

京都大学	博士 (医学)	氏名	高橋綾子
論文題目	Photoreceptor Damage and Reduction of Retinal Sensitivity Surrounding Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration (萎縮型加齢黄斑変性における地図状萎縮周囲の視細胞障害と網膜感度の低下)		
(論文内容の要旨) 加齢黄斑変性(AMD)は、中途失明原因の一つである。AMD は、滲出型 AMD と、萎縮型 AMD の 2 型に分類される。滲出型 AMD は病態の解明が進み、抗 VEGF 治療により視力の維持・改善が可能となったが、萎縮型 AMD の病態は未解明のまま現在に至るまで有効な治療法はない。 萎縮型 AMD に認められる地図状萎縮は網膜色素上皮(RPE)の障害が特徴的であり、これまで眼底写真・眼底自発蛍光によって評価されてきた。しかし近年 Bird らは、地図状萎縮の組織標本にて、RPE 障害の周囲に視細胞障害が存在することを報告した(JAMA 2014)。本研究では画像解析を用いて地図状萎縮の RPE 障害、RPE 障害周囲の視細胞障害、それらと視機能との関連を検討した。 対象は萎縮型 AMD 患者 25 名 25 眼、前向きに眼底写真、眼底自発蛍光、光干渉断層計(OCT)、微小視野計を撮影した。眼底自発蛍光の低蛍光領域から RPE 障害領域を算出し、OCT の網膜エリプソイド領域の障害部位から視細胞障害領域を算出した。微小視野計を用いて中心窩を中心とした 20 度の 57 測定点の網膜感度を測定した。これらの画像を重ね合わせ、微小視野計の各測定点における RPE 障害の有無および視細胞障害の有無を調べ、網膜感度との相関を解析した。また、加齢黄斑変性の危険因子とされる reticular pseudodrusen を伴う症例と伴わない症例の比較を行った。 地図状萎縮における平均視細胞障害領域は $7.69 \pm 5.36 \text{mm}^2$ であり、平均 RPE 障害領域 ($4.57 \pm 4.07 \text{mm}^2$) より広く存在した ($P < 0.001$)。RPE 障害領域の平均網膜感度は、RPE 障害のない領域の平均網膜感度に比べて低く ($P < 0.001$)、視細胞障害領域の平均網膜感度は、視細胞障害のない領域の平均網膜感度に比べて低かった ($P < 0.001$)。また RPE 障害領域の周囲の視細胞障害領域の平均網膜感度は、視細胞障害がない領域の平均網膜感度に比べて低かった。 ($6.57 \pm 4.13 \text{ dB vs } 11.27 \pm 3.78 \text{ dB}$, $P < 0.001$)。重回帰分析では、視細胞障害領域が、網膜感度低下に最も相関する因子であった。Reticular pseudodrusen を伴う症例は、伴わない症例に比べ視細胞障害をより広く認めた ($10.82 \pm 6.69 \text{ mm}^2 \text{ vs } 5.61 \pm 2.99 \text{ mm}^2$, $P = 0.031$)。 本研究で、萎縮型 AMD では RPE 障害より視細胞障害が広範囲に存在し、視機能と関連することが示された。また reticular pseudodrusen は視細胞障害と関連があった。従来、萎縮型 AMD は RPE 障害による地図状萎縮と捉えられ、眼底自発蛍光でモニタリングされてきた。しかし、萎縮型 AMD の視機能評価には、そのような眼底自発蛍光による RPE 障害の評価のみではなく、OCT による視細胞障害の評価と組み合わせることが必要であると考えられる。また萎縮型 AMD の治療は世界中で研究開発中であるが、視細胞障害をターゲットとした新たな治療法の方向性が示された。			

(論文審査の結果の要旨)

加齢黄斑変性(AMD)は中途失明原因の一つである。AMD は滲出型と萎縮型に分類され、萎縮型 AMD の病態は未解明のまま有効な治療法はない。萎縮型 AMD に認められる地図状萎縮は、網膜色素上皮(RPE)の障害として眼底自発蛍光によって評価されてきた。しかし近年、組織標本にて RPE 障害の周囲に視細胞障害が存在することが報告された。本研究では画像解析を用いて RPE 障害、視細胞障害、それらと視機能との関連を検討した。対象は萎縮型 AMD 患者 25 名 25 眼、光干渉断層計(OCT)のエリプソイド領域の障害部位から視細胞障害範囲を算出、眼底自発蛍光から RPE 障害範囲を算出し、微小視野計を用いて網膜感度を測定した。これらを重ね合わせ、RPE 障害・視細胞障害と、網膜感度との相関を解析した。地図状萎縮における視細胞障害領域は RPE 障害領域より広く存在した。平均網膜感度は、視細胞障害のある領域は、ない領域に比べて低かった。重回帰分析では、視細胞障害領域が、網膜感度低下に最も関与する因子であった。本研究で、萎縮型 AMD では RPE 障害より視細胞障害が広範囲に存在し、視機能と関連することが示された。従来、萎縮型 AMD は RPE 障害による地図状萎縮として眼底自発蛍光で評価されてきたが、視機能評価には OCT による視細胞障害の評価と組み合わせることが必要と考えられた。また視細胞障害をターゲットとした新たな治療法の方向性が示された。

以上の研究は萎縮型加齢黄斑変性の病態の解明に貢献し、視機能評価の方法、今後の治療開発の検討に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 1 月 23 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降