

近年、抗炎症作用を有する新たな薬剤の1つとして核内受容体である peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) が注目されている。PPAR には $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3つのアイソフォームが存在し、人体において糖や脂質代謝に関与している。さらに PPAR は炎症抑制への役割が注目され、これまで眼領域では PPAR $\gamma$ や PPAR $\beta$ の抗炎症作用が報告されてきた。他領域では、PPAR $\alpha$ アゴニストは nuclear expression of the kappa light polypeptide gene enhancer in the B cell inhibitor, alpha (I $\kappa$ B- $\alpha$ ) 遺伝子の発現を誘導し、転写因子である nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) の核内移行を抑制することによって抗炎症作用を有するという報告があるが、眼科領域ではその機構は明らかではない。

今回、各 PPAR の眼における局在を病理学的に明らかにし、アルカリ熱傷後のラット角膜に対して PPAR $\alpha$ の選択的アゴニストである fenofibrate の点眼群 (PPAR 群) と基剤の点眼群 (Vehicle 群) の各群を比較検討し、抗炎症作用の病理学的、免疫組織学的、分子生物学的な計時的観察、およびその機構を考察した。

正常およびアルカリ熱傷後の再生したラット角膜では、共に上皮基底細胞に各 PPAR 陽性細胞が認められ、各 PPAR 陽性細胞は炎症惹起後の浸潤性好中球およびマクロファージでも認められた。免疫染色において角膜輪部での浸潤性好中球やマクロファージの数は PPAR 群でより少なかった。また PPAR 群では Vehicle 群と比較して炎症誘発性サイトカインである Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-8 や、単球走化性因子である monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) および vascular endothelial growth factor-A

(VEGF-A) の mRNA 発現が抑制された。PPAR $\alpha$ の発現は増加しておりその自己誘導効果が示唆された。NF- $\kappa$ B や I $\kappa$ B- $\alpha$ は mRNA レベルでは両群に有意差は認められなかった。抗炎症作用の機構をさらに調べるために NF- $\kappa$ B、I $\kappa$ B- $\alpha$ 、MCP-1 の免疫染色を施行した。NF- $\kappa$ B は PPAR 群では角膜上皮基底細胞の細胞質に発現し、Vehicle 群では核に発現していた。また I $\kappa$ B- $\alpha$ は PPAR 群においてより強く角膜上皮基底細胞の細胞質に発現された。MCP-1 は PPAR 群においてより弱く角膜上皮基底細胞の細胞質に発現された。

NF- $\kappa$ B は本来活性化すると核内に移行して様々な遺伝子の転写を活性化し、その下流の炎症性サイトカインや MCP-1 などの産生を促す。この免疫組織学的な観点から、PPAR 群では PPAR $\alpha$ アゴニストの作用により I $\kappa$ B- $\alpha$ の発現が増すことで NF- $\kappa$ B が核内に移行するプロセスが阻害され、そのため MCP-1 の産生が抑制され、抗炎症効果を示したと考えられた。

このように PPAR $\alpha$ は正常角膜やアルカリ熱傷後の再生した角膜上皮基底細胞にも多く局在し、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た。また PPAR $\alpha$ 陽性細胞は浸潤性好中球およびマクロファージにも認められた。そしてアルカリ熱傷後の初期に PPAR $\alpha$ アゴニストは NF- $\kappa$ B の核内移行を抑制し、その活性化を阻害することで炎症誘発性サイトカインや MCP-1 の産生を抑制し、好中球及びマクロファージの浸潤を抑え、抗炎症作用を示したと考えられた。したがって PPAR $\alpha$ は創傷治癒過程において重要な役割を担っており、PPAR $\alpha$ アゴニストは今後角膜創傷治癒の過程で効果的な治療の選択肢となることが示唆された。