

論文審査の結果の要旨

PPAR α agonist suppresses inflammation after corneal alkali burn by suppressing proinflammatory cytokines, MCP-1, and nuclear translocation of NF- κ B

PPAR α アゴニストは炎症誘発性サイトカインと MCP-1 の発現、および NF- κ B の核内移行を抑制することにより角膜熱傷における炎症を抑制する

日本医科大学大学院医学研究科 眼科学分野
大学院生 仲野裕一郎

Molecules. 2018 Dec 29;24(1). doi: 10.3390/molecules24010114.

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)は核内受容体の1つで、 α 、 β 、 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。PPARはそのほかに炎症抑制への役割が注目され、これまで眼領域では PPAR γ や PPAR β の抗炎症作用が報告されてきた。今回、アルカリ熱傷後のラット角膜に対して PPAR α の選択的アゴニストである fenofibrate の点眼群 (PPAR 群) と基剤の点眼群 (Vehicle 群) の各群を比較検討し、抗炎症作用の病理学的、免疫組織学的、分子生物学的な経時的観察、およびその機序を考察した。

PPAR α は正常角膜やアルカリ熱傷後の再生した角膜上皮基底細胞にも多く局在し、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た。また PPAR α 陽性細胞は浸潤性好中球およびマクロファージにも認められた。アルカリ熱傷後の再生角膜では角膜輪部での浸潤性好中球やマクロファージの数は PPAR 群でより少なかった。また PPAR 群では炎症誘発性サイトカインである Interleukin-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-8 や、単球走化性因子である monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) および vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) の mRNA 発現が抑制されていた。NF- κ B や I κ B- α は mRNA レベルでは両群に有意差は認められなかったが、免疫染色の結果、NF- κ B は PPAR 群では角膜上皮基底細胞の細胞質に発現しているのに対し Vehicle 群では核に発現しており、I κ B- α は PPAR 群においてより強く角膜上皮基底細胞の細胞質に発現していた。この結果から PPAR α アゴニストの作用により I κ B- α の発現が増すことで NF- κ B が核内に移行するプロセスが阻害され、抗炎症効果を示していると考えられた。以上から PPAR α は創傷治癒過程において重要な役割を担っており、PPAR α アゴニストは今後角膜創傷の透明治癒を目指す上で効果的な治療の選択肢となることが示唆された。

第二次審査では、アルカリ熱傷モデルを使用する根拠、薬剤濃度の影響、組織評価の時間設定の根拠、PPAR α アゴニスト内服の効果、PPAR γ との相乗効果、上皮細胞分裂能への影響、臨床的なステロイドとの差別化、抗炎症作用による創傷治癒への影響、皮膚創傷治癒との臨床的な違い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 α 角膜創傷治癒における効果に関する新たな知見は今後臨床応用に繋がる業績であり、本論文は学位論文として価値あるものとして認定した。