

氏 名	淀 井 有 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3194 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Circulating Hematopoietic Stem Cells in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. (血管新生型加齢黄斑変性患者における循環造血幹細胞)
論文調査委員	(主 査) 教 授 長 澤 丘 司 教 授 開 祐 司 教 授 中 辻 憲 夫

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

近年増加傾向にある主要な失明原因のひとつである加齢黄斑変性において、脈絡膜新生血管の形成は視力低下の重症化を引き起こす原因となっている。また、実験的脈絡膜新生血管モデルにおいて、循環造血幹細胞は、網膜および脈絡膜新生血管の形成に関与していると報告されているが、ヒトにおける循環造血幹細胞の役割はいまだ明らかにされていない。多様な病像を呈する新生血管型加齢黄斑変性の病態に、循環造血幹細胞の細胞数および細胞機能が関与しているのではないかと仮説に基づき、その検証を試みた。

【方法】

京大病院眼科にて新生血管型加齢黄斑変性と診断され、本研究に同意を得た患者 81 人および年齢調整対照群 21 人より、京都大学倫理委員会承認のもと、末梢血を採取した。末梢血中の CD34 陽性造血幹細胞数をフローサイトメトリーにて測定した。血清中のサイトカインを酵素免疫測定法 (ELISA) で測定した。また、末梢血より循環造血幹細胞を分離培養し、コロニー形成能および細胞遊走能を測定した。

さらに、視力、検眼鏡所見、フルオレセイン蛍光眼底造影・インドシアニングリーン蛍光眼底造影検査所見、光干渉断層計所見、全身合併症、投薬歴を含めた臨床経過から、加齢黄斑変性の活動性・病像を分類し、その活動性・病像の違いと循環造血幹細胞との関連を検討した。

【結果】

CD34 陽性造血幹細胞数は、活動性の高い加齢黄斑変性患者において高値であった (非活動群 3.8 ± 0.3 cells/ μ l、活動群 5.5 ± 0.7 cells/ μ l、 $p=0.002$)。血清サイトカインのうち、エリスロポエチンは CD34 陽性造血幹細胞数と相関関係にあった ($r=0.47$ 、 $p=0.002$)。コロニー形成能および細胞遊走能は、加齢黄斑変性患者群と年齢調整対照群において差を認めなかったが、両眼性症例や新生血管サイズの大きな症例においては低下していた。

【考察】

新生血管型加齢黄斑変性において、末梢血中 CD34 陽性造血幹細胞数が病変の活動期に増加していたことから、造血幹細胞は、活動性の高い脈絡膜新生血管により、骨髓より循環血液中に誘導される可能性が示唆された。しかし、両眼性症例や新生血管サイズの大きな症例において、コロニー形成能および細胞遊走能は低下していた。そのことから、造血幹細胞の機能が低下した患者では、新生血管型加齢黄斑変性が両眼性に発症しやすく、また重症化する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究で申請者は、近年増加傾向にある主要な失明原因のひとつである加齢黄斑変性（AMD）において、視力低下の重症化原因となっている脈絡膜新生血管（CNV）に対する、末梢血の未分化 CD34+細胞の細胞数およびその細胞機能の関与について検証を試みた。

申請者らは、京大病院眼科にて新生血管型 AMD と診断され、本研究に同意を得た患者 81 人および年齢調整対照群 21 人より、京都大学倫理委員会承認のもと、末梢血を採取し、末梢血中の CD34+細胞数と血清サイトカインを測定した。また、末梢血中の単核球を血管内皮分化培養条件にて培養し、血管内皮細胞マーカー KDR 陽性細胞からなるコロニーの形成能および 10% FBS に対する遊走能を測定した。

CD34+細胞数は、活動性の高い AMD 群において高値であり、血清中のエリスロポエチンが CD34+細胞数と正の相関関係にあった。培養した細胞のコロニー形成能および遊走能は、両眼性症例や CNV の大きな症例において低下していた。

以上の結果より、新生血管型 AMD において、活動性の高い CNV により、CD34+細胞が骨髄より末梢血中に誘導される可能性、CD34+細胞に含まれると報告されている KDR+細胞コロニー形成細胞のコロニー形成能や細胞遊走能が低下した患者では、CNV が重症化する可能性が示唆された。

以上より、本研究は新生血管型 AMD において、末梢血中の CD34+細胞が CNV の重症化に関与する可能性を示したものであり、新生血管型 AMD の病態解明および新しい治療への応用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のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 1 月 29 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。