





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1244 号	氏 名	飯塚 直人
論文審査担当者	<div> <div>(主査) 教授 田辺 光男</div> <div>(副査) 教授 中原 努</div> <div>(副査) 教授 松原 肇</div> <div>(副査) 教授 尾鳥 勝也</div> </div> <div>     </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「網膜異常血管新生の抑制を指向した既存医薬品の応用に関する研究」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>糖尿病(DM)の三大合併症の1つである糖尿病網膜症(DR)は、我が国では後天性失明の3番目の原因となっている。高血糖などが要因となる網膜血管の障害は、血流障害、閉塞や退縮を経て網膜に虚血領域を生じさせる。網膜虚血は血管内皮増殖因子(VEGF)の発現増大を起こし、その結果誘導された異常新生血管は非常に脆弱であるため、破綻により著しい視力低下や失明へと至る。現在、DRの治療を目的に抗VEGF薬や副腎皮質ステロイド薬の硝子体内投与が行われているが、DM患者やその予備軍が200万人に及ぶことから、非侵襲的で安全な投与方法で有効なDRの予防・治療薬の開発が望まれている。</p> <p>DRにおいて観察される異常新生血管の誘導は、大きく2つの段階、すなわち、①血管の閉塞・退縮による低酸素・虚血領域の形成段階、②網膜の虚血状態によりVEGFなどの血管新生促進因子が発現増大し異常血管新生が生じる段階、に分けられる。本研究において、飯塚氏は、既存医薬品から新規薬効を見出すドラッグリポジショニングに注目し、上記2段階それぞれに作用して網膜異常血管新生抑制作用を有する既存医薬品を見出すことを第一の目的として動物モデルを用いた基礎研究を行った。そこで得た知見をもとに、北里大学病院においてカルテ調査による臨床研究を実施した。</p> <p>高酸素を利用したマウスモデルは、網膜異常血管新生の研究に広く用いられている。新生仔期のマウスを7日齢から、高酸素(80%)に曝露すると、網膜の中心領域から中間領域にかけて存在する毛細血管が酸素曝露時間に依存して退縮した。高酸素曝露開始24時間後では、網膜中心領域に無血管(低酸素・虚血)領域が形成された。収縮能を有するα-smooth muscle actin (α-SMA)陽性のペリサイトが存在する動脈の径および動脈・静脈両方の分岐数の減少が高酸素曝露により認められたことから、動脈が収縮して血流が障害され、その結果、毛細血管が退縮する可能性が示唆された。そこで、血管収縮に関わるCa^{2+}チャネルの拮抗薬であ</p>			

る amlodipine を高酸素曝露時に単回皮下投与すると、非投与群に比較して動脈径や分岐数の増大、さらに無血管領域の縮小が認められた。Nicardipine でも同様の結果が得られたことから、既存の Ca 拮抗薬は網膜虚血領域形成後の異常血管新生を抑制する可能性を有している。

新生仔期のマウスを 7 日齢から 10 日齢まで高酸素曝露した後のマウス網膜の無血管領域は、15 日齢では縮小する一方、顕著な網膜血管瘤に代表される異常血管新生が認められた。全般てんかん発作の第一選択薬であるバルプロ酸(VPA)は、遺伝子の発現調節に関与するヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)に対する阻害作用を介して血管内皮細胞の増殖および腫瘍における血管新生を抑制することが示されている。そこで、高酸素曝露後の 10 日齢から 14 日齢まで VPA あるいは HDAC 阻害薬の vorinostat を 5 日間連日皮下投与すると、両薬物は、無血管領域に生じる生理的な血管新生には影響せず、血管瘤の形成(異常血管新生)を選択的に抑制することが示された。また、VEGF 受容体刺激で活性化される増殖に関与する mammalian target of rapamycin (mTOR) 経路の下流の S6 タンパク質のリン酸化を VPA が血管瘤において減少させることを明らかにした。すなわち、既存の抗てんかん薬 VPA に網膜異常血管新生を抑制する効果が期待できる。

VPA がマウス網膜における異常血管新生を抑制したことから、飯塚氏は「VPA を服用している DM 患者において、DR の発症が抑制されている」との仮説を立て、北里大学病院において、VPA を服用している DM 患者を対象としたカルテ調査を実施し、DR の発症状況および VPA の処方状況について検討した。調査期間は、2007 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日までの 10 年間とした。DM 治療薬および VPA の処方歴を共に有した 300 例の患者のうち、除外基準に該当した 214 例を除く 86 例を調査対象患者とした。この中で、DR を発症していた患者は 8 例であり、DR の発症率は 9.3%であった。DM 発症後に DR を発症するまでの期間により幅はあるものの、DM 患者で DR を発症する患者の割合を調べた日本眼科医会や厚生労働省研究班の調査結果よりも低値である。さらに、DR を発症していない患者群において、VPA の総処方日数が長く、総処方量および 1 日平均処方量が多いことが明らかとなり、DM 患者が VPA を服用すると DR の発症が抑制される可能性が示唆された。調査数に限界があるが、マウスを用いた動物実験で得られたデータを裏付けている。

今回の研究では、まずマウスを用いた動物実験において、Ca 拮抗薬 amlodipine と nicardipine が異常血管新生の前段階の網膜虚血に関係する動脈径の減少や毛細血管の退縮に対して抑制作用を示すこと、また抗てんかん薬の VPA が網膜異常血管新生を選択的に抑制することを見出した。さらに、カルテ調査による臨床研究において、VPA を服用している DM 患者では、DR の発症が抑制されている可能性を示した。これらの成果は、DM と高血圧、または、DM とてんかんを合併している患者に対して、合併疾患の治療薬として、それぞれ amlodipine や nicardipine、または VPA を積極的に使用することで、DR の発症を未然に防ぎ、視覚障害や失明のリスクを低下させることができると強く示唆している。従って、飯塚氏による本研究は、既存医薬品の新たな可能性を開くものであり、薬物治療学の発展に大きく寄与すると考えられ、博士(薬学)の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。

以上

最終試験結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1244 号	氏 名	飯塚 直人																
論文審査担当者	<table><tr><td>(主査)</td><td>教授</td><td>田辺 光男</td><td>(印)</td></tr><tr><td>(副査)</td><td>教授</td><td>中原 努</td><td>(印)</td></tr><tr><td>(副査)</td><td>教授</td><td>松原 肇</td><td>(印)</td></tr><tr><td>(副査)</td><td>教授</td><td>尾鳥 勝也</td><td>(印)</td></tr></table>			(主査)	教授	田辺 光男	(印)	(副査)	教授	中原 努	(印)	(副査)	教授	松原 肇	(印)	(副査)	教授	尾鳥 勝也	(印)
(主査)	教授	田辺 光男	(印)																
(副査)	教授	中原 努	(印)																
(副査)	教授	松原 肇	(印)																
(副査)	教授	尾鳥 勝也	(印)																
<div>成績</div> <div>合格</div> <div>[試験結果の要旨]</div> <p>論文審査担当者は、2019 年 1 月 29 日に審査委員会を開催し、飯塚 直人氏に対して学位論文内容及び関連事項に関する試問を行った結果、十分な学力があるものと認め、合格と判定した。</p> <div>以 上</div>																			