

平成 21 年 6 月 26 日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18791291  
 研究課題名 (和文) PPAR $\gamma$  を標的とした眼炎症の治療戦略  
 研究課題名 (英文) PPAR $\gamma$  : as a therapeutic target for the ocular inflammation  
 研究代表者 宮本 武  
 (MIYAMOTO TAKESHI)  
 和歌山県立医科大学 医学部 助教  
 研究者番号：20336879

## 研究成果の概要：

マウス角膜アルカリ外傷モデルに対し、プロスタグランジン J2 (PGJ2 群) の点眼を 1 日 2 回行ったところ、コントロール群と比較して投与群では角膜におけるマクロファージの浸潤が減少した。また、PGJ2 群では phospho NF kappa B の核内移行が減少しており、このためマクロファージの浸潤が減少し角膜における炎症が减弱したものと考えた。また、実体顕微鏡下での角膜の透明性に関しては明らかな差はみられなかったものの、PGJ2 群では  $\alpha$  平滑筋アクチンの発現細胞数が減少しており、mPGES-1 や COX2 の発現も低下していた。これらの結果が NF kappa B か TGFb による角膜実質細胞への炎症反応を PGJ2 が减弱させたものと考えた。今後さらに PPARgamma 強制発現後に PPARgamma リガンドを投与することによって消炎効果が増強されるかどうか検討する予定である。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
18 年度	1,400,000	0	1,400,000
19 年度	1,000,000	0	1,000,000
20 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	300,000	3,700,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：PPAR $\gamma$ 、NF kappa B、アルカリ外傷、15dPGJ2

## 1. 研究開始当初の背景

眼内の炎症反応は手術後や外傷後、あるいは葡萄膜炎など様々な病態によって引き起こされる。眼炎症は白内障や緑内障などを合併で、著しい視力低下の原因となる。特にアルカリ化学外傷などでは角膜融解を

生じたり眼球ろうとなり失明にいたる場合もあるため適切な早期治療が必要である。現在炎症に対する治療方法としてステロイドや非ステロイド系消炎剤 (NSAID) が用いられている。ステロイドは白内障や緑内障をはじめとした局所的副作用だけでなく胃

潰瘍や心不全など全身的副作用も引き起こす可能性がある。ステロイドでは感染症の惹起も危惧される。またNSAIDはステロイドよりも副作用は少ないものの長期間使用すると胃潰瘍による穿孔を生じたり、局所的には角膜穿孔など重篤な副作用をもたらす場合がある。このため、ステロイドやNSAIDよりも副作用が少なく安全な治療方法が必要である。

一般に炎症が生じると細胞は様々な炎症性サイトカインの刺激を受けた後、Nuclear Factor Kappa B (NFkB)やSmad系など様々な細胞内シグナル伝達物質が活性化され、炎症細胞を刺激し、炎症反応を引き起こすことが知られている。これらの細胞内シグナル伝達物質を制御することが炎症反応制御につながりうる。

PPARgammaは核内レセプターの一つで、近年in vitroではSmad系やNFkB系に対して抑制的に働くという報告がある。PPARgammaのリガンドとしてプロスタグランジンJ2やTroglitazoneなどが同定されている。またプロスタグランジンJ2はアラキドン酸代謝に関与する膜結合型プロスタグランジンE2合成酵素1(mPGES-1)の発現を抑えるという報告もあり、その消炎効果は従来のNSAIDよりも副作用発現が少ない可能性が指摘されている。PPARgammaのリガンドの局所投与はすでに実験的関節炎などでは消炎効果があるとの報告があり、眼内炎症への応用が期待される。

## 2. 研究の目的

外眼部および眼内炎症動物モデル（アルカリ外傷および実験的ブドウ膜炎）を用いてPPARgammaの発現に関して検討する。

## 3. 研究の方法

PPARgammaは抗炎症的に作用すると予想されるので、その消炎効果について、マクロファージなどの炎症細胞への影響やmPGES-1やCOX2などのアラキドン酸代謝に関わる酵素、プロスタグランジンE2(PGE2)の産生量などに焦点をあてて検討する。さらにPPARgamma強制発現後にPPARgammaリガンドであるプロスタグランジンJ2やトログリタゾン投与することによって消炎効果が増強されるかどうかを検討する。

## 4. 研究成果

マウス角膜アルカリ外傷モデルに対し、プロスタグランジンJ2(PGJ2群)の点眼を1日2回行ったところ、コントロール群と比較して投与群では角膜におけるマクロファージの浸潤が減少した。また、PGJ2群ではphospho NF kappa Bの核内移行が減少しており、このためマクロファージの浸潤が減少し角膜における炎症が減弱したものと考えた。また、実体顕微鏡下での角膜の透明性に関しては明らかな差はみられなかったものの、PGJ2群ではα平滑筋アクチンの発現細胞数が減少しており、mPGES-1やCOX2の発現も低下していた。これらの結果からNF kappa BかTGFbによる角膜実質細胞への炎症反応をPGJ2が減弱させたものと考えた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計1件)

### 1. Miyamoto T, Saika S, Fujita K, Ohnishi

Therapeutic effects of

15deoxy-Δ12,14 prostaglandin on a corneal

alkali injury model in mice. OCMB, Sarasota

FL, USA,

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

宮本 武(MIYAMOTO TAKESHI)

和歌山県立医科大学 医学部 助教

研究者番号：18791291

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：