

論文審査の結果の要旨

氏名：清水 洋 明

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：角膜炎症におけるインフラマソームの役割について

審査委員：（主 査） 教授 早 川 智

（副 査） 教授 榎 島 誠 教授 羽 尾 裕 之

教授 三 木 敏 生

インフラマソームは感染や細胞・組織傷害に伴う **danger signal** に応答して炎症の惹起を制御する細胞内の分子複合体である。その中核をなすのは細胞内パターン認識受容体の一つである **NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 (NLRP3)** である。NLRP3 インフラマソームは、炎症性の皮膚疾患や腸疾患のみならず、生活習慣病やアルツハイマー病など多岐にわたる病態に関与することが知られている。一方、眼の前眼部においては、モーレン潰瘍、アクネ菌等による感染アレルギーと考えられているフリクテン性角膜炎などが自己免疫性疾患とされている。しかしモーレン潰瘍やフリクテン性角膜炎等の角膜潰瘍で原因抗原が未だ同定されていないことが一つの臨床上的問題点である。この問題点を解析するため、申請者は実験的無菌性炎症（sterile inflammation）モデルとして **NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 (NLRP3)** 遺伝子欠損マウスを用いて無菌性角膜炎モデルを作成し、角膜炎症における **Inflammasome** の関与を検討した。具体的には、これら炎症性の角膜潰瘍におけるインフラマソームの関与を明らかにするため、**Lipopolysaccharide (LPS)** 点眼モデル、アルカリ外傷モデルを作成して免疫組織化学的検討、**Laser capture microdissection (LCM)**法・**Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)**法を用いて角膜炎症における **NLRP3** の役割の検討を行った。

その結果、**Wild type (WT)** マウスのアルカリ外傷モデル、**LPS** 点眼モデルいずれにおいても角膜中の **NLRP3** を始めとしたインフラマソーム関連因子の発現増強を認めた。特に **NLRP3 KO** マウスにおいて、アルカリ外傷モデルでは、角膜混濁、好中球浸潤、**Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 mRNA** 発現や **IL-18** 発現細胞のそれぞれ有意な抑制を認めた。また、網羅的な **RT-PCR** アレイでは種々の炎症性ケモカインの発現低下も認めた。**LPS** 点眼モデルでは好中球浸潤や **MMP-9 mRNA** 発現、**IL-18** 発現細胞の有意な抑制を認めた。この結果より前眼部炎症における **NLRP3** インフラマソームの **pro-inflammatory** な役割を示唆するものであり、前眼部炎症に対する抗炎症治療に繋がられる可能性が示した。

本研究は前眼部炎症におけるインフラマソームの役割を具体的に示して臨床応用への道筋を示したものであり、新規性が高い。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 3 年 2 月 17 日