



Title 論文題目	ROCK inhibitors beneficially alter the spatial configuration of TGF β 2-treated 3D organoids from a human trabecular meshwork (HTM) (ROCK阻害薬はTGF β 2処理した3次元培養ヒト線維柱帯オルガノイドの好ましい立体構造の変化をもたらす)
Author(s) 著者	太田, 千秋
Degree number 学位記番号	甲第3148号
Degree name 学位の種別	博士(医学)
Issue Date 学位取得年月日	2022-03-31
Original Article 原著論文	Sci Rep. 2020 Nov 20;10(1)
Doc URL	
DOI	10.1038/s41598-020-77302-9
Resource Version	Author Edition

学位論文の内容の要旨

報告番号	甲第 1512 号	氏名	太田 千秋
<p>論文題名</p> <p>ROCK 阻害薬は TGF β 2 処理した 3 次元培養ヒト線維柱帯オルガノイドの好ましい立体構造の変化をもたらす。</p> <p>研究目的</p> <p>抗緑内障薬 ROCK 阻害薬 Ripasudil によってもたらされる、ヒト線維柱帯 (HTM) への効果を、2 次元 (2D) 及び 3 次元 (3D) 培養 HTM 細胞を用いて検討することを目的とした。</p> <p>研究方法</p> <p>TGF β 2 処理した、不死化 HTM 2D 及び 3D 培養による、<i>in vivo</i> ヒト緑内障線維柱帯モデルを作成した。Ripasudil の薬理効果を、1) 2D 培養 HTM monolayer の電気抵抗 (TEER) 及び走査電顕 (SEM)、2) 3D オルガノイドの構造変化 (サイズ・硬度)、細胞外マトリックス (Extracellular matrix: ECM) の遺伝子発現及び免疫染色、SEM で解析した。</p> <p>研究成績及び考察</p> <p>TGF β 2 処理で、2D HTM monolayer の TEER 電気抵抗の上昇、ECM 沈着の増加、及び、3D オルガノイドのサイズ縮小及び硬化に加え、ECM 沈着の増加が見られた。一方、ROCK 阻害薬 Ripasudil を加えることで、これらの TGF β 2 の効果の有為な減弱が見られた。</p> <p>結論</p> <p>TGF β 2 処理した 3D 培養 HTM は、ヒト緑内障 TM の良い <i>in vivo</i> モデルになり得ることが示された。また、ROCK 阻害薬 Ripasudil が HTM の立体構造や ECM 沈着を変化させることが、眼圧を降下させる機序である可能性が示唆された。</p>			

論文審査の要旨及び担当者

(2022年3月31日授与)

報告番号	甲第 1512 号	氏 名	太田 千秋
論文審査 担 当 者	主査 大黒 浩 教授	副査 小山内 誠 教授	
	副査 一宮 慎吾 教授	委員 高橋 素子 教授	

論文題名	ROCK inhibitors beneficially alter the spatial configuration of TGF β 2-treated 3D organoids from a human trabecular meshwork (HTM) (ROCK 阻害薬は TGF β 2 処理した 3 次元培養ヒト線維柱帯オルガノイドの好ましい立体構造の変化をもたらす)
------	---

結果の要旨

抗緑内障薬 ROCK 阻害薬 Ripasudil によってもたらされるヒト線維柱帯 (HTM) への効果を、2 次元 (2D) 及び 3 次元 (3D) 培養 HTM 細胞を用いて検討することを目的とした研究である。内容としては、今回初めて不死化 HTM 2D 及び 3D 培養による、in vitro ヒト緑内障線維柱帯モデルを作成することに成功した。さらに本モデルを用いて Ripasudil の薬理効果を、1) 2D 培養 HTM monolayer の電気抵抗 (TEER) 及び走査電顕 (SEM)、2) 3D オルガノイドの構造変化 (サイズ・硬度)、細胞外マトリックス (Extracellular matrix: ECM) の遺伝子発現及び免疫染色、SEM で解析し、ROCK 阻害薬 Ripasudil が TGF β 2 処理で、2D HTM monolayer の TEER 電気抵抗の上昇、ECM 沈着の増加、及び、3D オルガノイドのサイズ縮小及び硬化並びに ECM 沈着の増加を抑制することを見出した。このことは ROCK 阻害薬 Ripasudil の眼圧下降機序が HTM の立体構造や ECM 沈着の変化によることを示した新知見であり、4 名の学位論文審査委員より 20 の質疑応答を経て、委員全員より本研究は学位授与にふさわしいとの意見を頂いた。