

【別紙2】

審査の結果の要旨

氏名 木村（山岸） 麗子

本研究は、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を明らかにするため、主作用である眼圧下降作用に加えて副作用や付加的な作用、さらにプロスタノイド受容体の将来への展開について検討した。まず眼圧に及ぼす作用に対し、通常眼圧や一過性眼圧上昇に対するFP受容体の関与の有無について野生型マウスおよび遺伝子改変マウスの眼圧についてマイクロニードル法を用いて測定した。副作用については、アジア人に多く認められる上眼瞼深溝化（DUES）に対するFP受容体の関与について培養脂肪細胞を用いた系で、既存のプロスタグランジン関連薬（PG製剤）の分化脂肪細胞より産生される脂肪滴に対する作用について解析を行った。そして付加的な作用については、ラット網膜神経節細胞（RGC）を用いた初代培養系で、既存のPG製剤のRGC保護作用について検討を行った。最後に、新規開発中であるプロスタノイド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解析を行い、下記の結果を得ている。

1. 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（WT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WTマウスに比べて差が認められなかった。また、WT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（FPKOマウス）では、WT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。
2. 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、WT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WTマウス分化脂肪細胞において、PG製剤処置により、脂肪滴産生抑制が認められたのに対し、FPKO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、WTマウスで得られたPG製剤処置による脂肪滴産生抑制作用は認められなかった。
3. 付加的な作用である眼圧非依存的な視神経保護作用について、RGCを用いて検討した結果、既存のPG製剤によりapoptosis抑制を介したRGC細胞死抑制作用が認められた。
4. 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結果、sepetaprostは既存のPG製剤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、本論文は遺伝子改変マウスを用いた検討より、FP受容体は一過性眼圧上昇に対して眼圧を下降させる作用を有することが明らかとなり、これまで不明であった眼内でのFP受容体の存在意義の一部を解明するに至った。また、分化脂肪細胞による脂肪滴産生やRGC保護作用にFP受容体が関与することを示した。さらに、新規に開発されたsepetaprostの

マウス眼圧および房水動態に対する作用について、FP 受容体のみならず EP3 受容体も関与することを初めて示したこととなった。これらのことは、すでに臨床で汎用されている PG 製剤の作用機序解明、さらには FP 受容体の眼圧調節機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと判断された。

よって博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。