

角膜アルカリ外傷において角膜の透明性を維持するため炎症や血管新生を抑制することが重要である。peroxisome proliferator-activated receptor (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が、その機能だけでなく炎症、血管新生、線維化に関連した作用を持つと近年注目されている。これまで我々はPPAR α アゴニストやPPAR γ アゴニスト点眼の抗炎症、抗血管新生作用を報告してきた。今回、PPAR α 、 γ アゴニスト合剤点眼の効果眼角膜アルカリ外傷モデルを用いて検討した。

基剤点眼 (Vehicle 群)、fenofibrate (PPAR α アゴニスト) 点眼 (PPAR α 群)、pioglitazone (PPAR γ アゴニスト) 点眼 (PPAR γ 群)、fenofibrate+pioglitazone 点眼 (合剤群) を作成し、アルカリ外傷後のラット角膜にそれぞれを1日2回点眼し病理学的、免疫組織学的、分子生物学的に観察した。

傷害後7日の前眼部写真を比較すると、基剤群では前房出血、角膜混濁を認めるが、全てのPPAR点眼群で変化は少なく、特に合剤群では顕著に変化が抑制されていた。HE染色では傷害後角膜周辺部で遊走してきた浸潤細胞が、7日目眼角膜中央部に移動し、輪部に新生血管も発生していたが、全てのPPAR群で細胞浸潤、血管新生が少なかった。

PPAR アゴニスト点眼後の角膜での PPAR α 、PPAR γ の mRNA の発現を見ると、各アゴニストに応じた発現増加を確認できた。

免疫染色で好中球の浸潤細胞数を検討すると、傷害後 1 日で全ての PPAR 群で抑制されていた。PCR で炎症性サイトカインの mRNA 発現を検討したところ、interleukin-1 β (IL-1 β)、IL-6 は全ての PPAR 群で発現が抑制されており、tumor necrosis factor- α (TNF- α) は PPAR γ 群と合剤群で発現の抑制を認めた。また、nuclear factor-kappa B (NF-kB) は PPAR γ 群、合剤群で発現が抑制されていたが、nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor alpha (IkB- α) に関しては PPAR α 群のみ発現上昇を認めた。角膜上皮細胞における NF-kB と IkB- α の発現を免疫染色でみると、基剤群では NF-kB は核内に強く発現していたが、PPAR α 群では細胞質に留まっており、IkB- α も細胞質に多く発現していた。PPAR γ 群では NF-kB の発現自体が少なく、合剤群ではより発現が抑制されていた。NF-kB は細胞質内で IkB- α と結合し存在しているが、その結合が外れると核内に移行し炎症反応を引き起こす。PPAR α は IkB- α を発現し NF-kB の核内移行を抑制することで、PPAR γ は NF-kB 自体を抑制することで抗炎症に作用し、それらを組み合わせた合剤が最も NF-kB の発現を抑制したと考えられた。

マクロファージの発現についても免疫染色で検討した。PPAR γ 群、合剤群でマクロファージの浸潤細胞数は少なく、抗炎症作用を持つ M2 マクロファージは増加していた。

角膜新生血管を評価するために Nestin 染色、JG12 染色を施行すると、7日後では全ての PPAR 点眼群で抑制していた。また、PCR でも vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)、angiopoietin-2 (Ang-2) の mRNA の発現を全ての PPAR 点眼群で抑制していた。VEGF-A は Ang-2 の存在下では血管新生作用が増強するとされており、PPAR アゴニストはどちらも抑制することで強い抗血管新生作用を示したと考えられた。

線維化の評価として、創傷治癒時に発現し、角膜混濁の原因となるコラーゲンⅢの発現を免疫染色で検討した。全ての PPAR 点眼群で発現は抑制されていたが、合剤群では単剤投与群と比較しても、有意に抑制していた。線維化に関連する transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) の mRNA は PPAR γ 群、合剤群で抑制されていた。

PPAR α アゴニストは IkB- α を発現し NF- κ B の核内移行を抑制することで、PPAR γ は NF- κ B 自体の発現を抑制し、M2 マクロファージを発現することで抗炎症、抗血管新生、抗線維化に作用したと考えられた。PPAR α 、 γ アゴニストの合剤は各アゴニストの異なる作用を合わせ持ち、強力な角膜上皮細胞での NF- κ B 発現抑制と抗線維化効果を認めたと推察された。PPAR α 、 γ アゴニストの合剤は単剤投与よりも効果的な治療の選択肢となる可能性があり、今後の更なる研究が必要である。