京都大学	博士（医学）	氏　名	百　々　蓉　子
論文題目	Diabetic Neuroglial Changes in the Superficial and Deep Nonperfused Areas on Optical Coherence Tomography Angiography （糖尿病網膜症における光干渉断層計アンギオグラフィーによる網膜毛細血管浅層および深層の無灌流域での神経グリアの変化）		

（論文内容の要旨）

糖尿病網膜症(diabetic retinopathy; DR)は失明原因の上位を占め、その病態理解及び治療法の確立は急務である。高血糖による病的な生化学的経路の活性化やサイトカイン発現は、毛細血管の形態的、機能的障害を惹起し、しばしば毛細血管床の閉塞、つまり、無灌流域(nonperfused area; NPA)を生じる。その結果、網膜虚血を惹起し、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)の発現亢進を介して、新生血管や血管透過性亢進にまつわる増殖糖尿病網膜症(proliferative diabetic retinopathy; PDR) や糖尿病黄斑浮腫(diabetic macular edema; DME)による重篤な視機能障害をもたらす。NPA 形成は視機能障害へとつながる重要な病態であるにも関わらず、視機能を司る神経グリア組織との双方向の影響は十分には解明されていない。今回、DR において、光干渉断層計アンギオグラフィー(optical coherence tomography angiography; OCTA)を用いて三次元的に NPA を評価し、その神経グリア組織の形態変化との関連を検討した。

対象は DR 患者 69 例 101 眼で、黄斑部を中心とした OCTA 画像を撮影した。網膜を横断する 10 本の線に沿って NPA を層別に評価し、網膜毛細血管浅層のみの NPA である NPA in the superficial capillary layer (sNPA)、網膜毛細血管深層のみの NPA の NPA in the deep layer (dNPA)、網膜毛細血管浅層と深層の両層の NPA である NPA in both layers (bNPA)の３種類の NPA に分類した。また同時に撮像された光干渉断層計(optical coherence tomography; OCT)を用いて、相当する部位における神経グリア組織の形態変化を評価し、層別の NPA と比較検討した。

黄斑部の OCTA 画像において、sNPA、dNPA、bNPA が、各々2.34%(四分位範囲 0.81-5.55)、0.61%(0-1.99)、5.96%(4.02-10.88)の範囲で描出されていた。sNPA は、神経線維層(nerve fiber layer; NFL)と神経節細胞層(ganglion cell layer; GCL)/内網状層(inner plexiform layer; IPL)の境界消失(ρ=0.836, P<0.001)、及び、網膜内層における斑状病変(spots with inverted OCT reflectivity)の領域(ρ=0.519, P<0.001)と相関を示した。一方、dNPA は、対応する網膜層である内顆粒層(inner nuclear layer; INL)における嚢胞様腔(ρ=0.770, P<0.001)、又は、Henle 層における嚢胞様腔(ρ=0.757, P<0.001)と強く相関していた。網膜全層の NPA つまり bNPA は、NFL と GCL/IPL の境界消失の領域(ρ=0.865, P<0.001)と相関を認めた。

本研究では、OCTA を用いた網膜血管の３次元的な解析により、DR において網膜毛細血管浅層又は網膜毛細血管深層のみに生じる層別 NPA を定量的に評価した。また、それらが様々な神経グリア組織の形態的変化と関連することを示した。これらの結果から、DR において毛細血管床閉塞と神経障害が関連しながら病態が進行する可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

本研究は、糖尿病網膜症(diabetic retinopathy; DR)において、光干渉断層計(optical coherence tomography: OCT)及び光干渉断層計アンギオグラフィー(optical coherence tomography angiography: OCTA)を用い、浅層及び深層の無灌流域(nonperfused area; NPA)と神経グリア組織の形態変化との関連を検討している。浅層毛細血管のみの NPA は、神経線維層と神経節細胞層/内網状層の境界消失及び網膜内層の斑状病変といった神経組織の病変と関連を示していた。深層毛細血管のみの NPA は、神経組織の浮腫性変化である内顆粒層や Henle 層の嚢胞様腔と強く関連していた。網膜全層の NPA の大部分は、神経線維層と神経節細胞層/内網状層の境界消失を伴っていた。網膜血管は従来の蛍光眼底造影での２次元的な評価が行われていたが、複数の層からなる網膜血管を新たな検査機器である OCTA を用いて３次元的に評価することで、分層の NPA が存在することが示されている。また、層別の NPA と対応する神経グリア組織における様々な障害が相互に影響しながら病態が進行する可能性を示唆している。

以上の研究は DR における層別 NPA の病態解明に貢献し、血管障害及び神経障害の臨床的評価法の進歩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　31 年 1 月 9 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