

論文の内容の要旨

論文題目 硝子体網膜癒着と脈絡膜血管透過性亢進所見に 着目した滲出型加齢黄斑変性の検討

氏名 野村 陽子

滲出型加齢黄斑変性（AMD）は、網膜中心部の黄斑部に生じる脈絡膜新生血管からの滲出性変化、出血を特徴とする進行性の疾患で、欧米では以前より中途失明の第一の原因である。疾患感受性遺伝子が複数報告されている他、発症の危険因子として加齢、喫煙、肥満、光線曝露、心血管疾患の既往、 $\omega 3$ 不飽和脂肪酸の摂取不足などが報告されており、本邦においても、超高齢化と食生活などの環境の変化により患者数が増大している。抗血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）阻害薬の眼内への継続投与が現在の標準治療であるが、視力改善の程度は限定的であり、治療に対する反応性は様々である。このため、病態解明に基づき、本疾患に対して個別化医療を確立することが今後の重要課題である。AMDの研究は欧米において白人を対象とした研究が進んでいる。しかしながら、欧米と日本を含む東アジアでは病態、臨床像において多くの差異があることがわかっており、本邦の AMD 症例を用いた検討が重要である。

眼科領域の画像検査の進歩は著しく、本検討で用いた高深達光干渉断層計、超広角走査レーザ検眼鏡も近年使用可能になった眼底検査機器である。光干渉を利用して光の進行方向の距離を計測する技術を応用した光干渉断層計は AMD の脈絡膜新生血管膜そのものやそれに伴う滲出性変化の有無の判定に優れており、診断や治療の適否を判断するのに欠かせない検査となっている。その中でも高深達光干渉断層計は、中心波長が 1050nm と超高波長の光源を用いており、これまでの光干渉断層計に比較して、高速に撮影することができ、かつ深さによる信号低下が少ないので硝子体から脈絡膜まで前後方向に広がる組織や病変の全体像を高感度に描出することができる。眼球は球体であるため、従来の眼底カメラで撮影できるのは最大で 50 度の画角の範囲であった。しかし、超広角走査レーザ検眼鏡は 200 度の画角を持ち、眼底の 80% 以上を一視野におさめることができる。さらに、照射する光の波長を調整することで眼底の自発蛍光を捉えることができる。自発蛍光を主に発しているリポフスチンは網膜色素上皮細胞が視細胞外節を貪食することで蓄積する物質であり、加齢や病的状態で増加する。リポフスチンの蓄積および減少は網膜色素上皮の異常を示すため、自発蛍光画像を撮影することで網膜色素上皮の状態を非侵襲的に把握することができる。従来 AMD は、その臨床像から黄斑部に限局した病態と

して考えられ、黄斑部についての検討が多くなされてきた。しかしながら近年、上述の画像撮影装置を用いてより広い範囲、すなわち硝子体や脈絡膜にも特徴的な変化が認められることが海外より報告されてきている。本邦の AMD 症例においては未だ報告が存在しなかったため、AMD を黄斑部局所のみならず眼球の広範囲にわたる異常ととらえ直し、その病態を、特に本邦での特異性に着目し明らかにすることを目的として本検討を行った。本検討では、黄斑部外の所見として特に硝子体網膜癒着および脈絡膜血管透過性亢進所見に着目した。

まず、硝子体網膜癒着についての検討を行った。硝子体は透明なゲル構造をもつ組織であり、透光体として存在するとともに眼球形態を保持している。硝子体は出生時には網膜前面に広く接しているが、加齢に伴い 40 歳代頃から液化化し、網膜前面から剥離してくるのが生理的变化である（後部硝子体剥離）。この後部硝子体剥離が起きず、硝子体と網膜が強固に癒着している状態が硝子体網膜癒着であるが、近年、欧米の白人症例を対象に AMD の患者では硝子体網膜癒着の頻度が、対照群と比較して高いことが報告された。そこで、我々は本邦の AMD 患者を対象に検討を行った結果、硝子体網膜癒着が存在すると現在の標準治療である抗 VEGF 阻害薬に抵抗性を示すことが明らかとなった。また、後部硝子体未剥離に伴う治療抵抗性のメカニズムを明らかにすべく AMD 症例の前房水を調べたところ、硝子体網膜癒着が存在すると眼内の VEGF および炎症性サイトカインのうち C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2), C-C motif chemokine ligand 11 (CCL11), C-X-C motif chemokine ligand 10 (CXCL10), C-X-C motif chemokine ligand 13 (CXCL13) の眼内濃度が高いことがわかった。

