

## 論文の内容の要旨

論文題目 眼炎症疾患の現状とプロスタグランジン D2 の関与

氏名 曾我 拓嗣

炎症が病態の首座と考えられる眼科疾患を眼炎症性疾患と呼び、角膜炎、ぶどう膜炎、強膜炎、視神経炎など様々な疾患が含まれる。ぶどう膜炎(uveitis)は眼球内に炎症を起こす病気の総称である。ぶどう膜炎には感染性ぶどう膜炎、非感染性ぶどう膜炎、仮面症候群の3つに分類され、それぞれに応じて治療される。そのためぶどう膜炎診療では早期の鑑別診断が重要であり、年齢や性別、両眼性片眼性、炎症の性状(肉芽腫性、非肉芽腫性)、炎症の首座(前部、中間部、後眼部、汎ぶどう膜炎)などの臨床症状を手掛かりとする。近年ぶどう膜炎の病因診断に役立つ検査は進歩してきているが、いまだに臨床症状や既知の診断基準だけでは診断困難な症例も多く、2016年に行われたぶどう膜炎初診患者の全国調査では、全体の36.6%が分類不能であった。本邦での高齢化が進行している。本邦の65歳以上の人口割合は2036年に33.3%となり、その後も高齢化率は上昇を続け、2065年には38.4%に達すると推計されている。また、ぶどう膜炎の治療には現在、抗炎症薬として、ステロイド薬の点眼、内服やシクロスポリンなどの免疫抑制剤、インフリキシマブやアダリムマブなどのTNF阻害薬がある。しかし、これらを用いても眼内炎症の再燃を抑制できず、不可逆的な視力障害に至る症例もまだ多く存在する。更なるぶどう膜炎の炎症の機序の解明や新規薬剤の開発が必要である。

また、ぶどう膜炎の他に炎症が関与する眼疾患には加齢黄斑変性症もある。加齢黄斑変性症(AMD)は、加齢黄斑変性は中心視力の低下をきたし社会的失明をきたす重大な疾患である。我が国でも食の欧米化に伴い増加しており、視覚障害の原因疾患の4位(8.0%)となっている。加齢黄斑変性の病態には、喫煙、食生活、光への暴露量等の環境要因に加え、加齢、遺伝要因などの様々な要因が関与する。また、その病態には炎症関連サイトカイン(炎症誘発性および抗炎症性サイトカインのバランス)や白血球(マクロファージ、樹状細胞、好中球、Tリンパ球およびBリンパ球)による炎症性機序が関与していると考えられている。滲出型加齢黄斑変性は脈絡膜血管新生(choroidal neovascularization: CNV)を特徴とする。CNVにより滲出液や網膜色素上皮剥離、または血管新生房の周囲の線維症を引き起こす。レーザー光凝固、光線力学的療法(photodynamic therapy: PDT)、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)に対する阻害薬(抗VEGF薬)などの薬物療法を単独、もしくは併用して治療していく。しかしながら、治療への反応性が乏しい症例があること、抗VEGF薬が高額であること、通常複数回の投与で継続的投与が必要なことが多いこと、硝子体内注射が必要で感染や網膜剥離のリスクがあることなど、様々な問題点があり、患者負担が大きい。新たな病態・発症機序の解明や新規薬剤の開発が望まれている。そこで本研究では、高齢者のぶどう膜炎の臨床像の解析、および新規治療標的の可能性を検

