

## 論文審査の結果の要旨

Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist suppresses neovascularization by reducing both vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2 in corneal alkali burn

PPAR $\alpha$  アゴニストは VEGF とアンギオポエチン 2 発現制御を介して角膜アルカリバーンにおける新生血管を抑制する

日本医科大学大学院医学研究科 眼科学分野  
大学院生 有馬 武志

Scientific Report 2017 Dec 19;7(1):17763. doi: 10.1038/s41598-017-18113-3.

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)は核内受容体の1つで、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3つのアイソフォームが存在し、糖や脂質の代謝に関連した薬剤は広く用いられている。PPARはそのほかに炎症および酸化ストレスの抑制に関する役割が注目されており、今回、PPAR $\alpha$ の角膜創傷治癒に対する効果を調べるために選択的アゴニストである fenofibrate の点眼 (PPAR 群)を作成し、アルカリ外傷作成後のラット角膜における角膜創傷治癒過程と角膜混濁過程を病理学的、免疫組織学的、分子生物学的に検討した。

PPAR $\alpha$ は正常角膜の上皮細胞基底層にも多く局在しアゴニストを加えることでリガンド依存性に活性化を認め、PCRでもPPAR $\alpha$ のmRNAの上昇を認めた。傷害後、PPAR $\alpha$ は好中球及びマクロファージの発現を抑え、抗炎症的に働いた。抗炎症効果のメカニズムを調べるために nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) の免疫染色、ウェスタンブロットを施行したところ、PPAR $\alpha$ はNF- $\kappa$ Bの発現を抑制するのみならず、核内移行も抑制しその活性化を阻害していた。透明性維持に重要な角膜コラーゲン線維の配列に関しては、PPAR $\alpha$ 点眼により角膜混濁の減少およびコラーゲンIIIの発現減少を低真空走査電子顕微鏡で確認した。

さらに血管内皮細胞においてもPPAR $\alpha$ が核内で強く発現しており血管新生に関与していることが示唆されたため、vascular endothelial growth factor (VEGF) および angiopoietin (Ang)-2 mRNA の発現に与える影響を検討したところ、PPAR $\alpha$ はVEGFのみならず早期のAng-2発現を抑制していることがわかった。

PPAR $\alpha$ アゴニストの点眼はアルカリ傷害後の角膜において抗炎症、混濁抑制および血管新生抑制効果を発揮した。血管新生抑制効果はVEGFのみならずAng-2発現抑制を介したものであった。Ang-2は血管壁におけるペリサイトと血管内皮細胞の遊離を促し新生血管発生のきっかけになることから、新生血管抑制に寄与するPPAR $\alpha$ の新たな効果を見いだすことができた。

第二次審査では、PPAR $\alpha$ アゴニストによる創傷治癒遅延の可能性、ステロイドとの差異、抗アレルギー効果、正常角膜上皮における反応、臨床応用に向けた問題点の整理、組織リモデリングへの影響、PPAR $\gamma$ との使い分けなどに関する質問が出されたが、いずれも的確に回答した。PPAR $\alpha$ の抗血管新生効果に関する新たな知見は今後眼科のみならず幅広い領域で注目される業績であり、本論文は学位論文として価値あるものとして認定した。