次に、脈絡膜透過性亢進所見を認める AMD についての検討を行った。脈絡膜は、網膜色素上皮の外層に位置し、血管に富む組織で、網膜の外層を栄養している。AMD の病態の本態である新生血管は脈絡膜から生じる。脈絡膜血管透過性亢進(choroidal vascular hyperpermeability: CVH) 所見は、インドシアニングリーン造影検査の後期像において一カ所または複数箇所の過蛍光領域を呈することで判断され、脈絡膜動脈系の造影剤流入遅延や脈絡膜静脈系の血管系拡張と共に認められることが多く、脈絡膜循環障害と関連の深い所見と考えられている。この CVH 所見は、AMD の病型のうち本邦に多いポリープ状脈絡膜血管症 (Polypoidal choroidal vasculopathy: PCV) で高頻度に認められることが報告されており、PCV の病態を修飾する一因子と考えられていた。しかしながら、PCV 以外の AMD においても CVH 所見を有する症例が存在することが報告され、本論文では特定の病型のみならず AMD 全体で CVH 所見を有する症例の臨床的特徴を明らかにすることを目的に検討を行った。まず高深達光干渉断層計を用いて検討すると、CVH 所見を呈する AMD 症例は黄斑部のみならず、広範囲に脈絡膜が厚いことが明らかとなった。また、CVH 所見を有する AMD 症例は抗 VEGF 阻害薬に抵抗性であることが示された。さらに、脈絡膜厚を規定するメカニズムを解析すべく白内障症例の前房水中の CXCL13 濃度を調べたところ、脈絡膜が厚い症例では眼内の CXCL13 濃度が高かった。加えて、正常剖検眼の染色標本で脈

網膜血管内皮細胞に CXCL13 が明瞭に認められた。最後に、超広角走査レーザ検眼鏡を用いて網膜色素上皮異常の検討を行った。網膜色素上皮細胞は、網膜の最外層の単層の円柱上皮であり、視細胞の支持の他に、視細胞外節の貪食作用、視物質の還元作用、ポンプ機能などを有している。AMD 症例においては周辺部の網膜色素上皮異常が高頻度に認められると米国から報告されたことを受けて、本邦の AMD 症例を対象として超広角走査レーザ検眼鏡を用いて周辺部網膜色素上皮異常所見の頻度について検討した。次に、CVH 所見の有無に基づき、AMD 症例を 2 群に分類し、眼底周辺部異常所見について検討した。その結果、本邦の AMD 症例においても米国の既報と同様に对照群と比較して周辺部網膜色素上皮異常所見を高頻度に認められた。加えて、CVH 所見を有する AMD 症例は、周辺部網膜色素上皮異常がより多いことが示された。

本研究では、次の 2 点に焦点をあてて検討を重ねた。すなわち、1 点目は AMD を黄斑部に限局した疾患としてとらえるのではなく、硝子体網膜界面、広範な脈絡膜および網膜色素上皮異常を背景とした広い範囲の病態ととらえ直すこと、そして、2 点目は研究が進んでいる欧米の白人症例とは様々な点で異なる本邦の AMD 症例の特徴に着目することである。その結果、まず硝子体網膜癒着は、単独で治療抵抗性に関与することがわかり、その AMD における臨床的重要性が示された。硝子体網膜癒着のある症例では、眼内の VEGF 濃度が有意に高いことを示し、治療抵抗性を生じるメカニズムの解明の一端になると考えられた。次に、日本人 AMD 患者の 4 割弱を占める CVH 所見を有する AMD は、広範に脈絡膜が肥厚しており、中間周辺部の網膜色素上皮異常も高頻度にみられた。すなわち、これまで考えられてきたような黄斑部に限局した疾患ではなく、眼底周辺部まで広がる網膜色素上皮異常、脈絡膜異常を背景とすることが明らかとなった。加えて CVH 所見を有する AMD 症例は現在の標準治療である抗 VEGF 阻害薬に抵抗性を示すことが明らかとなり、今後は CVH 所見の有無に応じて治療方針も変更する個別化医療への取り組みが必要と考えられた。白内障症例を用いた検討では、炎症性サイトカインのうち CCL2、CCL11、CXCL10、CXCL13 の濃度が後部硝子体剥離眼では低いことが示された。これらの炎症性サイトカインと AMD との関連はいくつか報告があるものの、病態関与のメカニズムは不明な点が多く、今後の検討が必要である。同じく白内障症例の検討で、脈絡膜厚と眼内 CXCL13 濃度が正の相関を示すことが明らかとなった。さらに、正常剖検眼の組織標本で脈絡膜血管内皮細胞に CXCL13 の局在が認められた。CXCL13 の眼内での局在および生理的役割に関しては報告がほとんどなく、脈絡膜厚と CXCL13 との関連を解明するためには AMD 眼での検討に加えて実験系での検討が必要と考えられる。炎症性サイトカインに関する本論文の検討は非 AMD 症例での検討であり、結果がすなわち AMD での病態解明に結びつけられるものではないが、硝子体網膜癒着および脈絡膜厚と炎症性サイトカインとの関連について初めて明らかにしたものであり、今後の機序の解明に繋がる成果と考えられた。AMD は依然として病態の完全な制御は難しく、患者の QOL の低下は著しい。欧米の研究成果をそのまま本邦に当てはめるのではなく、また、AMD を眼球広範囲にわ

たる病態ととらえ直すことで、さらなる病態理解、新たな治療の開発につながるよう継続して研究を続けていきたい。