し、前房水中のサイトカイン濃度をELISAを用いて測定し、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 (OR) として評価した。また眼底写真より近視性黄斑症を重症度で3つのカテゴリーに分類し、サイトカインとの関連を調べた。

### 結 果

Vascular endothelial growth factor (VEGF) とIL-8は、CNVのない強度近視眼よりもmCNV眼で有意に高く、mCNVと強い関連を示した (それぞれOR 2.00、2.25 per quartile、 $P < 0.05$ )。その他のサイトカインはmCNVと有意な関連を示さなかった。mCNV患者の近視性病変を重症度に応じて3カテゴリーに分類すると、IL-8とMCP-1はカテゴリーの進展に伴い有意に上昇した ( $P < 0.05$ )。VEGFはカテゴリー2のみで有意に高値を示した ( $P < 0.05$ )。またIVB再治療率はカテゴリーの進行に伴い有意に上昇し ( $P < 0.05$ )、MCP-1のみが反復治療群で有意に高値であった ( $P = 0.006$ )。

## 考 察

前房水サイトカイン解析により、mCNV眼でIL-8とVEGFが上昇し、MCP-1は黄斑症カテゴリーに依存して上昇することが分かった。mCNVに対しIVBは高い治療効果を示したが、抗VEGF治療に抵抗性を示す症例が進行した黄斑症カテゴリーにみられ、そこではVEGFの上昇がみられなかった。このことから黄斑症が進行すると、VEGF産生細胞が萎縮性変化を起し、CNVの誘引となる追加または代替のカスケードが働くと考えられた。また、血管新生との関連が報告されているIL-8は、mCNVに対しVEGFと似たようなORを示し、VEGFと同等あるいはさらなる役割を果たす可能性を示した。老化した網膜色素上皮細胞や内皮細胞に誘導され、細胞外マトリックスのリモデリングに必要なメディエーターと複雑な相互関係をもつMCP-1は、IVBへの治療抵抗性と関連を示し、カテゴリーの進行とも関連していた。このことからMCP-1は治療ターゲットまたは治療抵抗性マーカーとなる可能性が考えられた。

## 結 論

強度近視眼におけるmCNVと、VEGFや炎症性サイトカインの上昇、および黄斑症病変との有意な関連性は、mCNVの成因における炎症の関与を示し、新たな治療ターゲットの可能性が示唆された。