

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 佐伯 忠賜朗

本研究は、現在抗緑内障点眼薬の第一選択として使用されているプロスタグランジン(PG)F_{2α}誘導体以外のPGによる眼圧下降を検討するために、マウス眼圧および房水動態に対するPGE₂ないしEP受容体特異的刺激薬の影響を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. PGE₂ methyl ester (PGE₂ME)は点眼後、前房内炎症惹起によると思われる一過性眼圧上昇後に、マウスにおいても眼圧下降を来すことを示した。また既存の抗緑内障点眼薬(latanoprost)とは異なり、PGE₂MEはFP受容体ノックアウトマウスにおいても眼圧下降作用を有することを示し、FP受容体を介さない眼圧下降を明示した。
2. EP受容体サブタイプの内、EP₁, EP₂, EP₃の各単一EPノックアウトマウスは、昼夜の眼圧がバックグラウンドである野生型マウスの眼圧と差がないことを示し、マウス眼圧恒常性に複数の受容体が関与することを示唆した。
3. EP₂刺激薬およびEP₄刺激薬点眼後の眼圧下降を証明した。更にEP₂ノックアウトマウスにおいて、EP₂刺激薬の効果消失とEP₄刺激薬の眼圧下降効果を示し、EP₂とEP₄が独立して眼圧下降に関与することを示した。
4. EP₂刺激薬およびEP₄刺激薬点眼後は、latanoprost点眼後とは異なり、主として圧依存性の、即ち経シュレム管路の房水流出が有意に変化しないことを示し、それ以外の機序(経ブドウ膜強膜路の房水流出ないしは房水産生抑制)による眼圧下降を示唆した。

以上、本論文において著者らは既に眼圧下降への関与が報告されているFP受容体以外のPG受容体であるEP₂, EP₄受容体の眼圧下降への関与を新たに示した。PGF_{2α}以外のPGによる眼圧下降を示唆する報告は複数あるが、内因性のPGは複数の受容体に作用することから、関与する受容体を詳細に検討した報告は少ない。本研究では1から4まである各EP受容体の特異的刺激薬とEP₁-3の各ノックアウトマウスを使用することで、眼圧下降に関与するEP受容体を特定した。眼内のEP受容体発現に関してはヒトとマウスの類似性が報告されている。これらの結果は、今後の緑内障治療薬開発の基礎となる重要な知見と考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。