

論文の内容の要旨

論文題目

眼組織におけるプロスタノイド FP 受容体の機能解析と緑内障治療薬への応用

氏名 木村（山岸） 麗子

現在、緑内障治療における眼圧下降のターゲットであるプロスタノイド FP 受容体の眼圧制御に関わるメカニズムの解明を目的とし、本研究を行った。

まず、通常状態で各種プロスタノイド受容体を欠損させたマウスの眼圧と野生型マウスの眼圧を比較した場合、いずれの遺伝子欠損マウスにおいても野生型マウスに比べて差が認められなかった。また、野生型マウスへ PGE₂ あるいは PGF_{2α} 点眼することで一過性眼圧上昇が誘発されることが確認され、この PGE₂/PGF_{2α} 誘発一過性眼圧上昇に対して、FP 受容体を欠損させたマウスでは、野生型マウスに比べ一過性眼圧上昇の程度が顕著であることが明らかになった。これらのことから、通常状態で FP 受容体が眼圧を制御するために働いているというより、急激な眼圧上昇に対して何らかの要因で引き起こされる FP 受容体刺激が、眼圧を下げることで眼圧の恒常性を維持する働きを担っている可能性が示唆された。

次に、既存の眼圧下降薬である PG 製剤の副作用である上眼瞼深溝化 (DUES) に対する FP 受容体の関与について検討した結果、3T3-L1 細胞を用いた検討では、前駆脂肪細胞である 3T3-L1 細胞へ脂肪分化誘導刺激を行った場合、脂肪分化誘導刺激で得られた分化脂肪細胞は明らかな脂肪滴産生を認めた。これに対し、bimatoprost および latanoprost などの既存のプロスタノイド受容体アゴニスト処置することで、分化脂肪細胞からの脂肪滴産生は抑制されることが明らかとなった。また、野生型マウスの腹部から得た初代前駆脂肪細胞へ、分化誘導刺激を行うことで得た野生型マウス分化脂肪細胞において、FP 受容体アゴニスト処置により、3T3-L1 細胞と同様に脂肪滴産生抑制が認められたのに対し、FP 受容体遺伝子欠損マウスから得た分化脂肪細胞では、脂肪分化誘導刺激によ

り脂肪滴産生は認められたものの、野生型マウスで得られた FP 受容体アゴニスト処置による脂肪滴産生抑制作用は認められなかった。このことから、DUES 発症には分化脂肪細胞による脂肪滴産生抑制が関与し、また脂肪滴産生機序の一部に FP 受容体が関与することが示された。

さらに、緑内障治療に有用であると考えられる眼圧非依存的な視神経保護作用について、ラット初代網膜神経節細胞 (RGC) を用いて検討した結果、既存の FP 受容体アゴニストで顕著な apoptosis 抑制を介した RGC 細胞死抑制作用が認められた。このことから、眼圧非依存的な視神経保護作用を有する FP 受容体アゴニストは眼圧下降作用のみならず、眼圧に依存しない視神経保護作用を有することが、緑内障治療に重要な働きを担っていることが推察された。このように、眼圧下降作用のみならず、眼圧非依存的な視神経保護作用の有無を検討していくことが、より良い緑内障治療薬への開発に繋がると考えられる。

最後に、新規緑内障治療薬として開発が進められている FP/EP3 受容体デュアルアゴニストである sepetaprost のマウス眼圧および房水流出に対する作用について検討した。その結果、sepetaprost は既存の FP 受容体アゴニストに比べて顕著な眼圧下降持続時間の延長を示すことが明らかとなった。また、この眼圧下降持続時間の延長作用について、FP および EP3 受容体欠損マウスを用いて検討した結果、FP 受容体のみならず EP3 受容体への刺激が眼圧下降持続時間の延長に関与することが示された。さらに、sepetaprost は FP および EP3 受容体遺伝子欠損マウスを用いた検討から、FP および EP3 受容体刺激を介した房水流出量亢進作用を有することが示された。

以上、本研究により、プロスタノイド FP 受容体の眼圧制御や副作用発症に関わる機序について、一部解明することが出来、今後眼圧制御メカニズムを解明することは、緑内障治療のより良い薬剤開発に繋がると考えられる。