

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Optic nerve blood flow in neonatal rats with retinopathy of prematurity like abnormal vascular growth induced by vascular endothelial growth factor receptor inhibitors
別タイトル	低分子受容体阻害薬により作製された未熟児網膜症ラットの網膜血流測定
作成者（著者）	富田, 匡彦
公開者	東邦大学
発行日	2024.03.13
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：石田政弘 / タイトル：Optic nerve blood flow in neonatal rats with retinopathy of prematurity like abnormal vascular growth induced by vascular endothelial growth factor receptor inhibitors / 著者：Masahiko Tomita, Tadashi Matsumoto, Akane Morita, Takashi Itokawa, Tsutomu Nakahara, Yuichi Hori / 掲載誌：Toho Journal of Medicine / 巻号・発行年等：10(1): 18-27, 2024
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1095号
学位記番号	甲第756号
学位授与年月日	2024.03.13
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD50887776">https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD50887776</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

富田匡彦より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 756 号

学位申請者 : とみ 富            た 田            まさ 匡            ひこ 彦

学位論文 : Optic nerve blood flow in neonatal rats with retinopathy of prematurity-like abnormal vascular growth induced by vascular endothelial growth factor receptor inhibitors

(低分子受容体阻害薬により作製された未熟児網膜症ラットの網膜血流測定)

著者 : Masahiko Tomita, Tadashi Matsumoto, Akane Morita, Takashi Itokawa, Tsutomu Nakahara, Yuichi Horii

公表誌 : Toho Journal of Medicine  
DOI: 10.14994/tohojmed.2023-006

論文内容の要旨 :

背景・目的 : 未熟児網膜症(Retinopathy of prematurity:ROP)は、小児の失明原因として重要な疾患である。近年の新生児医療の進歩に伴って重症新生児の生存率は向上し、重症 ROP の頻度は増加傾向にある。そのため、ROP の適切な診断、治療を行う事が失明予防に重要である。現在 ROP 診療の診断、治療開始のタイミング、治療方法は血管の蛇行・拡張の有無や新生血管領域・無血管領域の有無等から決定される。しかしそれらは主観的な指標である。我々は ROP 診療の新たな指標として眼血流に着目した。治療を必要とする程の重症 ROP は網膜血管の拡張や蛇行などの急激な眼底変化を伴っており、よって眼血流にも何等かの変化がみられると考えられる。眼血流の測定にはレーザースペックルフローグラフィ (Laser speckle flowgraphy : LSF) が用いられる。LSFG を用いてヒト ROP を対象とした過去の報告では、網膜光凝固を用いた重症 ROP の治療後に視神経乳頭血流が減少する事が明らかになった。しかし、重症 ROP 症例は症例数が少なく、新生児であるために LSFによる正確な測定は困難である場合も多い。そのため ROP 眼底における血行動態と病態を詳細に理解するためには、動物モデルを用いた実験が必要不可欠である。現在 ROP 動物モデルとしては oxygen-induced retinopathy (OIR) が一般であり、我々は OIR ラットを用いた ROP 血流研究で OIR の重症度と眼血流が相関する事を報告した。ただし、OIR ラットは高酸素圧環境下で飼育する必要があり、そのような

設備を備えた施設は限られている。また、OIRは環境により網膜症の程度が異なるため再現性の面で研究が難しい点がある。したがって、OIRラットを使用する難易度は比較的高い。2016年に血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor:VEGF)受容体(vascular endothelial growth factor receptor inhibitors:VEGFR)阻害剤を、網膜の発達段階で短期的に投与する事によりROPに類似した眼底が作製出来る事が報告された。この動物モデルは薬剤によって作製される事から、作製が簡便であるという点において有用であると考えられる。しかし、視覚的にROP眼底を呈する事は明らかとなったが、血行動態などの機能的な面においてはまだ明らかとされていない。我々は、VEGFR阻害剤によって作製されたROP眼底を呈するラットモデル(抗VEGFラット)がROP血流研究へ応用できる可能性があると考えた。更に眼血流の指標であるMean blur rate(MBR)とROP眼底病変の形成に何等かの相関を見出す事が出来れば、MBRがROP診療の1つの指標になる可能性があると考え研究を開始した。

対象・方法：対象は日齢7日目(P7)および8日目(P8)に抗VEGF受容体阻害薬(KRN633)を背部皮下投与されたラット(抗VEGFラット)33例とcontrol群29例。Laser speckle flowgraphy-micro (LSFG-micro)によって測定する事の出来るMBRを、眼血流の指標として用いた。P14およびP21におけるcontrolラットと抗VEGFラットのMBRを比較・検討し、3週齢において測定後、網膜フラットマウント標本を作製してMBRと網膜動脈蛇行度、新生血管領域、無血管野領域、血管拡張径と血流との関連を検討した。

