

審査論文提出者氏名

杉田 威一郎

(背景) ヒアルロン酸 (HA) は硝子体の固体成分として主要なものである。特異な物理的、生物学的な性質があり、眼科的治療において HA と投与した薬剤の相互作用や結合は治療効果に影響する可能性が高い。抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 薬である bevacizumab、pegaptanib、ranibizumab は加齢黄斑変性、また糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症による黄斑浮腫にも有効とされている。3 種の抗 VEGF 薬と、硝子体の主成分である HA の親和性を比較検討した。

(方法) HA の精製は培養悪性リンパ腫細胞 (OHK) より HA を精製した。精製した HA を ^3H にてラベリングし使用した。固相法 (Solid phase method) と液相法 (Liquid phase method) にて検討した。抗 VEGF 薬と HA をマイクロプレートで反応させた。抗 VEGF 薬と結合した HA と結合しなかった HA を液体シンチレーションカウンターにて測定した。

(結果) 固相、液相のいずれの方法でも、bevacizumab、pegaptanib、ranibizumab の順に HA との親和性が高かった。

(考按) bevacizumab が pegaptanib や ranibizumab より強い HA との親和性を認めた。bevacizumab は他の 2 剤より硝子体の有無が効果への影響が大きいかもかもしれない。逆に bevacizumab は無硝子体眼においてはより短期間しか残存していないかもしれない。我々は増殖因子である VEGF、FGF-2、EGF と HA の親和性についても検討した。前出の順に親和性は低かった。VEGF と FGF-2 は加齢黄斑変性症の代表的な目標サイトカインとして知られている。この HA との親和性の低さは脈絡膜新生血管に何等か関係しているのかもしれない。Bakri らはウサギに硝子体注射を施行、bevacizumab の半減期が 4.32 日、ranibizumab が 2.83 日と報告している。今回の検討で bevacizumab は ranibizumab の約 1.4-3 倍の親和性があった。半減期と分子親和性は関連がある可能性がある。Krohne らは人眼 (有硝子体眼) での bevacizumab の半減期を 9.82 日と報告している。無硝子体眼ではもっと短い可能性がある。bevacizumab は有硝子体眼では他の薬剤より蓄積しやすい、一方で手術による硝子体中の VEGF 量の減少は効果が低いかもしれない。無硝子体眼に bevacizumab 注射する場合は効きが弱くなる可能性を考慮しなければならない。

(審査) 以上の研究結果には、薬剤と生体分子の親和性と薬剤の治療効果について重要な新知見が見られた。さらに、薬剤、ターゲット分子、組織基質 (HA) にはそれぞれ相互に親和性に差があることが解り、今後の新しい治療方法の開発にも役に立つ示唆が含まれており、学位に値すると思われた。