

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 |

| | | | |
|-------|---|----|------|
| 順天堂大学 | 博士 (医学) | 氏名 | 岩竹 彰 |
| 論文題目 | Alarmins from necrotic corneal epithelial cells regulate the expression of MMPs and TIMPs in corneal fibroblasts (ネクロー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) | | |

(論文内容の要約) (1000字~1500字)

【目的】

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の共通する特徴として遷延する角膜上皮層の障害に続発して発症する事が知られている。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既報は無い。今回我々は、ネクローシスを起こしたヒト角膜上皮細胞から得られた培養上清の角膜線維芽細胞におけるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) とマトリックスメタロプロテアーゼインヒビター (TIMPs) の産生への影響について *in vitro* と *in vivo* において検討を行った。

【方法】

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ーシスに誘導し、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 (以下、クライオ) 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。

【結果】

ネクロー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。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。

human 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。

【考察】

角膜上皮細胞がネクロー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、角膜の無菌性潰瘍が生じる可能性が示唆された。