

氏 名	根元 栄美佳
(ふりがな)	(ねもと えみか)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第25号
学位審査年月日	令和3年7月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Effects of regorafenib, a multi-kinase inhibitor, on conjunctival scarring in a canine filtration surgery model in comparison with mitomycin-C (イヌ緑内障濾過手術モデル眼における、術後レゴラフェニブ点眼の眼圧下降および濾過胞形成に及ぼす効果：マイトマイシンCとの比較)
論文審査委員	(主) 教授 朝日 通雄 教授 河田 了 教授 矢野 貴人

学位論文内容の要旨

《緒言》

緑内障は、視神経と視野に特徴的変化をきたす眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である。しかし、通常眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制することができる。エビデンスに基づいた治療法は眼圧を下降させることであるが、薬物治療やレーザー治療によって十分な眼圧下降が得られない場合は観血的手術の適応になる。緑内障手術に対してもっとも一般的に行われている濾過手術、特に線維柱帯切除術は、線維柱帯を中心とした強膜組織を切除して房水を結膜下に誘導し、濾過胞を形成することで眼圧を下降させる術式である。現在、濾過手術はマイトマイシンC (MMC) 併用によって濾過胞癒着化が抑制され、長期に濾過胞が維持されることにより、より強い眼圧下降効果が得られている。しかし、術後晩期に生じる濾過胞壁の菲薄化による濾過胞漏出やそれに

伴う濾過胞感染などの重篤な合併症が問題となっており、MMC 術中投与に代わる薬剤や新たな投与方法が求められている。

《目 的》

マルチキナーゼ阻害薬であるレゴラフェニブは、線維芽細胞増殖因子 (FGF) 受容体、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 受容体 1~3、血小板由来成長因子 (PDGF) 受容体、アンジオポエチン (TIE2) 受容体などに阻害作用を有することから、線維芽細胞増殖抑制作用が期待できる。今回、イヌ濾過手術モデル眼におけるレゴラフェニブ点眼薬の眼圧、濾過胞形成とその形態に対する効果について検討した。

《方 法》

1) 実験 1

ビーグル犬を用いて緑内障濾過手術モデル眼を作製し、2%レゴラフェニブ点眼薬 (レゴラフェニブ群、n=6) または点眼基剤 (100%パラフィン) (対照群、n=6) を術後 4 週間 1 日 2 回点眼した。眼圧と、濾過胞スコアを術後 2、4 週目で評価し、術後 4 週目で安楽死ののちに組織学的検討を行った。

2) 実験 2

実験 1 と同様の緑内障濾過手術モデル眼において、術中結膜下に 5 分間 MMC を暴露 (MMC 群、n=6)、もしくは 2%レゴラフェニブ点眼薬を術後 12 週間 1 日 2 回点眼した (レゴラフェニブ群、n=6) 2 群を比較した。眼圧と、濾過胞スコアを術後 4、8、12 週目で評価し、術後 12 週目に超音波生体顕微鏡にて濾過胞形態を観察した。術後 12 週目で安楽死ののちに組織学的検討を行った。

《結 果》

1) 実験 1

レゴラフェニブ群においてのみ、術後 4 週目まで有意に眼圧下降は維持され、濾過胞ス

コアは対照群と比較し有意に高値であった。さらに、結膜下組織/強膜面積比、濾過胞結膜下組織のコラーゲン密度と毛細血管数、ビメンチン陽性細胞数、transforming growth factor- β (TGF- β) 陽性細胞数、proliferative cell nuclear antigen (PCNA) 陽性細胞数、 α -smooth muscle actin (α SMA) 陽性細胞数はレゴラフェニブ群にて有意に低下していた。

2) 実験 2

眼圧下降と濾過胞スコアはレゴラフェニブ群と MMC 群との間に有意差を認めなかったが、超音波生体顕微鏡での観察では濾過胞壁はレゴラフェニブ群で有意に厚く形成されていた。ビメンチン、TGF- β 、PCNA、 α SMA の各陽性細胞数については両群間に有意差はなかったが、濾過胞の結膜下組織のコラーゲン密度と毛細血管数の低下についてはレゴラフェニブ群では MMC 群ほど顕著ではなかった。

《考 案》

MMC は DNA 合成を阻害し、強力に線維芽細胞の増殖を抑制する。一方、レゴラフェニブは FGF、VEGF、PDGF などの増殖因子および TGF- β などのサイトカイン作用を阻害し、線維芽細胞の増殖や筋線維芽細胞への形質転換を抑制する。レゴラフェニブでは、創傷治癒のカスケードに沿った阻害により線維化を有意に抑制するが、MMC とは異なった作用機序、すなわち創傷治癒のカスケードを阻害することによって作用を発揮すると考えられ、その結果 MMC よりも結膜下組織への影響が少ない可能性が示唆された。

《結 論》

濾過手術後のレゴラフェニブ点眼は、MMC 投与と同等の濾過胞維持および眼圧下降効果が得られた。さらに MMC 投与と比較して虚血や菲薄化の少ない濾過胞が形成された。以上から、レゴラフェニブ点眼は術後合併症を抑制できる治療法になる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

緑内障濾過手術は、マイトマイシン C (MMC) を併用することによって濾過胞癒痕化が抑制されるため長期に濾過胞が維持され、より強い眼圧下降効果が得られている。しかし、術後晩期に生じる濾過胞壁の菲薄化による濾過胞漏出やそれに伴う濾過胞感染などの重篤な合併症が問題となっており、MMC 術中投与に代わる薬剤が求められている。本研究では、緑内障濾過手術後のレゴラフェニブ点眼薬による眼圧下降と濾過胞維持に対する有用性について検討している。

申請者は、イヌ緑内障濾過手術モデル眼を用いて、実験 1 としてレゴラフェニブ群と対照群の術後 4 週間の比較検討、実験 2 としてレゴラフェニブ群と MMC 群の術後 12 週間の比較検討を行った。実験 1 の結果、レゴラフェニブ群では術後 4 週目まで有意な眼圧下降を認め、濾過胞スコアは有意に高値であった。さらに、濾過胞結膜下組織のコラーゲン密度と毛細血管数および線維芽細胞増殖に関連すると考えられる細胞はレゴラフェニブ群にて有意に低下していた。実験 2 の結果、眼圧下降と濾過胞形成はレゴラフェニブ群と MMC 群で同等であったが、超音波生体顕微鏡にて濾過胞壁はレゴラフェニブ群で有意に厚く形成されていることが確認できた。線維芽細胞増殖に関連すると考えられる細胞数に差はなかったが、濾過胞の結膜下組織のコラーゲン密度と毛細血管数もレゴラフェニブ群で有意に高値であった。

緑内障濾過手術後のレゴラフェニブ点眼は、MMC 術中投与と同等の眼圧下降および濾過胞維持効果があり、さらに MMC 術中投与と比較して虚血や菲薄化の少ない濾過胞が形成されることが示されている。これらの結果は、レゴラフェニブ点眼がより術後合併症を抑制できる新規治療法になる可能性を示唆しており、より良い治療法の開発に貢献するものと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

International Journal of Molecular Sciences

21(1): 63, 2020

doi: 10.3390/ijms21010063.