結果：P21抗VEGFラットで血管蛇行度とMBRは正の相関を示した( $r = 0.546$ ,  $p = 0.002$ )。細動脈の直径( $r = 0.091$ ,  $p = 0.640$ )、無血管面積( $r = 0.273$ ,  $p = 0.152$ )、新生血管面積( $r = 0.355$ ,  $p = 0.059$ )とMBRとの間には有意な相関は認められなかった。重回帰分析の結果、動脈管蛇行度がMBRに最も寄与していた。

また、抗VEGFラットにおいてP14からP21までのMBRの変化量と血管蛇行度( $r = 0.484$ ,  $p = 0.008$ )、無血管面積( $r = 0.410$ ,  $p = 0.027$ )、新生血管面積の間に正の相関が確認された( $r = 0.397$ ,  $p = 0.033$ )。重回帰分析の結果、MBRの変化に寄与する因子はなかった。

考察：P21におけるROP様眼底ラットは血管蛇行度とMBRが正の相関を示しており、重回帰分析の結果から血管蛇行度がMBRに最も影響を及ぼしていた。この事からROP眼底病変所見の内、血管蛇行度が眼血流に最も関与していると考えられた。更にP14からP21までのMBRの変化量と血管蛇行度、無血管面積、新生血管面積が正の相関を示した事は、ROPにおける血流の変化を検討する事が、ROPの重症度を推定する上で有用な指標の1つになり得ると考えられた。また、抗VEGFラットもROPが重症化するとともに血流が上昇すると考えられ、この事はOIRラットモデルと同様の血行動態を呈している可能性があると考えられる。

結論：今後、更なる実験、検討は必要であるが本研究からは、MBRの変化量からROPにおける眼底病変の程度が予測出来る可能性がある事が示唆された。更に抗VEGFラットがROP血流研究の新たな動物モデルとなり得る可能性が示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 756 号	氏 名	富 田 匡 彦
学位審査担当者	主 査	石 田 政 弘
	副 査	中 村 陽 一
	副 査	荻 野 晶 弘
	副 査	片 桐 由 起 子
	副 査	和 田 弘 太

学位論文の審査結果の要旨 :

未熟児網膜症(Retinopathy of prematurity:ROP)は、小児の失明原因となる重要な疾患であり、ROP の適切な診断、治療を行うことが失明予防に重要である。現在 ROP の診断、治療開始のタイミングや治療方法は、血管の蛇行・拡張の程度や無血管領域の範囲、新生血管領域の有無とその範囲等から決定される。申請者らはROP 診療の新たな指標として眼血流に着目し、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor:VEGF) 受容体阻害剤によって作製されたROP 眼底を呈するラットモデル(抗 VEGF ラット)を用いてROP 血流研究を行った。対象は、日齢7日目(P7)および8日目(P8)に抗 VEGF 受容体阻害薬(KRN633)を背部皮下投与されたラット(抗 VEGF ラット)33例とコントロール群29例であり、Laser speckle flowgraphy-micro (LSFG-micro)によって測定したMean blur rate(MBR)を、眼血流の指標とした。P14およびP21におけるコントロールラットと抗 VEGF ラットの MBR を比較・検討した。P21の測定後、網膜フラットマウント標本を作製して網膜動脈蛇行度、新生血管領域、無血管野領域、血管径を測定し、MBR との関連を検討した。P21抗 VEGF ラットでは有意にコントロールより MBR が高値であった ( $p=0.045$ )。P21抗 VEGF ラットで血管蛇行度と MBR は正の相関を示した ( $r = 0.546, p = 0.002$ )。細動脈の直径 ( $r = 0.091, p = 0.640$ )、無血管面積 ( $r = 0.273, p = 0.152$ )、新生血管面積 ( $r = 0.355, p = 0.059$ ) と MBR との間には有意な相関は認められなかった。重回帰分析の結果、動脈管蛇行度が MBR と相関していた。また抗 VEGF ラットにおいて P14 から P21 までの MBR の変化量と血管蛇行度 ( $r = 0.484, p = 0.008$ )、無血管面積 ( $r = 0.410, p = 0.027$ )、新生血管面積の間に正の相関が確認された ( $r = 0.397, p = 0.033$ )。重回帰分析では、MBR の変化に相関する因子はなかった。これらの結果から、申請者らは、ROP 眼底病変所見のなかで、血管蛇行度が眼血流に最も関与しており、ROP における血流の変化を検討することが、ROP の重症度を推定する上で有用な指標の1つになり得ること、抗 VEGF ラットがROP 血流研究の新たな動物モデルとなり得ることが示唆された、と結論している。また、今後の課題としては、今回の研究では眼内の VEGF 濃度が測定できなかったことから、VEGF 濃度の測定を含めた研究が必要とされている。

学位審査会では、申請者の論文の要旨についての発表の後に、質疑応答がなされた。MBRの再現性について、MBRは絶対値であるか、ROPで眼血流が増加するのはなぜか、実際の臨床でROPの血流測定は行っているのか、今後抗VEGFラットで眼内のVEGF濃度の測定をどのようにして行うか等の審査委員からの質問に対して、申請者は適切に回答した。本論文は、今後の未熟児網膜症研究に対する貢献度は高く、学位に値すると結論した。