

学位授与番号	乙第 1637 号
学位授与年月日	平成 19 年 11 月 21 日
氏名	櫻井 真由美
学位論文題目	Association between Genetic Polymorphisms of the Prostaglandin F <sub>2α</sub> Receptor Gene and Response to Latanoprost (プロスタグランジン F <sub>2α</sub> レセプター遺伝子多型とラタノプロストによる反応性の関連)

論文審査委員	主査	教授	山本	博
	副査	教授	吉本	谷博
			加藤	聖

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

緑内障は、40 歳以上の約 5%が罹患していると言われており、進行すると失明に至る疾患である。原因は網膜神経節細胞の消失であるとされているが、その根本的治療法はまだなく、現時点では眼圧を下げることで、その進行を抑える治療が行われている。プロスタグランジン関連薬であるラタノプロストは、眼圧下降薬として広く用いられているが、その眼圧下降作用には個人差があることが知られている。しかし、何が眼圧下降作用の個人差を規定しているかは明らかではない。そこで、健常人を対象に、ラタノプロスト点眼による眼圧下降作用と、ラタノプロストに高い親和性を持つプロスタグランジン F<sub>2α</sub> レセプター (FP レセプター) 遺伝子の多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) に関連性があるかどうかを検討した。

健常人 100 人を対象とし、0 日目の 9 時、13 時半、18 時に両眼の眼圧を測定した。1 日目より毎朝 9 時に片眼に 0.005%ラタノプロストを 7 日間点眼し、反対眼を対照眼とした。7 日目に 0 日目と同様に両眼の眼圧を測定した。本研究では、ラタノプロストによる眼圧下降を、各測定時刻の非点眼側の眼圧を基準とした眼圧下降率で評価することとした。各眼圧測定時刻の眼圧下降率の平均を、平均眼圧下降率 (%ΔIOP) とした。被験者の末梢血より遺伝子 DNA を抽出し、これを用いて、FP レセプター遺伝子の 10ヶ所の SNP をタイピングし、%ΔIOP との関係解析した。

100 人の被験者の点眼側の平均眼圧は 0 日目に比較して、7 日目には有意に低下した ( $P < 0.0001$ ) が、非点眼側の平均眼圧は変化しなかった。5'非翻訳領域の SNP、rs3753380 と %ΔIOP の間に有意な関連が見られた。また、被験者を %ΔIOP により 3 つのグループに分類し  $\chi^2$  検定を行ったところ、rs3753380 のみでなく、第 1 イントロンの SNP、rs3766355 においても有意な関連性が見出された。2 つの 5'非翻訳領域の SNP が、FP レセプター遺伝子の転写活性に与える影響を、レポーターアッセイにより解析したところ、rs3766355 に C を持つとレポーターの相対活性が低下することが明らかになった。以上の結果により、rs3766355 と rs3753380 の 2 つの SNP が、ラタノプロストの反応性を低下させている可能性が示唆された。

以上、本研究は、緑内障治療薬感受性と親和性受容体をコードする遺伝子の多型との相関を機能的に明らかにした点で、視覚科学・眼科学の発展に寄与し、学位に値すると評価された。