

# 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

橋本りゅう也より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 593 号

学位申請者 : はし 橋      もと 本      り り      ゆ ゆ      う う      や や

学位審査論文 : Soluble form of LR11 is highly increased in the vitreous fluids of patients with idiopathic epiretinal membrane

(特発性黄斑前膜の硝子体中では可溶性 LR11 が増加している)

著 者 : Ryuya Hashimoto, Meizi Jiang, Tomoaki Shiba, Nobuyuki Hiruta, Mao Takahashi, Morihiro Higashi, Yuichi Hori, Hideaki Bujo, Takatoshi Maeno

公 表 誌 : Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 255 (5) : 885-891, 2017

論文内容の要旨 :

【緒言】特発性前膜(idiopathic epiretinal membrane:iERM)は、網膜表面上に形成された増殖性膜組織が黄斑部に皺襞を引き起こす非血管性の眼内線維増殖疾患で、著しい視力障害と変視症を引き起こす。発症様式から特発性と続発性に、病態から線維増殖の強い黄斑パッカー症(preretinal fibrosis:PMF)と、比較的弱いセロファン黄斑症(cellophane macular reflex:CMR)に分類される。治療法は、主に膜組織を除去する網膜硝子体手術だが、術後に視力障害や歪視が残存する症例があることから病態特異的な新規治療薬が期待されている。

iERM の病因は異常膜組織にある増殖・遊走能の亢進した病的細胞が重要である。正常細胞からそのような病的細胞へ変わる形質変換には様々なサイトカインが関与することが報告されているが、詳細な機序は不明であり、そのような分子を同定することは分子標的薬の開発に貢献する。可溶性 LR11 は平滑筋細胞のウロキナーゼ型受容体と結合し、そのシグナルを活性化することで遊走・増殖能が亢進した病的細胞へと形質変換させる分子である。最近、眼内可溶性 LR11 濃度が非増殖性糖尿病網膜症の段階より増加していることが明らかとなり、LR11 が眼内増殖性疾患の病態に関わる可能性が考えられている。このような背景から、私は iERM の病態を引き起こす分子として細胞形質転換分子可溶性 LR11 (soluble LR11:sLR11) に着目した。

【目的】 iERM の病態と硝子体 sLR11 濃度との関係を明らかにする。とりわけ、線維増殖と sLR11 の関係を明らかにするため、iERM を PMF 群と CMR 群に分類し、硝子体内 sLR11 濃度との関連を調べる。さらに、眼内線維増殖に関与するトランスフォーミング増殖因子(transforming growth factor:TGF)  $\beta$ 2 濃度との関連を検討する。

【対象と方法】対象は、東邦大学医療センター佐倉病院眼科で2009年6月から2013年8月までiERMに対し硝子体手術を行い、硝子体中sLR11濃度を測定できたiERM51眼(PMF27眼/CMR24眼)と対照群の線維化を伴わない黄斑円孔(Macula hole:MH)45眼である。硝子体検体は、20・25ゲージ硝子体手術施行時に採取した。sLR11とTGF $\beta$ 2濃度はELISA法により定量した。

【結果】 iERM群の硝子体中sLR11濃度は $20.2 \pm 8.1$  ng/mlであり、対照群の濃度 $11.4 \pm 4.7$  ng/mlと比較し有意に高値だった( $P < 0.001$ )。PMF群のsLR11濃度( $23.6 \pm 8.2$  ng/ml)は、CMR群( $16.5 \pm 5.9$  ng/ml)と比較し有意に高値だった( $P = 0.001$ )。iERMにおける他の発症因子のロジスティック回帰分析から、sLR11はiERM発症の独立した危険因子だった(Odds Ratio=1.35(1.09 to 1.67),  $P = 0.004$ )。そこで、sLR11のiERMの病態マーカーとしての意義を検討するために、ROC解析によりLR11カットオフ値とArea under the curve(AUC)を算出した。LR11カットオフ値は12.7、AUCは82%であり、年齢、推算糸球体濾過量、総コレステロール、空腹時血糖値と比較し有意に高値だった。硝子体中sLR11濃度への寄与因子を検討したところ、年齢と脂質異常症が単回帰分析で有意であり、重回帰分析の結果、年齢が硝子体中sLR11を規定する独立した寄与因子だった。硝子体中TGF $\beta$ 2濃度とsLR11濃度において有意な正の相関を認めた( $R = 0.588$ ,  $P = 0.003$ )。

