

Title	Suppression and regression of choroidal neovascularization in mice by a novel CCR2 antagonist, INCB3344
Author(s)	謝, 平
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58959">https://hdl.handle.net/11094/58959</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	謝 平
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 1 3 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Suppression and regression of choroidal neovascularization in mice by a novel CCR2 antagonist, INCB3344 (新しい CCR2 アンタゴニストの INCB3344 によるマウスでの脈絡膜血管新生の抑制と退縮)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 西 田 幸 二 (副査) 教 授 熊ノ郷 淳 教 授 高 倉 伸 幸

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [ 目 的 ]

To investigate the effect of an intravitreally administered CCR2 antagonist, INCB3344, on a mouse model of choroidal neovascularization (CNV).

#### [ 方 法 なら び に 成 績 ]

**Methods:** CNV was induced by laser photocoagulation on Day 0 in wild type mice. INCB3344 or vehicle was administered intravitreally immediately after laser application. On Day 14, CNV areas were measured on retinal pigment epithelium (RPE)-choroid flat mounts and histopathologic examination was performed on 7µm-thick sections. Macrophage infiltration was evaluated by immunohistochemistry on RPE-choroid flat mounts and quantified by flow cytometry on Day 3. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in RPE-choroid tissue was examined by immunohistochemistry and ELISA, VEGF mRNA in sorted macrophages in RPE-choroid tissue was examined by real-time PCR and expression of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase (p-ERK 1/2) in RPE-choroid tissue was measured by Western blot analysis on Day 3. We also evaluated the efficacy of intravitreal INCB3344 to spontaneous CNV detected in Cu, Zn-superoxide dismutase (SOD1) deficient mice. Changes in CNV size were assessed between pre- and 1week post-INCB3344 or vehicle administration in fundus photography and fluorescence angiography (FA).

**Results:** The mean CNV area in INCB3344-treated mice decreased by 42.4% compared with the vehicle-treated control mice ( $p < 0.001$ ). INCB3344 treatment significantly inhibited macrophage infiltration into the laser-irradiated area ( $p < 0.001$ ), and suppressed the expression of VEGF protein ( $p = 0.012$ ), VEGF mRNA in infiltrating macrophages ( $p < 0.001$ ) and the phosphorylation of ERK1/2 ( $p < 0.001$ ). The area of spontaneous CNV in *Sod1*<sup>-/-</sup> mice regressed by 70.35% in INCB3344-treated animals while no change was detected in vehicle-treated control mice ( $p < 0.001$ ).

#### [ 総 括 ]

INCB3344 both inhibits newly forming CNV and regresses established CNV. Controlling inflammation

by suppressing macrophage infiltration and angiogenic ability via the CCR2/MCP-1 signal may be a useful therapeutic strategy for treating CNV associated with age-related macular degeneration.

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究者は、加齢黄斑変性マウスモデルに対し、CCR2アンタゴニスト(INCB3344)の硝子体内注射を施行し、脈絡膜新生血管が抑制できるかどうかを検討した。マウスを使用したレーザー誘導脈絡膜新生血管モデルに、INCB3344を硝子体内投与し、脈絡膜新生血管の治療前と治療後2週後の面積を蛍光眼底造影と脈絡膜伸展標本により評価し、集積するマクロファージの数をflow cytometryで、網膜-脈絡膜組織のVEGF量についてはELISAを用い、マクロファージの発現するVEGF量については、real-time PCRを用いて検討した。脈絡膜新生血管の面積は、INCB3344投与にて有意に縮小した。マクロファージの数は、有意に減少し、そのマクロファージの発現するVEGF量も抑制され、網膜-脈絡膜組織の発現するVEGF量も有意に減少していた。さらに、ヒト加齢黄斑変性に近い病態を有するとされるSODノックアウトマウスの脈絡膜新生血管に対しINCB3344を投与したところ、その面積は有意に縮小した。

加齢黄斑変性は、本邦の主要な失明原因である。現在の治療法としては、抗VEGF抗体があげられるが、本研究で取り上げたINCB3344(CCR2アンタゴニスト)は、この疾患が慢性疾患であることに着目した新たなアプローチで、今後の臨床応用につながる可能性がある。研究目的は明確、研究方法は正確で、研究の結果は信用できるものである。本研究は世界のこの領域の研究者にきわめて貴重な実験資料を提供して、多くの患者さんを救う基礎となりうるものである。

したがって、本研究は学位に値するものと認める。