

学位授与番号：乙 3 1 1 3 号

氏 名：秋山 悟一

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 3 月 25 日

学位論文名：

ナノ粒子化した網膜色素上皮由来因子の RCS ラットにおける網膜細胞保護効果
主論文名：

**Photoreceptor rescue of pigment epithelium -derived factor- impregnated
nanoparticles in Royal College of Surgeons (RCS) rats.**

（ナノ粒子化した網膜色素上皮由来因子の R C S ラットにおける網膜細胞保護
効果）

学位審査委員長：教授 岡部正隆

学位審査委員：教授 馬目佳信 教授 中川秀己

論文要旨

論文提出者名

秋山 悟一

指導教授名 常岡 寛

主論文題名

Photoreceptor rescue of pigment epithelium-derived factor-impregnated nanoparticles in Royal College of Surgeons (RCS) rats.

(ナノ粒子化した網膜色素上皮由来因子のRCSラットにおける網膜細胞保護効果)

ジャーナル名: Molecular Vision 2012; 18: 3079–3086.

論文要旨

色素上皮由来因子 (pigment epithelium derived factor : PEDF) は網膜色素上皮より分泌され神経保護作用、新生血管抑制作用があるとされ、視細胞変性モデルに対する遺伝子治療にも使用されている。

今回われわれは、単独投与より効果の延長が認められるナノ粒子化したPEDFを、網膜色素変性モデルラットに投与し保護効果を検討した。

生後3週齢の RCS ラットの硝子体に $2.5 \mu\text{g}$ の PEDF を含有するナノスフェア (徐放性 PEDF ナノスフェア; NS-PEDF) を投与した。対照群には PEDF を含有しないナノスフェア (NS) あるいは free-PEDF ($2.5 \mu\text{g}$) を投与した。投与後 4, 8 週で暗順応 ERG を記録後、眼球を摘出し、形態学および免疫組織学的評価を行った。

免疫組織染色では、網膜色素上皮や視細胞外節の形態は4週、8週共に NS-PEDF 群では NS 群、free-PEDF 群よりも良好に保持された。

視細胞核数は杆体細胞も錐体細胞も4週、8週共に NS-PEDF 群は NS 群、free-PEDF 群よりも有意に残存していた。

ERG では a 波振幅が4週、8週において、NS-PEDF 群は NPs 群、Free PEDF 群と比較して優位に残存していた。

ナノスフェアは免疫原性がなく、安全性に優れ、大量投与を必要としないのでウイルスベクターを使用する遺伝子治療より安全性が高く臨床応用しやすい可能性があると考えられる。徐放性 PEDF ナノスフェアは、RCSラットにおいて視細胞保護効果を示し、網膜色素変性症の治療のひとつの選択肢になりうる可能性があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

秋山悟一氏の学位申請論文は、主論文1編からなり、主論文は「Photoreceptor rescue of pigment epithelium-derived factor-impregnated nanoparticles in Royal College of Surgeons (RCS) rats.」日本語で「RCSラットにおける色素上皮由来因子封入ナノ粒子の視細胞保護効果」という題名の英文論文で、*Molecular Vision* 誌 (IF=2.245)に発表されております。論文の要旨はお手元の資料の通りになります。この網膜色素変性症モデルラットを用いた研究を通じて、秋山氏は、ナノ封入化した色素上皮由来因子 (PEDF) の硝子体内注射は、この網膜色素変性症モデルラットにおける視細胞の細胞死を抑制し、視細胞保護効果をもたらすことを示しました。本治療法が網膜色素変性や加齢黄斑変性の新規治療として有用である可能性を述べております。

平成27年2月26日、馬目佳信教授、中川秀己教授のご臨席のもと、公開学位審査委員会を開催し、秋山悟一氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を行いました。

席上、

- ・RCSラットにおける網膜変性の発症原因はなにか？
- ・作成されたナノ粒子からのPEDFの徐放効果はどの程度か？
- ・網膜の血管新生には影響しなかったのか？
- ・臨床応用できるかを確かめるには、網膜変性発症後に投与して効果を確かめるべきではないか？
- ・ERGの変化に関して経過を追っていないのか？
- ・ナノ粒子が網膜の特定の層に一様に分布するのはなぜか？

など多くの質問がありました。秋山氏は過去の報告などを引用しつつ、各質問に的確に回答いたしました。

その後、馬目佳信教授、中川秀己教授と慎重に審議した結果、本研究は、網膜変性疾患の新規治療法開発に発展する研究であり、学位申請論文として十分価値があるものと認めました。但し、提出されたthesisが秋山氏の単著であることに対して、本文中に的確でない主語の表記が複数箇所あったこと、また引用すべき文献が引用されていなかった点を指摘し、これらを修正するように秋山氏に指示をいたしました。本年3月12日に修正されたthesisが提出され、内容を確認いたしましたところ、上記質問に対する解答を補足するなど、格段の改善があったことから、これを受領し、学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第です。