

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	三 輪 幸 裕
主 論 文 題 名 Pharmacological HIF inhibition prevents retinal neovascularization with improved visual function in a murine oxygen-induced retinopathy model (薬物によるHIF阻害はマウス酸素誘導網膜症モデルにおいて視機能を改善するとともに網膜血管新生を抑制する)				
(内 容 の 要 旨) 我が国の中途失明原因疾患の上位に位置づけられる糖尿病網膜症や滲出型加齢黄斑変性は、その治療として血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) を標的とした抗VEGF薬や光線力学療法が一定の成果を上げている。一方、神経栄養因子であるVEGFに対す抗体製剤の長期使用は網膜萎縮を引き起こす可能性が近年報告されている。また、局所投与でも腎臓などへ組織障害を起こしうることがわかってきた。そこで本論文ではVEGFに代わる新たな治療標的として、VEGFの転写を制御する低酸素誘導因子 (Hypoxia-Inducible Factor: HIF) に着目し、網膜病的血管新生とともに網膜内層神経変性を主たる表現型とするマウス酸素誘導網膜症 (Oxygen-induced retinopathy: OIR) モデルにおけるHIF阻害剤の治療的効果に関する検討を行った。 マウスOIRモデルは、C57BL/6Jマウスを生後8日目 (P8) からP11まで85%高酸素下で飼育し、その後通常酸素下に戻すことで作成した。このマウスをvehicle投与群と2種類のHIF阻害剤トポテカン投与群 (1.25 mg/kg)、ドキソルビシン投与群 (1 mg/kg) の3群に分け連日腹腔内投与を行った。P17で眼球を摘出後、網膜ホルマウント免疫染色と網膜電図検査 (electroretinogram: ERG) を行い、網膜病的新生血管と網膜機能を評価した。 網膜病的血管新生は、Vehicle投与群に対しトポテカン投与群、ドキソルビシン投与群において、26.9% (p=0.03)、20.4% (p=0.03) それぞれ有意な減少を認めた。一方、血管退縮に関していずれの群間も有意な差は認めなかった。またERGでは、複数の光刺激条件においてOIRにより減弱した振幅がトポテカンの投与により有意に改善した。 上記の結果から血管新生性網膜疾患に対するHIF阻害剤による治療効果の可能性が示唆された。				