

氏 名	田 尻 健 介
(ふりがな)	(たじり けんすけ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成 29 年 1 月 11 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題名	Suppression of conjunctival scarring by chymase inhibitor in a canine symblepharon model (イヌ瞼球癒着モデルにおけるキマーゼ阻害薬の結膜癒着抑制)
論文審査委員	(主) 教授 朝 日 通 雄 教授 菅 澤 淳 教授 上 田 晃 一

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

### 《緒 言》

Stevens-Johnson 症候群や眼類天疱瘡、熱化学熱傷など結膜癒着性疾患で慢性期に生じる瞼球癒着は開瞼障害や眼球運動障害を惹起し機能的、整容的な問題をきたす。一度結膜癒着が生じると治療は困難となり、急性期治療が重要である。現在主流となっているステロイド治療は副作用の問題があり、他の薬物治療の開発が期待されている。chymase は肥満細胞由来のセリンプロテアーゼであり ACE 以外のアンギオテンシン II 産生酵素として機能し、組織の再構築や細胞外基質の増生に関与している。我々はイヌの化学熱傷による瞼球癒着モデルを作製し、chymase 阻害薬 (CI) の結膜癒着の抑制効果について検討した。

## 《方 法》

準備実験として瞼球癒着の動物モデルを作製した。1 N の NaOH に浸した綿花をイヌの結膜嚢内に挿入し 15 秒間、60 秒間、90 秒間経過の後に綿花を抜去した。生理食塩水で洗浄し、5 週間後に瞼球癒着の状態を評価した。その結果 90 秒間挿入モデルが瞼球癒着を 100% 生じた。この 90 秒間挿入のモデルを用いて 1 日 1 回の 1mM の CI 点眼治療群（CI 治療群）、0.01% dimethyl sulfoxide solution 点眼治療群（Vehicle 治療群）、アルカリ外傷を加えない正常群の 3 群間で瞼球癒着の状態を肉眼的、組織学的、免疫組織学的に比較検討した。

## 《結 果》

瞼球癒着の肉眼的スコアでは CI 治療群は Vehicle 治療群に比較して有意に低かった。CI 治療群では眼球運動障害を生じるような強固な癒着形成はみられなかった。癒着組織の組織学的検討では CI 治療群が Vehicle 治療群に比較して有意に癒着が少なかった。免疫組織学的検討では線維芽細胞（Vimentin 染色陽性細胞）および筋繊維芽細胞（ $\alpha$ -SMA 染色陽性細胞）は CI 治療群および Vehicle 治療群で共に増加していたが、CI 治療群では Vehicle 治療群より増加が抑制されていた。肥満細胞（Toluidine blue 染色）、angiotensin- II 陽性細胞、Chymase 陽性細胞を検討した結果、いずれも Vehicle 治療群では正常群に比較して細胞数が増加していたが、CI 治療群では抑制されていた。

## 《考 案》

本研究はアルカリ外傷後の瞼球癒着モデルに対する CI による局所治療の報告であるが、に我々の知る限り CI を点眼として動物モデルに使用した報告は見当たらない。

肉眼的な検討で Vehicle 治療群では CI 治療群より強固な癒着が認められた。アルカリ外傷眼（CI 治療群 + Vehicle 治療群）では正常群に比較して線維芽細胞および筋線維芽細胞が増加していたが CI 治療群においては増加が抑制されていた。CI は線維芽細胞と同様に actin filament を産生し組織収縮を促進する筋線維芽細胞を抑制することで瞼球癒着形成

を抑制している可能性が示唆された。肥満細胞、chymase 陽性細胞、angiotensin II 陽性細胞は正常群に比較して Vehicle 治療群で増加していた。これらの細胞は CI 治療群ではむしろ減少傾向にあり、CI の肥満細胞の集積抑制作用によるものと考えられた。

#### 《結 論》

イヌ眼瞼癒着モデルにおいて CI 点眼が肉眼的、組織学的に結膜癒着を抑制することを示した。眼瞼癒着に対する CI の局所治療はアルカリ外傷のみならず結膜癒着性疾患の新しい治療法となる可能性がある。

(様式 乙9)

## 論文審査結果の要旨

結膜癒痕性疾患の慢性期に生じる瞼球癒着は薬物治療や外科治療に抵抗することから、急性期の十分な消炎治療が予後を左右するとされている。一方、Chymase 阻害薬の結膜癒痕抑制効果については過去に緑内障手術モデルを用いて一定の効果が報告されている。本研究はアルカリ眼化学熱傷に慢性期に生じる瞼球癒着に注目し、Chymase 阻害薬の結膜癒痕抑制効果について検討したものである。

過去のアルカリ化学熱傷モデル研究では角膜混濁や角膜輪部疲弊症の動物モデルの報告は散見されるが、瞼球癒着モデルを安定して作製できたとする報告はない。本研究では90秒間の1NのNaOH曝露により安定した瞼球癒着モデルを作製している。また結膜癒痕抑制効果については肉眼的なスコアリングおよび結膜癒痕組織量についてChymase 阻害薬治療群はVehicle 治療群に比較して有意に抑制していることを示している。免疫組織学的な検討でChymase 阻害薬治療群では線維芽細胞 (Vimentin 染色陽性細胞) および筋線維芽細胞 ( $\alpha$ -SMA 染色陽性細胞)、肥満細胞の集積が抑制されており、肥満細胞に関連した線維芽細胞および筋線維芽細胞の抑制によって結膜癒痕化が抑制されていると考察している。

申請者が考案で述べている通り現在治療の主流であるステロイドなどの薬剤との比較や至適な投与量など今後検討が必要であるが、本研究により結膜癒痕性疾患治療に関してChymase 阻害薬の点眼薬としての可能性が示され、臨床的な意義は大きい。

以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

International Journal of Ophthalmology & Eye Science S7:002 6-12, 2016