

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### Combination of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Alpha and Gamma Agonists Prevents Corneal Inflammation and Neovascularization in a Rat Alkali Burn Model

ラット角膜アルカリ外傷モデルにおける PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$  アゴニスト合剤点眼の  
抗炎症、抗血管新生効果の検討

日本医科大学大学院医学研究科 眼科学分野  
大学院生 中野 優治

International Journal of Molecular Sciences, Jul;21(14):5093. 2020  
DOI 10.3390/ijms21145093.

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)は核内受容体の1つで、 $\alpha$ 、 $\beta/\delta$ 、 $\gamma$ 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する機能を担っている。他に PPAR は抗炎症、抗血管新生作用を持ち PPAR $\alpha$ 、 $\gamma$  は角膜外傷モデルにおいて抗炎症、抗血管新生作用を持つことが報告されているが、その合剤の効果は不明であった。本研究において申請者はラット角膜アルカリ外傷モデルを用いて PPAR $\alpha$ 、 $\gamma$  の合剤点眼の作用について検討した。

ラット角膜にアルカリ外傷を作成した後、基剤、PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、合剤のいずれかの点眼を行い、病理学的・分子生物学的な検討を行った。角膜への好中球浸潤は全ての PPAR 点眼群で有意に抑制しており、IL-1 $\beta$ 、IL-6 mRNA 発現抑制も認めた。TNF- $\alpha$ 、NF-kB mRNA の発現は PPAR $\gamma$  群、合剤群で抑制され、IkB- $\alpha$  mRNA は PPAR $\alpha$  群で発現上昇を認めた。角膜上皮細胞での NF-kB、IkB- $\alpha$  の局在を免疫染色でみると基剤群では NF-kB の核内発現が増強していたのに対し、PPAR $\alpha$  群では IkB- $\alpha$  の発現が増強し NF-kB の核内移行を抑制していた。PPAR $\gamma$  群、合剤群では NF-kB 自体の発現が抑制されており、特に合剤群で顕著に抑制されていた。PPAR $\gamma$  群、合剤群では汎マクロファージの浸潤を抑制し、M2 マクロファージを増加させた。血管新生は全ての PPAR 投与群で抑制されており、VEGF、Ang-2 mRNA 発現抑制を認めた。線維化に関しては、各 PPAR 投与群は基剤群よりも collagen typeIII 発現を有意に抑制していたが、合剤群では各単剤群と比較しても有意に線維化を抑制していた。TGF- $\beta$ 1 mRNA 発現は PPAR $\gamma$  群、合剤群で有意な抑制を認めた。PPAR $\alpha$ 、 $\gamma$  点眼はともに抗炎症作用、抗血管新生作用、線維化抑制作用を示したが、抗炎症作用の機序については異なっており、PPAR 合剤点眼群ではそれぞれの作用機序が組み合わさることで、より強力な線維化抑制作用を示した可能性が示唆された。

第二次審査では、抗線維化作用のメカニズム、ノックアウトマウスに関する知見、効果判定の方法論、ネガティブフィードバックの有無、臨床応用のターゲット、問題点、単剤と合剤の作用機序の解釈等に関して質問がありいずれも的確に回答した。本研究は角膜創傷治療における新たな治療方法に繋がる重要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。