討する目的で2つの眼炎症疾患（ぶどう膜炎、加齢黄斑変性）の動物モデルを用いてプロスタグランジン D2 の病態への関与について検討を行った。

第1章では、高齢者のぶどう膜炎の臨床像の特徴について調査した。2013年1月から2018年12月までに受診した東京大学医学部附属病院の合計1,424名のぶどう膜炎患者を検討し、65歳以上の高齢者に特徴的なぶどう膜炎の特徴や疫学を調べた。高齢者群は543名（男性247名[45.5%]）、65歳未満の非高齢者群は881名（男性412名[46.8%]）であった。65歳未満の非高齢者群に比べ、感染性ぶどう膜炎（35.5% vs 17.8%、 $p < 0.0001$ ）と仮面症候群（17.9% vs 5.0%、 $p < 0.0001$ ）はいずれも高齢者群に有意に多かった。サルコイドーシス（23.1% vs 9.3%、 $p < 0.0001$ ）、眼内リンパ腫（16.6% vs 4.6%、 $p < 0.0001$ ）、CMV虹彩炎（11.0% vs 5.6%、 $p = 0.0043$ ）、CMV網膜炎（5.2% vs 1.5%、 $p = 0.0020$ ）の割合は、65歳以上の高齢者群が65歳未満群に比べて有意に高かった。このように高齢者と非高齢者にはぶどう膜炎の疫学に大きな違いがあることが分かった。

第2章では非感染性ぶどう膜炎の動物モデル（ラット自己免疫性ぶどう膜炎モデル）を用いてPGD<sub>2</sub>の関与を検討した。EAUスコアの自然経過はDay12~14にかけて眼炎症がピークになり、その後自然消退した。

次に、Day7からPGD<sub>2</sub>の合成酵素（HPGDS、LPGDS）阻害薬（それぞれHQL-79、AT-56）を連日投与し、EAUスコアで炎症の程度を評価した。Day15以降のEAUスコアが対照群にくらべて有意に低下していた。

Day6~7, Day7~8, Day11~12, Day12~13の4回に分けて、紙チップを回収し、尿中PGDM, PGEM (PGD<sub>2</sub>, PGEの尿中代謝物)濃度を測定した。その結果、眼炎症がない時期（Day6~7）に比べ眼炎症時（Day12~13）には尿中PGDMが上昇していた。PGDMは眼炎症が強くなると増加し、尿中PGEMは変化しないことが分かった。

以上の結果から眼炎症にPGD<sub>2</sub>が促進的に働いていることが示唆された。

第3章では加齢黄斑変性の動物モデルであるマウスレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルを用いて、CNVにおけるPGD<sub>2</sub>の関与を調べた。8週齢、52週齢マウスどちらにおいても、DP2KOマウスはWTマウスにくらべCNVサイズが減少していた。また56週齢の高齢マウスの方がCNVサイズの減少率が大きかった。2種類のDP2アンタゴニスト（CAY10471とOC000459）どちらを投与しても、CNVサイズが減少した。DP2アンタゴニスト（OC000459）の投与量を減らすとCNVサイズの減少効果は容量依存的に減弱した。レーザースポットに遊走したマクロファージ数はDP2KOマウスでは有意に減少していた。以上の結果から、マウスCNVモデルにおいてDP2の阻害により、マクロファージの病変局所への遊走が抑制され、CNVサイズを小さくすることが明らかとなった。しかし、DP2阻害がマウスCNVモデルでのCNVサイズを縮小させる機序を明らかにするために、マクロ

ファージを遊走させるサイトカインの MCP-1 やマクロファージが分泌する代表的な血管新生因子である VEGF のレーザー後における眼球内濃度を調べたが、DP2KO マウスでは WT マウスに比べ VEGF 濃度の有意な減少がみられたが、拮抗薬投与では有意差を認めなかった。MCP-1 に関してはいずれも有意差は見られなかった。この原因として DP2 拮抗薬では DP2 ノックアウトと比べて眼内での DP2 阻害が不十分であり、有意差が出なかった可能性がある。今後さらなる検討が必要である。DP2 ノックアウトは眼内の VEGF 濃度の低下を介して CNV サイズを縮小させることが示唆された。この結果は PGD2 アゴニスト刺激による ARPE-19 細胞の VEGF 産生が、DP2 拮抗薬投与により有意に低下することとも一致する。また、HUVEC 細胞に DP2 拮抗薬を投与すると、管腔形成を抑制し、血管新生の抑制効果がみられた。

これまでに DP2 阻害薬や DP2 ノックアウトにより CNV サイズが縮小するという報告はなく、また DP2 阻害薬が HUVEC 細胞の管腔形成を抑制するとの報告もない。今回の結果は DP2 が眼内での VEGF 発現を介して加齢黄斑変性の病態に関与し、DP2 抑制が加齢黄斑変性の新規治療標的となりうることを示唆するものとする。