

The expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in corneal fibroblasts by alarmins from necrotic corneal epithelial cells

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2014-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岩竹, 彰 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001636

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1465 号

Alarmins, especially IL-1 α from necrotic corneal epithelial cells regulate the expression of MMPs and TIMPs in corneal fibroblasts

(ネクロシスを起こした角膜上皮細胞より放出されるアラミン分子、特に L-1 α は、角膜線維芽細胞のマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)・MMP インヒビターの発現を調節する)

岩竹 彰 (いわたけ あきら)
博士 (医学)

論文内容の要旨

関節リウマチ、シェーグレン症候群、角膜移植術後などにみられる無菌性の角膜潰瘍の発症メカニズムを検討する。上記の無菌性角膜潰瘍に共通する特徴として遷延する角膜上皮障害があるが、これまでに、障害を受けた角膜上皮細胞から放出されるアラミン分子の無菌性の角膜潰瘍における役割を検討した報告はない。今回我々は、ネクロシスを起こしたヒト角膜上皮細胞より放出されるアラミン分子が、角膜線維芽細胞のマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) またはマトリックスメタロプロテアーゼインヒビター (TIMPs) の産生を調節して潰瘍形成に寄与しているのではないかという仮説を立て、*in vitro* と *in vivo* において検討を行った。

実験に用いたアラミン分子は、ヒト角膜上皮細胞を冷凍～解凍のサイクルを 3 回繰り返すことでネクロシスに誘導し、培養上清中に放出されたものを使用した。上清に放出された様々な種類のアラミン分子は ELISA 法を用いて測定した。ヒト角膜線維芽細胞における MMPs と TIMPs の発現はプロテインアレイと ELISA 法を用いて解析・測定を行った。また、冷凍凝固 (cryopexy) 処理されたマウスの角膜実質における MMPs と TIMPs の発現を PCR 法と免疫染色組織により検討した。

ネクロシスを起こしたヒト角膜上皮細胞からは、IL-1 α 、HMGB-1、HSP60、 β -ディフェンシン等のアラミン分子が放出された。培養上清はヒト角膜線維芽細胞への MMP-3 と MMP-1 の発現の増加と、TIMP-1 と TIMP-2 の発現の減少を誘導した。また、IL-1 受容体アンタゴニストによりその増加・減少は抑制された。

ヒトリコンビナント IL-1 α は角膜線維芽細胞における MMP-3 と MMP-1 の産生を促進したが、一方で HMGB-1 では産生の促進は認められなかった。

h IL-1 α Tg マウスにおいて、ヒト IL-1 α はマウス角膜上皮細胞の核内に局在したが、クライオ処理後に上皮細胞の細胞質に移行した。クライオ処理 24 時間後のマウス角膜実質においては、MMP-3 と MMP-13 の発現が m-RNA レベルで上昇していた。

角膜上皮細胞がネクロシスを起こすとアラミン分子が放出され、特に IL-1 α が角膜実質細胞の MMP-3・MMP-1 の増加、TIMP-1・TIMP-2 の減少を惹起し、角膜に無菌性潰瘍が生じる可能性が示唆された。