

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 曾我 拓嗣

本研究は、高齢者のぶどう膜炎疾患の特徴を疫学的に調査し、眼炎症疾患（ぶどう膜炎、加齢黄斑変性）と PGD2 との関係について動物モデルを用いて検討した。

第1章では、種類別では感染性ぶどう膜炎と仮面症候群が、原因疾患ではサルコイドーシス、眼内リンパ腫、CMV 虹彩炎、CMV 網膜炎が、65歳以上の高齢者群に65歳未満の非高齢者群に比べ有意に多かった。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を新たに示唆した。

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）を用いてぶどう膜炎と PGD2 の関与を検討した。Day 7 から PGD2 の合成酵素（HPGDS、LPGDS）阻害薬を連日投与すると、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。

また、尿中 PGDM 濃度は眼炎症がない時期に比べ眼内炎症時に有意に上昇していたが、尿中 PGEM 濃度は変化しなかった。以上の結果から、ぶどう膜炎に PGD2 が促進的に働いている可能性を新たに示唆した。

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 PGD2 受容体の DP2 との関与を調べた。DP2KO や DP2 阻害薬投与により CNV サイズが減少した。DP2 阻害薬を減量すると CNV 減少効果は容量依存的に減少した。レーザー部位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。DP2KO マウスでは WT マウスに比べレーザー眼の VEGF 濃度が有意に減少していた。DP2 阻害薬により ARPE-19 細胞の VEGF 産生や HUVEC 細胞の管腔形成が阻害された。以上の結果から、マウス CNV モデルでは DP2 阻害により、マクロファージの病変局所への遊走抑制、VEGF 産生抑制、血管内皮細胞の管腔形成が抑制され、CNV サイズが減少した可能性を新たに示唆した。

以上、本論文は、高齢者のぶどう膜炎の新たな特徴や EAU、CNV における PGD2 の関与について新たな知見をもたらし、学位の授与に値するものと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。