

Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist suppresses neovascularization by reducing both vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2 in corneal alkali burn

PPAR α アゴニストは VEGF とアンギオポエチン 2 発現制御を介して角膜アルカリバーンにおける新生血管を抑制する

角膜創傷治癒における角膜透明性の維持のために、炎症や新生血管を抑制することは重要である。近年、新たな抗炎症剤の候補として peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) が注目されている。PPAR は核内受容体の 1 つで、 α 、 β 、 γ の 3 つのアイソフォームが存在し、糖や脂質の代謝に関与している。PPAR はその機能だけでなく炎症および酸化ストレスの抑制に関する役割が注目されており、これまで PPAR γ や PPAR β に関して眼領域での抗炎症作用が報告されてきた。今回、PPAR α の角膜創傷治癒への関与を調べるために角膜アルカリ外傷モデルを用いて PPAR α 点眼剤を作成し炎症、血管新生、線維化への影響を明らかにした。

PPAR α の選択的アゴニストである fenofibrate の点眼 (PPAR 群) と基剤点眼 (Vehicle 群) を作成し、アルカリ外傷作成後のラット角膜にそれぞれを継続点眼し角膜創傷治癒過程と角膜混濁過程を病理学的、免疫組織学的、分子生物学的に計時的に観察した。

傷害後に角膜周辺部で発生した炎症細胞は角膜中央部へ向かって浸潤し、角膜実質部の

浮腫を認めた。浸潤細胞は傷害後7日で角膜中央部に多く認め、14日時点では新生血管の浸潤も認めた。PPAR α 群では vehicle 群と比べて炎症細胞浸潤に抑制的に働いた。

炎症細胞の免疫染色では PPAR α 群は好中球及びマクロファージの発現を抑え、抗炎症的に働いた。抗炎症効果のメカニズムを調べるために炎症の転写因子である nuclear factor-kappa B (NF- κ B) の免疫染色、ウェスタンブロットを施行したところ、PPAR 群は vehicle 群に比べて NF- κ B の発現量が低いことに加えて、核内移行を抑制しその活性化を阻害していた。

PPAR α は正常角膜の上皮細胞基底層にも多く局在しアゴニストを加えることでリガンド依存性に活性化を認め、PCR の結果でも PPAR α の mRNA の上昇を認めた。PPAR α 点眼により浸潤細胞だけでなく血管内皮細胞においても PPAR α が核内で強く発現しており、抗炎症に加えて血管新生に関与していることが示唆された。

アルカリ傷害後の角膜新生血管を評価するために Nestin 染色及び JG12 染色を施行したところ、PPAR α 群では優位に血管新生を抑制した。血管内皮細胞での PPAR α 発現が亢進しており、PPAR α アゴニストは抗新生血管的に働いていた。PCR 結果では PPAR 群は傷害後4日で vascular endothelial growth factor (VEGF) の mRNA の発現を優位に抑えた。興味

深いことに PPAR α アゴニストは傷害後 6 時間から急激に上昇する angiopoietin (Ang) -2 の mRNA の発現も優位に抑制していた。Ang-1 と Ang-2 は VEGF と相乗することで新生血管を増長することがわかっている。特に Ang-2 は血管壁におけるペリサイトと血管内皮細胞の遊離を促し新生血管開始のきっかけになることが判明しており、抗新生血管の治療戦略に重要である。PPAR α アゴニストは VEGF 及び Ang-2 の両方を抑制することで新生血管に抑制的に寄与すると思われる。

透明な角膜を維持するために正しいコラーゲン配列が重要である。アルカリ傷害後の角膜実質で発生する線維化細胞やコラーゲンⅢは創傷治癒の過程で重要であるが不整に置換したコラーゲンは角膜混濁につながる。PPAR α 点眼により角膜混濁の減少を認めコラーゲンⅢの発現量は減少を認めた。そのコラーゲン配列を低真空走査電子顕微鏡で確認すると PPAR α 群では整ったコラーゲン配列を確認できた。

PPAR α アゴニストの点眼はアルカリ傷害後の角膜において抗炎症、抗血管新生、抗線維化に作用した。特に血管新生において、VEGF と Ang-2 の両方を抑制することで抑制に寄与した。PPAR α アゴニストは角膜創傷治癒の効果的な治療の選択肢となる可能性がある。