

# 博士論文要旨

## 眼内における機械受容体 Piezo の役割に関する研究

両角 歩

緑内障は、本邦における中途失明原因の1位を占める非可逆性の神経変性疾患である。エビデンスのある治療法は眼圧下降薬の投与並びに外科的手術による眼圧下降に限られている。高眼圧を呈さない正常眼圧緑内障の患者も確認されるが、これらの患者も含め、可能な限り眼圧を下降させることが唯一の緑内障の治療法である。

眼内には、PiezoチャンネルやTRPチャンネルといった複数の機械受容体が発現することが報告されており、それらが網膜障害や眼圧の制御に関与することが示唆されている。Piezoチャンネルは、皮膚の接触圧感知をはじめとした圧感知を司ることが明らかとなり、細胞の恒常性維持や分化にも深く関与することが次々と報告されている。眼においては、マウス網膜アストロサイトにおいて*Piezo1/Piezo2* mRNAが発現することが確認されていたが、タンパクレベルでのその局在や機能は不明な点が多い。

本研究では、圧力を感知するチャンネルであるPiezoチャンネルに着目し、Piezoの眼内における役割と作用の解明を行った。

第1章では、眼におけるPiezoチャンネルの発現と、視神経を構成する網膜神経節細胞に対するPiezoチャンネルの活性化と阻害による作用を検討した。マウス眼内において、Piezo1及びPiezo2タンパク質は角膜上皮、水晶体上皮、網膜、視神経頭に発現した。Piezo1アゴニストYoda1は、網膜神経節細胞の神経伸長を抑制し、PiezoチャンネルアンタゴニストであるGsMTx4は神経伸長を促進した。高眼圧モデルマウス網膜においては、Piezo2タンパク質の発現が上昇しており、高眼圧がPiezoを介して網膜神経節細胞の分化・成熟や機能制御に影響を与える可能性を示した。

第2章では、Piezo1アゴニストYoda1の眼圧に対する作用を検討した。マウスへのYoda1の点眼投与は眼圧下降作用を示した。マウス線維柱帯におけるFibronectinタンパク質の発現低下を誘導したため、ヒト線維柱帯細胞を用いてPiezo1活性化による

Fibronectinの発現変動を評価した。Yoda1の細胞への添加は、MMP-2発現増加を伴うFibronectinタンパク質発現低下を誘導するとともに*Fibronectin* mRNA発現を低下させ、Fibronectin減少作用が眼圧下降に寄与する可能性を示した。

第3章では、Piezo1アゴニストYoda1の眼圧下降作用の機序を検討した。ヒト線維柱帯細胞のPiezo1活性化によるFibronectinタンパク質発現低下には、cPLA2活性化、COX-2産生増加を伴い、Piezo1活性化の下流にアラキドン酸カスケードが関与することを明らかにした。ヒト線維柱帯細胞におけるPiezo1活性化は、眼圧下降作用を持つアラキドン酸代謝産物であるPGF2 $\alpha$ の産生を促進し、Piezo1はPGF2 $\alpha$ の産生を誘導することで眼圧下降作用を示す可能性を示した。

以上より、Piezo1の活性化が網膜神経節細胞の軸索伸長を抑制する反面、線維柱帯細胞のFibronectinタンパク質発現量を低下させるとともに眼圧を下降させることを明らかにした。これらの研究成果は、機械刺激が神経細胞に与える影響並びに眼圧変化に対する生体内応答の一端を明らかにし、今後の眼科領域におけるメカノバイオロジーのさらなる発展に寄与すると考えられる。

#### 略語

TRPチャンネル: Transient receptor potential channel

MMP-2: matrix metalloproteinase-2

cPLA2: cytosolic phospholipase A2

COX-2: cyclooxygenase-2

PGF2 $\alpha$ : Prostaglandin F2 $\alpha$

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	両角 歩	長野県
学位の種類	博士（薬学）	
学位記番号	乙 第 4 1 9 号	
学位授与年月日	令和 6 年 9 月 2 7 日	
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当者	
学位論文の題名	眼内における機械受容体 Piezo の役割に関する研究	
論文審査委員	（主査） 松永 俊之	
	（副査） 原 宏和	
	（副査） 位田 雅俊	

本論文は、機械受容体である Piezo チャンネルに着目し、Piezo の網膜神経節細胞及び眼圧制御に対する作用について検討したものである。まず、マウス眼内における Piezo1 及び Piezo2 のタンパク質発現局在について検討した。その結果、Piezo1 及び Piezo2 は角膜上皮、水晶体上皮、線維柱帯、網膜、視神経乳頭に発現することを明らかにした。また、Piezo 阻害剤である GsMTx4 の網膜神経節細胞への処置が神経伸長を促進することを明らかにした。次に、眼圧制御に対する Piezo1 の作用を明らかにするために、マウスに Piezo1 アゴニスト Yoda1 の点眼投与を行い、眼圧の変動を評価した。その結果、Yoda1 の投与はマウスの眼圧を下降させることを明らかにし、Yoda1 を用いた Piezo1 の活性化は線維柱帯細胞のフィブロネクチンタンパク質発現を減少させることを示した。最後に、Piezo1 を介したフィブロネクチン減少作用と眼圧下降作用はアラキドン酸経路及び代謝産物であるプロスタグランジン F2 $\alpha$  産生を介して生じることを明らかにした。

以上より、本研究はこれまで未知であった機械受容体 Piezo のシグナルが網膜神経節細胞に与える影響並びに Piezo1 による線維柱帯を介した眼圧の調節メカニズムを明らかにしたことから、博士（薬学）の論文として価値のあるものと認める。