

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2300 号

Topical administration of the kappa opioid receptor agonist Nalfurafine suppresses corneal neovascularization and inflammation

κ オピオイド受容体アゴニスト点眼による角膜血管新生抑制効果の検討

Shokirova Hurrarmon (しょきろわ ふらむほん)

博士 (医学)

論文内容の要旨

角膜の透明性は視機能の維持に重要な働きをしている。コンタクトレンズ装用、感染性角膜炎、角膜移植術後等による血管新生は、高次収差や角膜浮腫による視力低下、眼炎症や拒絶反応を誘導する。しかし、これまでのところ角膜の血管新生を抑制する作用を持つ点眼薬は存在せず、角膜における血管新生の治療におけるアンメットニーズとして考えられている。

オピオイドは、生体内のオピオイド受容体に親和性を示すアルカロイドやモルヒネ様活性を有する内因性又は合成ペプチド類の化合物の総称である。オピオイド受容体には、 μ 、 κ 、 δ 受容体の 3 種類が存在し、それぞれの受容体に対する選択性や親和性や薬理作用が異なる。最近の研究から、3 つのオピオイド受容体の一つである、 κ オピオイドペプチドの血管内皮増殖因子受容体を介した抗血管新生作用が明らかになってきた。

そこで、本研究では κ オピオイドの血管新生抑制作用に注目し、 κ オピオイド受容体アゴニスト (KORA) Nalfurafine 点眼による角膜血管新生抑制効果を評価し、新規抗血管新生抑制点眼薬開発のための研究を行った。マウス角膜実質に 2 週間縫合糸を 3 針留置し、角膜に血管新生を誘導した。このマウス角膜血管新生誘導モデルに対し、Nalfurafine (0.1 μ g) を 1 日 1 回または 1 日 2 回点眼投与した。コントロールとして PBS を 1 日 1 回点眼した。血管新生誘導後の角膜の血管・リンパ管新生ならびに遺伝子発現量を細隙灯顕微鏡撮影、免疫染色、reverse transcription-quantitative PCR 法にて定量化した。角膜における炎症性細胞の浸潤はフローメトリーで評価した。血管新生が誘導された角膜では κ オピオイドレセプターの発現が増加することが明らかになった。また、その結果、血管新生が誘導された角膜では κ オピオイド受容体の発現が増加することが明らかになった。Nalfurafine 1 日 2 回点眼にて、血管・リンパ管新生の抑制、血管・リンパ管新生や炎症に関与する遺伝子発現量の減少、炎症性細胞の角膜浸潤の減少が明らかになった。このことから、Nalfurafine 点眼は眼局所において血管新生増殖や炎症因子を抑制し、Nalfurafine が角膜疾患の血管新生の治療に有用である可能性があることが示唆された。