

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	八 木 瞳
主 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)				
(内 容 の 要 旨)				
未熟児網膜症 (Retinopathy of prematurity : ROP) における病的新生血管は、小児の失明の主な原因である。現在主流になりつつある血管内皮増殖因子阻害薬の硝子体注射はコストが高く、再発率が高く、薬剤が全身循環に留まり他臓器の血管発達を阻害する可能性がある。近年のコホート研究では、特に低所得層でROPの発症率が過去20年間でほぼ倍増し、安価で安全な予防治療の導入が求められている。デキサメタゾン点眼は世界中で容易に入手可能であり、デキサメタゾンを含むグルココルチコイドは抗新生血管機能を有することが示唆されているが、投与量や時期により効果が異なり（時に増悪をもたらす）、病的新生血管に対する詳細なメカニズムは不明である。 本研究では、まずROPのリスクが非常に高い超早産児（妊娠週数22~27週）を対象に、0.1%デキサメタゾン点眼を用いた小規模な前向き臨床研究を実施した。5例すべてでROPの進行が抑制され、正常な網膜血管伸長が促進され、レーザー治療や血管内皮増殖因子阻害薬の必要性が回避された。治療の適切なタイミングと機序を理解するために、ROPを模倣した酸素誘発網膜症 (Oxygen-induced retinopathy : OIR) マウスモデルを用いた。マウスOIRでは、5日間（生後7-12日, Postnatal 7-12: P7-12）の75%高酸素投与により正常新生血管の伸長が抑制され（第I相ROP）、P12で大気中（21%酸素）にもどすことで無血管網膜は比較低酸素状態に陥る（第II相ROP）。病的網膜新生血管の成長はP14から始まり、P17で新生血管のピークを迎え、P17-25の間に自然退縮する。OIR新生血管形成がピークに達する前に0.1%デキサメタゾン点眼を1日1回投与（P14-16）すると、新生血管形成は最も効果的に抑制された。対照的に、新生血管が形成される前（P12-14）にデキサメタゾンを局所投与してもその後の新生血管形成を予防する効果は限定的であり、新生血管形成がピークに達した後（P17-19）に局所投与すると病勢を悪化させる傾向があった。新生血管形成初期のデキサメタゾン点眼による抑制は、網膜ミトコンドリア遺伝子発現の増加と、主に免疫細胞にみられる炎症マーカー発現の減少と関連していた。ミトコンドリアのATP合成酵素を阻害すると、デキサメタゾン点眼の新生血管抑制効果が減弱した。これらのことより、適切なタイミング（新生血管形成初期）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未熟児網膜症の病的新生血管を抑制することを示した。 本研究により、網膜新生血管におけるデキサメタゾン外用効果と、虚血網膜（第II相ROP）におけるミトコンドリア機能に関する新たな知見が得られ、重症ROPを予防するための簡単な臨床的アプローチが示唆された。				