

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Beta/Delta Agonist Suppresses Inflammation and Promotes Neovascularization

β/δ 型ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体アゴニストは角膜創傷治癒過程において炎症を抑制する一方、血管新生を促進する

日本医科大学大学院医学研究科 眼科学分野

大学院生 飛田 悠太郎

International Journal of Molecular Sciences, Jul ;21(15):5296. 2020

DOI 10.3390/ijms21155296.

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)は核内受容体の1つで、 α 、 β/δ 、 γ 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ほか、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いる。その点から眼科学教室は角膜創傷治癒過程における効果について継続的な研究を行っており、PPAR α 、 γ は角膜外傷モデルにおいて抗炎症、血管新生作用を持つことを報告している。残るアイソフォームのPPAR β/δ の効果は不明であったことから、申請者は本研究においてラットアルカリ外傷モデルを用いてPPAR β/δ アゴニスト点眼の効果を検討した。

PPAR β/δ アゴニスト(GW501516)点眼と基剤点眼を作成し、それぞれをアルカリ外傷作成後の角膜に7日間継続点眼した。規定のタイムポイントにおいて角膜を摘出し病理学的および分子生物学的に比較検討した。PPAR β/δ アゴニスト点眼は好中球と汎マクロファージの浸潤を抑制し、これに一致してIL(interleukin)-1 β 、IL-6、NF-kB(nuclear factor-kappa B)のmRNA発現を低下させていたことから他のアイソフォームと同様の炎症抑制作用を持つことがわかった。一方、PPAR β/δ アゴニスト点眼群ではマクロ的に角膜の血管新生が認められ、これに一致してNestin およびJG12(aminopeptidase P)染色陽性の血管内皮細胞の有意な増加とVEGF-A(vascular endothelial growth factor A)のmRNA発現の増加が確認された。対照としての正常角膜へのPPAR β/δ アゴニスト点眼投与では血管新生を促進しなかったことから、PPAR β/δ アゴニスト点眼は、角膜創傷治癒過程において炎症を抑制する一方、血管新生を促進することが確認された。角膜創傷治癒過程においてPPAR β/δ アゴニストはPPAR α 、 γ とは異なる作用機序を持つことが明らかになり臨床応用における留意点が示された。

第二次審査では、VEGF発現上昇、新生血管増生に関するPPAR β/δ アゴニストの効果責任部位、虹彩への影響、癌化リスクへの考慮、PPAR濃度決定方法、ステロイドとの比較、炎症細胞浸潤の特徴、M2マクロファージ誘導メカニズム等について質疑がありいずれも的確に回答した。本研究は角膜創傷治癒におけるPPAR応用に関して新たな知見を明らかにしたものであり、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。