

甲 第 号

山下真理子 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 第	号	氏 名	山下 真理子
論文審査担当者	委員長		教 授	和中 明生
	委 員		教 授	嶋 緑倫
	委 員		教 授	緒方 奈保子
	(指導教員)			

### 主論文

Intravitreal injection of aflibercept, anti-VEGF antagonist, down-regulates plasma von Willebrand factor in patients with age-related macular degeneration

抗 VEGF 薬アフリベルセプト硝子体注射は加齢黄斑変性患者の血漿中フォンビルブランド因子を減少させる

Mariko Yamashita, Masanori Matsumoto, Masaki Hayakawa, Kazuya Sakai,  
Yoshihiro Fujimura, Nahoko Ogata

Scientific Reports

Volume 8, Article number:1491

2018 1月 24 日発行

## 論文審査の要旨

申請者は加齢黄斑変性症 (AMD)、特にわが国で大多数を占める滲出型 AMD に焦点を絞り、AMD と止血因子である von Willebrand 因子 (VWF) の関係、及び現在主な治療法となっている抗 VEGF 薬硝子体注射の影響について検討した。未治療の滲出型 AMD 群 114 例と年齢をマッチさせたコントロール群 105 例において血漿 VWF 抗原量測定、VWF マルチマー解析を行ったところ、AMD 群で血漿 VWF 抗原量は有意に上昇しており、VWF マルチマー解析では、AMD 群でのみ 31 例に巨大マルチマーを検出した。これら 31 例中 3 例は硝子体出血を、10 例は網膜下出血を伴った症例であった。抗 VEGF 薬アフリベルセプト硝子体注射施行後 1 か月間フォローできた 22 例では、注射翌日より血漿 VWF 抗原量は低下し、1 週間後、1 か月後には有意な低下がみられた。未治療時に 8 例で検出された巨大マルチマーは、3 例で注射後 1 か月の間に消失したが、5 例で注射 1 か月後にも検出された。

本研究の結果は滲出型 AMD の病態に VWF が関与しており、巨大マルチマーの存在が AMD の進展、重症化に関わっていることが予想された。またアフリベルセプトは血漿中の VEGF-A だけではなく VWF も減少させることで AMD の病態を改善させる可能性がある。審査員からは VWF が AMD のバイオモニターとして役割を持つか、或いは抗 VEGF 薬に加えて VWF を同時にターゲットした AMD 治療法の可能性などについて質問があり、申請者は AMD のバイオマーカーとして VWF、巨大マルチマーの測定に意味があること、また VWF をターゲットする場合は予防ではなく、発症後の進展を抑制するタイミングが重要と考えられると答えた。その他の質疑応答も的確になされ、参考論文と合わせて、本研究が医学博士の学位に値するものと審査員全員が判定した。

## 参 考 論 文

1. Choroidal structure determined by binarizing optical coherence tomography images in eyes with reticular pseudodrusen

Naonori Masuda, Masashi Kojima, Mariko Yamashita, Tomo Nishi, Nahoko Ogata

Clin Ophthalmol. 11:791-795, 2017

2. Choroidal blood flow and thickness as predictors for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion

Masahiro Okamoto, Mariko Yamashita, Taiji Sakamoto, Nahoko Ogata

Retina. 2017 Feb 23. doi: 10.1097/IAE.0000000000001566. [Epub ahead of print]

3. Optical coherence tomographic predictor of retinal non-perfused areas in eyes with macular oedema associated with retinal vein occlusion

Taiji Hasegawa, Mariko Yamashita, Ichiro Maruko, Hideki Koizumi, Akiko Kogure,

Nahoko Ogata, Tomohiro Iida

Br J Ophthalmol. 101(5):569-573, 2017.

4. The effect of blue-blocking intraocular lenses on circadian biological rhythm : protocol for a randomized controlled trial (CLOCK-IOL colour study)

Tomo Nishi, Keigo Saeki, Kenji Obayashi, Kimie Miyata, Nobuhiro Tone, Hiroki

Tsujinaka, Mariko Yamashita, Naonori Masuda, Yutarou Mizusawa, Masahiro

Okamoto, Taiji Hasegawa, Shinji Maruoka, Tetuo Ueda, Masashi Kojima, Toyoaki

Matsuura, Norio Kurumatani, Nahoko Ogata

BMJ Open. 5(5): e007930, 2015.

5. Foveal hemorrhage in an eye with foveal hypoplasia associated with albinism

Naonori Masuda, Taiji Hasegawa, Mariko Yamashita, Nahoko Ogata

Clin Ophthalmol. 8:1731-1734, 2014

6. Response of serous retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in polypoidal choroidal vasculopathy refractory to ranibizumab.

Mariko Yamashita, Tomo Nishi, Taiji Hasegawa, Nahoko Ogata

Clin Ophthalmol. 8:343-346, 2014

7. 小児急性リンパ性白血病の眼内再発を来した1例

山下真理子、西智、緒方奈保子

眼科臨床紀要 7 卷 5 号 369-371, 2014

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに眼科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 30 年 5 月 22 日

学位審査委員長

分子機能形態学

教授 和中 明生

学位審査委員

小児病態制御医学

教授 嶋 緑倫

学位審査委員（指導教員）

視覚統合医学

教授 緒方 奈保子