

令和4年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 国際共同研究推進助成金
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
研究課題名	神経麻痺性角膜症の機序解明と新規治療薬の開発	
研究者所属・氏名	研究代表者：奈良病院 眼科 杉岡孝二 共同研究者：岡田清孝（医学部医学科） 吉田浩二（生物理工学部医用工学科） 眼科 眞野福太郎（医学部） 眼科 診療講師 高橋彩（奈良病院）	

1. 研究目的・内容

(1) 本研究の目的

正常角膜実質はコラーゲン合成と分解の適正なバランスにより恒常性が維持されている。神経麻痺性角膜症では、遷延性角膜上皮欠損に伴う実質の病変を認める。角膜実質細胞の活性化によるコラーゲン代謝機序の異常も考えられるが、その発症機序は明らかではなく、上皮病変も含めて現在のところ神経麻痺性角膜症に対する確実に有効な治療法はない。角膜知覚神経の障害では、角膜神経由来物質の分泌に顕著な変化をもたらし、その結果、角膜の恒常性維持機構の異常を引き起こす。今回我々は、神経伝達物質である substance P (SP) の作用の一つに角膜線維芽細胞の機能を調節する作用があり、SPの欠如や反応性の低下が、種々のサイトカインや成長因子を介した神経麻痺性角膜症の発症にも関与しているという仮説を立てた。

本研究の目的は、神経麻痺性角膜潰瘍の根底にあるメカニズムを理解するために、角膜線維芽細胞をSPの存在下で、さまざまなサイトカインや成長因子を添加したときにコラーゲンの分解や合成にどのような影響を与えるのかを検討することである。コラーゲン代謝を調節することが知られている炎症性サイトカインである Interleukin-1 beta (IL-1b)、Interleukin-6 (IL-6) および成長因子である Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)、Transforming growth factor-beta (TGF-b) を添加し、SPの存在下で、IL-1b、IL-6、IGF-1 および TGF-b で刺激された角膜線維芽細胞によるコラーゲン分解能および合成能を検討した。

2. 研究経過及び成果

本研究結果により、ヒト角膜線維芽細胞のコラーゲン合成に SP が関与していることが明らかになった。角膜線維芽細胞によるコラーゲンの合成は角膜の代謝を維持していく上で必須の反応であり、このコラーゲン合成に神経伝達物質である SP が促進的に関与しているという結果は、神経麻痺性角膜症の病態の解明や将来的な治療薬の開発にも発展する可能性があると考えられた。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

SP がヒト角膜線維芽細胞のコラーゲン合成に関与することが本研究により明らかになったが、そのメカニズムについてはまだ解明できていない。そこで、SP や各種サイトカインの刺激に対する角膜線維芽細胞のシグナル伝達経路について今後検討する予定である。また近年、SP には炎症誘発作用があるという報告が散見される。角膜神経の機能が低下している神経麻痺性角膜症では、SP の発現が低下しており、そのため正常の角膜と比較して炎症反応が制御されている可能性があり、今後は SP の角膜炎症に対する作用についても検討を行う予定である。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)