

氏名	三宅 秀樹
授与した学位	博士
専攻分野の名称	工学
学位授与番号	博甲第5561号
学位授与の日付	平成29年 3月24日
学位授与の要件	自然科学研究科 生命医用工学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Development of clinical and non clinical method for dry eye (ドライアイにおける臨床ならびに非臨床評価方法の開発)
論文審査委員	教授 妹尾 昌治 教授 徳光 浩 教授 井出 徹

### 学位論文内容の要旨

ドライアイは慢性の眼不快感を主訴とする眼疾患で、涙液の異常がコアな病態と考えられ、涙液層を水層、ムチン層、油層の3層に分類し層別の治療法が提唱されている。今後、層別化治療を推進していくためには、それぞれの涙液層の質的、量的な変化を捉える評価法が重要となる。

ヒト涙液分泌量の評価には、シルマー試験法が古くから使用されてきた。しかし、データのばらつきが大きく、精緻な評価は困難なため、これまで臨床試験において、涙液量増加を指標にした薬効評価は困難であった。そこで、私はこの課題を解決するため、シルマー試験実施手順ならびにデザインを改良し、多施設共同無作為化二重盲検試験において、涙液分泌促進作用を有するジクアス点眼液のヒト涙液分泌量の増加を適切に評価可能か検討した。その結果、改良シルマー試験法では、人工涙液点眼群に比し、有意な涙液量の増加を検出することができた。

今後、本試験法を臨床試験に応用することで、簡便に涙系分泌能の評価が可能になると考えられた。

また、マイボーム腺は眼瞼(まぶた)に含まれる皮脂腺の一種で、マイボーム腺から分泌される脂質は、涙液表層に油層を形成して、涙液蒸発の抑制、涙液安定性の促進などに関与する。マイボーム腺機能不全(meibomian gland dysfunction: MGD)はドライアイの主要な原因と考えられ、MGDは臨床的に重要な疾患であるにもかかわらず、有効な薬物療法が確立されていない。この原因は、MGDの発症原因、病態に不明な点が多いことがあげられる。さらに、病態解明が進まない理由の一つとして、ヒトの臨床所見を外挿する有用な動物モデルが存在しないことが考えられる。そこで、ヒトMGDの臨床所見を外挿する動物病態モデルの開発を検討した。

まず、ヘアレスマウスを用いて、MGDモデルの開発を試みた。脂質欠乏特殊飼料(HR-AD)を給餌したヘアレスマウスは、細隙灯顕微鏡を用いた観察によりマイボーム腺開口部の閉塞、開口部周囲の毛細血管拡張ならびに眼瞼縁のroundingを示した。また、眼瞼を圧迫したところ、練り歯磨き状のマイボーム(脂質)が分泌された。病理学的検査の結果、マイボーム腺開口部はケラチン様物質により閉塞し、マイボーム腺導管上皮の過角化、マイボーム腺細胞の萎縮が認められた。これらの異常所見は、MGD患者において有効性が報告されているアジスロマイシン点眼薬の点眼により改善した。

さらに、フロイントの完全アジュバント(Complete Freund Adjuvant: CFA)で眼瞼に炎症を惹起したウサギは、細隙灯顕微鏡を用いた観察によりマイボーム腺開口部の閉塞、開口部周囲の毛細血管拡張を示すことを見出した。病理学的検査の結果、マイボーム腺開口部はタンパク質様物質により閉塞し、マイボーム腺導管上皮の過角化、導管の拡張が認められた。これらの臨床所見はステロイド点眼液の投与により、有意に改善した。

我々はヒトMGDに類似した所見を示し、薬効評価が可能なMGDモデルの作製に成功した。

以上より、我々はドライアイの臨床評価指標の改良に加え、新規MGDモデルの作製に成功した。これらは、ドライアイの新規治療薬の開発を臨床、非臨床の両面から促進するものであり、ドライアイ患者に新たな治療法の提供を可能にすると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

ドライアイの本態は、脂質、水、ムチンからなる涙液層の安定性の低下にある。不安定な涙液層は、眼不快感や視機能異常を引き起こす。近年、その患者数は増加傾向にあり、新規治療法の開発が望まれる。本論文では、ドライアイ患者における涙液分泌能評価法の改良ならびに脂質を分泌するマイボーム腺の機能不全動物モデルの開発を試みている。まず、改良シルマー試験法の有用性を検証する目的で、ドライアイ患者を対象に人工涙液とジクアフォソル点眼液を比較する無作為化多施設共同二重盲検試験を実施した。その結果、ジクアフォソル点眼液の涙液分泌能を短期間で検出することに成功した。次に、マイボーム腺機能不全 (MGD) モデルの開発を試みた。まず、脂質欠乏特殊飼料を給餌したヘアレスマウスは、細隙灯顕微鏡を用いた観察によりマイボーム腺開口部の閉塞、開口部周囲の毛細血管拡張ならびに眼瞼縁の丸み (Rounding) を示した。また、眼瞼を圧迫したところ、練り歯磨き状のマイバムが分泌された。病理学的検査の結果、マイボーム腺開口部はケラチン様物質により閉塞し、マイボーム腺導管上皮の過角化、マイボーム腺細胞の萎縮が認められた。これらの異常所見は、脂質を含む通常食給餌に変更すると改善した。さらに、MGD 患者において有効性が報告されているアジスロマイシン点眼薬は、本モデルのマイボーム腺開口部の閉塞所見、導管上皮の過角化ならびに腺細胞の萎縮を改善した。次に、MGD の発症における炎症の関与を明らかにするため、フロイント完全アジュバント (CFA) をウサギ眼瞼に注射した。その結果、CFA 惹起に伴う慢性炎症により、開口部閉塞、開口部周囲の血管拡張、導管上皮の過角化ならびに練り歯磨き状のマイバムが認められた。さらに、ステロイド点眼液は、本モデルの開口部の閉塞ならびに開口部周囲の毛細血管拡張を改善した。このように世界初の薬効評価が可能な MGD 動物モデルを確立することに成功し、これらのモデルは、MGD の病態解明ならびに治療薬のスクリーニングに有用と考えられた。以上のことから、臨床、非臨床の両面から、新規ドライアイ治療薬の開発を加速化することが期待できると認め、審査委員の全員が本論文を学位にふさわしい論文であると評価した。