

(第7号様式)

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	鄭 曉東
審査委員	主査 小林 直人 副査 浜川 裕之 副査 藤山 幹子 副査 小笠原 正人 副査 越智 誉司

### 論文名

前眼部光干渉断層計を用いた片眼性偽落屑症候群の前眼部形態の検討：  
両眼不対称発症機序の解明

### 学位論文の要旨

〔背景〕本研究の対象である偽落屑症候群は、世界中で60歳以上の人口の10%から20%が罹患する、加齢に関連した疾患である。偽落屑症候群の病態は、眼球前方部のほぼ全ての構造に細胞外マトリクス由来の異常な落屑物質が沈着する現象であり、視力低下、散瞳不良、チン氏小帯の脆弱化、続発性緑内障等の様々な眼合併症を引き起こすことが知られている。発症の過程には細胞に対するストレスによって誘導されるTGF $\beta$ が指摘されている他、緑内障の発症にLOXL1遺伝子が関与すると言われている。偽落屑症候群の76%は当初片眼性の病変として診断されるが、片眼性偽落屑症候群の74%から82%は後に対側の眼球にも同症候群を発症して両側性となることから、「片眼性」偽落屑症候群は実は「両眼性」偽落屑症候群の途中経過ではないかと考えられる。

本研究では、偽落屑症候群の両眼不対称な発症機序を解明するため、前眼部光干渉断層計(AS-OCT)を用いて、臨床的に片眼性偽落屑症候群と診断された患者について、両眼の前眼部形態を測定し、健常者との比較によりデータの比較を試みた。なお本申請の主論文は、2011年にInvestigative Ophthalmology and Visual Science誌に発表されているが、申請者は、当該論文発表後も偽落屑症候群の研究を継続しており、自身による症例の検討や最新の研究成果(参考論文として公表)をまじえて発表を行った。

〔方法〕ヘルシンキ宣言等に基づいてインフォームド・コンセントの得られた患者、45例を対象とし、年齢と性別のマッチした45例の健常者を正常対照群とした。なお本研究は、愛媛大学医学部における研究倫理委員会にて審査され承認されている。

〔結果と考察〕前眼部光干渉断層計による形態計測の結果、偽落屑症候群の患者では、前眼房が狭く、虹彩が弯曲して水晶体との接触面積が増加する等の変化が見られた。前眼房の形態変化は微小循環に影響を及ぼして酸素不足を生じさせ、これが TGF $\beta$  等のサイトカインの分泌を促し、遺伝子多型等にも左右されて偽落屑症候群を引き起こすと考えられる。また正常と比較して、臨床的には診断されていない健側の眼にも類似した変化が認められることから、偽落屑症候群は両側性に進行する疾患であることが強く示唆された。

#### 審査結果の要旨

本論文の公開審査会は、平成 27 年 6 月 19 日に行われた。

申請者は、偽落屑症候群の病態、今回の研究の目的と方法、結果とその解釈について英語で説明した。その後、審査委員から英語と日本語で質問を行い、申請者はこれらの質問に対して英語と日本語で的確に応答した。主な質問内容は以下の通りであった（〔 〕内は申請者の応答）。

- ・測定したパラメーターの定義であるが、角膜の曲率等の個人差に影響されないことを確認したい。〔問題ない。研究に用いた前眼部光干渉断層計では内蔵ソフトウェアが自動的に補正後計測するため、計測にバイアスはかかっていると考えられる。〕

- ・偽落屑症候群では elastic microfibrils を中心とした落屑物質が沈着するとのことだが、このような物質が細胞から排出される現象は一般に認められるのか。〔血管周囲を中心として眼球内の様々な構造に沈着が認められる。また最近では、本症候群は眼疾患ではなく、全身性疾患であると認識されつつある。〕

- ・偽落屑症候群の発症に *LOXL1* 遺伝子の多型や TGF $\beta$  の関与が指摘されているのであれば、眼房水中のサイトカインの濃度を測定しているか。〔分子メカニズムの解明のために、他大学との共同研究が進行中である。〕

- ・偽落屑症候群によって様々な合併症が引き起こされる機序はどういうものか。〔落屑物質が虹彩の内外に付着すると、虹彩の曲率が変わるとともに運動性が障害されて散瞳低下が起こる。さらに、虹彩と水晶体の摩擦が強まることで白内障の発症に関与していると考えている。また落屑物質が隅角における眼房水の排出を妨げるため、緑内障が起こる。落屑物質が付着したチン氏小帯は非常に脆弱となり、発表時にビデオで示した通り重症例では水晶体振盪を合併するため、白内障の手術が極めて困難になる。〕

- ・薬物療法を含め、本症候群の治療としてはどのようなアプローチがあるか。〔白内障の手術を行うと予後が良くなるとされている。〕

- ・本研究をもとにして、臨床的にはまだ診断されていない偽落屑症候群についても、適切な手術の時期を予測できるか。〔60 歳以上で白内障による視力低下等の症状が見られる場合には、散瞳不良など偽落屑症候群を疑う所見があれば、積極的な白内障手術を検討するべきかもしれない。〕

#### 学位論文審査結果

以上から、審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が博士（医学）の学位授与に値すると判定した。

(第10号様式)

## 学力確認の結果の要旨

氏 名	鄭 曉東
審 査 委 員	主 査 印
	副 査 印
	副 査 印
	副 査 印
	副 査 印

実施年月日

平成 27 年 6 月 19 日

試験方法 (該当のものを○で囲むこと。)

口 頭 筆 答

試験結果の要旨

申請者は、愛媛大学大学院医学系研究科の行う外国語試験に合格している。  
平成 27 年 6 月 19 日に開催された公開審査会において、提出論文の内容及び  
関連領域に関する試問を行った。  
申請者はそれらの質問に対して明確に応答し、学位授与にふさわしい学力、  
見識ならびに研究遂行能力をそなえていることを確認した。