

論文の内容の要旨

氏名：清水 洋 明

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：角膜炎症におけるインフラマソームの役割について

背景：インフラマソームは感染や細胞・組織傷害に伴う **danger signal** に応答して炎症の惹起を制御する細胞内の分子複合体であり、その中核をなすのは細胞内パターン認識受容体の一つである **NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 (NLRP3)** である。NLRP3 インフラマソームは、炎症性の皮膚疾患や腸疾患のみならず、生活習慣病やアルツハイマー病など多岐にわたる病態に関与することが知られている。一方、眼の前眼部においては、モーレン潰瘍、アクネ菌等による感染アレルギーと考えられているフリクテン性角膜炎などが自己免疫性疾患とされている。しかしモーレン潰瘍やフリクテン性角膜炎等の角膜潰瘍で原因抗原が未だ同定されていないことが一つの臨床上的問題点である。

目的：本研究はこれら炎症性の角膜潰瘍にインフラマソームが関与しているとの仮説を立て、**NLRP3 knockout (KO)** マウス角膜における実験的無菌性炎症 (**sterile inflammation**) モデルを用いた検討を行い、角膜炎症における **NLRP3** インフラマソームの **pro-inflammatory** な役割を明らかにする。

方法：Lipopolysaccharide (LPS) 点眼モデル、アルカリ外傷モデルを用い、**NLRP3 KO** マウスと **Wild type (WT)** マウスを対象とした。これら実験的無菌性炎症モデルについて、免疫組織化学的検討、**Laser capture microdissection (LCM)** 法・**Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)** 法を用いて角膜炎症における **NLRP3** の役割の検討を行った。

結果：**WT** マウスのアルカリ外傷モデル、**LPS** 点眼モデルではその両方において角膜中の **NLRP3** を始めとしたインフラマソーム関連因子の発現増強を認めた。**NLRP3 KO** マウスにおいて、アルカリ外傷モデルでは、角膜混濁、好中球浸潤、**Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 mRNA** 発現や **IL-1 β** 発現細胞のそれぞれ有意な抑制を認めた。また、網羅的な **RT-PCR** アレイでは種々の炎症性ケモカインの発現低下も認めた。**LPS** 点眼モデルでは好中球浸潤や **MMP-9 mRNA** 発現、**IL-1 β** 発現細胞の有意な抑制を認めた。

結論：これらの結果は、前眼部炎症における **NLRP3** インフラマソームの **pro-inflammatory** な役割を示唆するものであり、前眼部炎症に対する抗炎症治療に繋げられる可能性が示された。