

マイボーム腺の分泌機能を保持した三次元培養モデルの作成 とウサギマイボーム腺への薬物移行に関する研究

申請者氏名 浅野 長祥

【論文内容の要旨】

眼科領域におけるマイボーム腺機能不全症候群は、治療薬に対するアンメットニーズが高い疾患であるが、本質的な病巣部は未だ明らかではない。特に、本疾患では、腺房の腺分泌障害が関連するか否かは根本的であり、治療用医薬品の開発方針を左右する。しかし、実際のマイボーム腺中の薬物濃度を正確に測定することは依然として困難であり、病巣部—作用標的部位の絞り込みは滞っている。そこで本研究では、先ず、*in vitro* 腺分泌モデルの構築を目指し、ヒト由来不死化マイボーム腺細胞を用いて三次元培養条件を最適化した。本法にて細胞内脂肪滴の増加が観察されたため、生体に近い微小環境下でマイボーム腺の分化過程を部分的に再現可能となった。さらに、簡便なウサギマイボーム腺採取法を独創的なアイデアで実現し、頑健性の高い薬物移行評価系を確立した。実際に複数の点眼薬の移行量を調べたところ、マイボーム腺への移行は予想外に著しく制限されている可能性を示した。オートラジオグラフィーを施行して眼瞼における点眼時薬物分布を検討した結果、マイボーム腺への薬物移行経路として、マイボーム腺中央導管から直接侵入する可能性は低く、眼瞼結膜の寄与が高いことを明らかにした。さらに眼瞼におけるイメージング質量分析を実施したところ、上記の結論を支持するだけでなく、実用に耐えうる十分な解像度も確保することに成功した。加えて、本イメージング質量分析法のマイボーム腺における薬物分布を視覚的に評価する創薬研究ツールとしての有用性も明らかにした。

【審査結果の要旨】

本研究で得られた知見は、これまで評価が困難であったマイボーム腺への限定的な薬物移行を明らかにしており、本機能不全症候群の本質的な病巣部—作用標的部位の特定に向けた大きな進展と言える。さらに、本研究にて新規開発された薬物のマイボーム腺移行評価系は、簡便かつスループットに優れており、本疾患治療薬の早期開発を強く推進すると期待される。研究内容、公開発表および口頭試問での発表や質疑応答を総合して評価した結果、申請者に博士（薬学）の学位を授与するに充分値すると判定した。

平成30年3月

(主査) 山崎 浩史

(副査) 伊東 進

(副査) 水谷 顕洋