【考察】 iERMの硝子体中sLR11濃度は対照と比較し高値で、とりわけ、線維化の強い病態で顕著であり、sLR11はiERM発症の独立した寄与因子であることが明らかとなった。線維化を強く誘導することが知られるTGF $\beta$ 2値とsLR11値は正の相関を認め、iERMの病態には、従来から寄与因子として知られるTGF $\beta$ 2に加えて高齢に伴い増加した硝子体中sLR11が関与している可能性が示唆された。

【結語】 sLR11はiERMの硝子体中で増加し、眼内線維組織の形成に関与する可能性がある。本研究の成果は、iERMの診断・治療に新たな知見を提供し、広く眼内線維増殖疾患へ応用される可能性がある。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 593 号	氏 名	橋 本 り ゅ う 也
学位審査担当者	主 査	富 田 剛 司
	副 査	龍 野 一 郎
	副 査	佐 藤 二 美
	副 査	中 野 裕 康
	副 査	近 藤 元 就

学位審査論文の審査結果の要旨 :

特発性前膜(idiopathic epiretinal membrane:iERM)は、網膜表面に形成された増殖性の膜組織が黄斑部に皺襞を引き起こす眼内線維増殖疾患で、著しい視力障害と変視症を引き起こす。治療法は、主に膜組織を除去する網膜硝子体手術である。病態から線維増殖の強い黄斑パッカー症(PMF)と、比較的弱いセロファン黄斑症(CMR)に分類される。申請者は、iERMの病態を引き起こす分子として遊走・増殖の亢進した病的細胞への形質転換分子である可溶性LR11(soluble LR11:sLR11)に着目した。申請者は、iERMに対し硝子体手術を行い、術中に採取した硝子体中のsLR11濃度を測定した。対照群としての線維化を伴わない黄斑円孔(Macula hole:MH)例を用いた。その結果、iERM群の硝子体中sLR11濃度は対照群比較し有意に高値だった( $P<0.001$ )。また、PMF群のsLR11濃度は、CMR群と比較し有意に高値であった( $P=0.001$ )。iERMに対するsLR11と他の発症因子の関係を探索すべくロジスティック回帰分析を行ったところ、sLR11はiERM発症の独立した危険因子である事が明らかとなった。(Odds Ratio=1.35(1.09 to 1.67),  $P = 0.004$ )。さらにROC解析によりLR11カットオフ値とAUC面積を解析したところ、LR11カットオフ値は12.7、Area under the curve(AUC)面積は82%であった。また、硝子体中sLR11濃度への寄与因子を検討したところ、重回帰分析の結果、年齢が硝子体中sLR11を規定する独立した寄与因子である事が明らかとなった。また、線維化を強く誘導することが知られるTGF $\beta$ 2値とsLR11値は正の相関を認め、iERMの病態には、従来から寄与因子として知られるTGF $\beta$ 2に加えて高齢に伴い増加した硝子体中sLR11が関与している可能性が示唆された。以上のことから、申請者は、sLR11はiERMの硝子体中で増加し、年齢の増加と相まって非血管性眼内線維組織の形成に関与している可能性があり、この知見はiERMの診断・治療に新たな知見を提供し、今後広く応用される可能性があるかと結論した。

学位審査会は平成29年12月26日16時から主査および副査4名全員の出席のもと行われた。申請者の橋本氏による論文内容説明が行われたのち、質疑応答が行われた。TGF $\beta$ 2とsLR11との間に正の相関があるが、メカニズムは何か。LR11のリガンドは何か。診断マーカーとしての意義はありそうだが、治療応用は可能なのか。Soluble LR11と膜型LR11の関係はどうなっているのか、等々、非常に多くの質問が出たが、申請者は自身の研究や文献的知識を踏まえて的確に回答した。以上の結果、審査委員全員一致のもと、学位に値する論文であると結論した。