

Nuclear factor-E2-related factor 2 (Nrf2) を介した 実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) の抑制と神経保護の検討

中山 真紀子

杏林大学医学部眼科学教室

生体は常に活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) や発癌の原因となる親電子性物質などのストレスにさらされている。過剰な酸化ストレスの蓄積は高血圧, 糖尿病, 発癌などの様々な疾患の原因となる。細胞は過剰な酸化ストレスを感知し, それらを消去する生体防御遺伝子の発現を誘導する分子機構が備わっている。その中で Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) によって調整される Nuclear factor-E2-related factor 2 (Nrf2) (Nrf2-Keap1 システム) が細胞保護に作用する重要な転写因子として注目されている。

Nrf2はNFE2L2遺伝子にコードされた塩基性ロイシンジッパー構造の転写因子であり, 定常状態(非ストレス下)においてはNrf2はKeap1に捕捉されて迅速に分解されている。そこにストレスが加わるとKeap1によるNrf2の分解が停止し, 新規合成されたNrf2が核に移行して, 抗酸化剤応答性配列 (antioxidant responsive element : ARE) に結合することでsuperoxide dismutase (SOD), NADPH quinone oxidoreductase-1 (NQO-1) やhemo oxygenase-1 (HO-1) など抗酸化作用を有する多数の分子が産生される。

近年, Nrf2-Keap1分子と神経変性疾患との関連についても精力的な研究がなされており, 特に代表的な炎症性神経疾患の一つである多発性硬化症 (再発寛解型MS) に対してNrf2を活性化し, 抗酸化剤として作用するジメチルフマル酸 (DMF) の有効性が報告され, 2013年に米国FDAにて承認された (Gold et al. N Eng J Med 367 : 1098-1107, 2012, Fox et al. N Eng J Med 367 : 1087-1097, 2012)。さらにオレイン産から合成される合成トリテルペノイドがNrf2を活性化する薬剤として注目されており, 中でもCDDO-imidazolide (CDDO-Im) は抗酸化剤として急性虚血性腎障害や糖尿病性腎症の動物モデルにおいて炎症抑制や細胞保護的に作用することが報告されている。

先行研究として, 我々はNrf2を遺伝子欠損したマウスにヒト難治性ぶどう膜炎の動物モデルとして知られる実験

的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (experimental autoimmune uveoretinitis : EAU) を誘導し, ぶどう膜炎の重症度の変動について検討したところ, 野生型に比較してNrf2欠損マウスにおいてEAUが有意に重症化し, Nrf2分子がEAUの病態形成に深く関与することを推測した。

そこで本研究ではNrf2の活性化剤であるCDDO-Imを用いてEAUの臨床的・病理組織スコアの変動, 抗酸化分子の発現, Th1・Th17関連免疫反応を評価し, EAUにおけるCDDO-Imの抗炎症・網膜細胞保護効果について検討した。

1) CDDO-Im投与による抗酸化ストレス分子 (NQO-1, HO-1) の発現誘導効果の検討

C57Bl/6Jマウスに基剤, およびCDDO-Imを14日間隔日で経口投与, その後眼球を摘出し網膜を採取, NQO-1, HO-1の発現を定量PCRで確認したところCDDO-Im投与群でNQO-1, HO-1の発現が有意に上昇し, CDDO-Im投与によって抗酸化ストレス分子が眼局所で発現上昇することが確認された。

2) CDDO-Im投与によるEAU抑制効果の検討

C57Bl/6JマウスにEAUを誘導し, 免疫当日から14日目まで隔日で基剤, およびCDDO-Imを経口投与, 免疫後10, 14, 18, 21日目で眼底検査を行いEAUの重症度を評価したところ基剤に比較して, CDDO-Im投与群でEAUの眼底スコアの有意な低下を認めた。また, 免疫後21日目に屠殺し, 眼球を摘出, 病理組織学的検討を行ったところ, CDDO-Im投与群で病理スコアの有意な低下がみられた (図1)。また基剤群では網膜内への炎症細胞浸潤や網膜視細胞層の障害がみられたが, CDDO-Im投与群では細胞浸潤は軽度であり, 網膜の層構造は保持されていた (図1)。

- Izumi T, Kawai M, Maruko R, Hasegawa T, Wakatsuki Y, Onoe H, Wakugawa S, Terao N, Ogasawara M, Sugano Y, Kasai A, Shintake H, Kataoka K, Nakayama M, Mori R, Koizumi H, Sekiryu T, Okada AA, Iida T. Brolucizumab treatment retention in age-related macular degeneration. 優秀演題シンポジウム2. 第60回網膜硝子体学会. 東京・ハイブリッド. 2021年12月3日—5日.
3. 田中公二, 丸子一郎, 玉城環, 板垣可奈子, 中山真紀子, 若月優, 小野江元, 和泉雅彦, 河合萌子, 丸子留佳, 長谷川泰司, 湧川空子, 寺尾信宏, 小笠原雅, 菅野幸紀, 笠井暁仁, 新竹広晃, 山本亜希子, 片岡恵子, 森隆三郎, 古泉英貴, 石龍鉄樹, 岡田アナベルあやめ, 飯田知弘: 治療歴のない滲出型加齢黄斑変性に対する brolucizumab 硝子体内注射の6ヶ月成績. 第60回網膜硝子体学会. 東京・ハイブリッド. 2021年12月3日—5日.
 4. Hayashi I, Keino H, Nakayama M, Ando Y, Watanabe T, Okada AA. Clinical features of unclassified uveitis at the Kyorin Eye Center in Tokyo. IOIS 2021 Meeting, Thessaloniki, Greece, オンライン. 2021年12月3日—5日.
 5. 中山真紀子, 慶野博, 林勇海, 安藤良将, 岡田アナベルあやめ: COVID-19パンデミックにおける急性 Vogt-小柳-原田病の治療選択. 第126回日本眼科学会. 大阪・オンライン. 2022年4月17日.
 6. 田邊知佳, 片岡恵子, 中山真紀子, 山本亜希子, 岡田アナベルあやめ: 中心性漿液性脈絡網膜炎の慢性化に関連する因子の検討. 第12回東京多摩眼科連携セミナー. 東京・オンライン. 2022年5月28日.
 7. 中山真紀子, 慶野博, 林勇海, 安藤良将, 渡辺交世, 岡田アナベルあやめ: COVID-19ワクチン接種に関連した眼炎症疾患10例における臨床経過. 第58回日本眼感染症学会・第55回日本眼炎症学会. 広島・オンライン. 2022年7月8日.