

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	八 木 瞳
論文審査担当者 主 査 眼科学 根 岸 一 乃 薬理学 安 井 正 人 小児科学 鳴 海 覚 志 内科学 中 原 仁 学力確認担当者：金井 隆典 審査委員長：安井 正人 試問日：2025年 2月 7日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Timed topical dexamethasone eye drops improve mitochondrial function to prevent severe retinopathy of prematurity (適切なタイミングでのデキサメタゾン点眼はミトコンドリア機能改善を介して重症未熟児網膜症を予防する)				
デキサメタゾン点眼の病的新生血管に対する効果は投与量や時期により効果が異なり、詳細な機序は不明である。本研究では、乳児の失明の主な原因である未熟児網膜症(Retinopathy of prematurity: ROP)に対し、0.1%デキサメタゾン点眼薬の有効性と適切な治療タイミングをROPの乳児とマウスモデルにおいて示し、ミトコンドリア機能改善を介した病的新生血管抑制作用を示した。				
審査では、ROPマウスモデルの妥当性について問われ、出生時マウス網膜は未熟でグリア細胞や網膜血管の発生過程が未熟性を反映していると回答された。また、75%酸素投与による成長因子の発現低下が血管網を退縮させ、通常酸素に戻すことで病的血管の増殖が生じ、ROPの主な病態生理を再現していると回答された。0.1%デキサメタゾン点眼の濃度の妥当性を問われ、成人においても眼内移行性は低用量(硝子体内で10nM)であること、in vitroで高用量(1μM)はアポトーシスを誘導すること、乳児やマウスでは比較的高い眼内移行性を示すが依然適切な低用量濃度であると予想されると回答された。				
次に、ミトコンドリア機能の低下はヒトでも確認されるか問われ、乳児の網膜を採取することは難しくヒトでの検証は不十分であると回答された。オリゴマイシンによる副作用による限界、炎症がミトコンドリア機能を介していることの証明について問われ、オリゴマイシンはOff target effectを持つため、遺伝子改変マウスを用いた今後の研究が必要であると回答された。ROP予防にはミトコンドリア機能低下を防ぐだけでよいのか、それとも炎症を抑える必要があるか問われ、両者は相互作用するため双方の改善が求められると回答された。				
また、臨床例でステロイドの全身投与について問われ、今回は使用していないが、今後全身投与患者への点眼の必要性を検討する必要があると回答された。本治療の乳児への臨床適応、副作用チェック項目を問われた。デキサメタゾン点眼はROPにはOff-labelに処方され、眼圧や気管支肺異形成症、敗血症、脳室内出血の発症、唾液ステロイド濃度のモニタリングを行っている。現在大規模前向き研究を行っており、原疾患によるバイアスなども調査予定であると回答された。眼内投与の選択肢を問われ、眼内投与は侵襲性や副作用の問題点、安価で非侵襲的な点眼薬の重要性について回答された。薬剤投与のタイミングの最適化について問われ、臨床試験にて新生血管の萌芽時期に点眼を開始することが効果的であることを確認し、次にマウスモデルで時期を一致させ検討したと回答された。				
以上、本研究ではデキサメタゾン点眼の臨床上の安全性の検討や、ミトコンドリア機能を介した新生血管の抑制の証明について遺伝子改変マウス使用の必要性の課題を残すものの、デキサメタゾン点眼のROPの新規臨床アプローチを示し虚血網膜における網膜新生血管とミトコンドリア機能について新しい知見を提供し、有意義な研究であると評価された。				