

## 29SH-am03

Protein kinase C を介する網膜 Müller 細胞由来マトリックスメタロプロテアーゼの活性調節

○宮田 佳樹<sup>1</sup>, 加瀬 美穂<sup>1</sup>, 杉田 佑子<sup>1</sup>, 嶋田 新<sup>1</sup>, 小佐野 博史<sup>1</sup>(<sup>1</sup>帝京大薬)

【目的】マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) は, 様々な病態に関与しており, 網膜における過剰な MMPs 産生は糖尿病網膜症に関与することが報告されている. 網膜 MMPs 産生細胞として, 網膜の構造維持に関与する Müller 細胞が報告されているが, その産生調節機構については十分解明されていない. そこで, 本研究では Müller 細胞の MMPs 産生調節について細胞内情報伝達因子の一つである protein kinase C (PKC) に着目し検討を行った. また, Müller 細胞における MMPs の内因性阻害物質である TIMPs の産生について併せて検討した. 【方法】実験にはヒト網膜 Müller 細胞株 MIO-M1 を使用した. 培養上清中の MMPs 産生とその遺伝子発現は Gelatin zymography 法および RT-PCR 法により解析した. また, 転写解析は Gel shift assay 法により行った. 培養上清中の TIMPs 産生については Western blot 法により解析した. 【結果】MIO-M1 細胞において, 恒常的に proMMP-2 および proMMP-9 が産生されていた. Phorbol ester (PMA) 処理により proMMP-9 産生の濃度依存的な促進と, proMMP-2 の活性化が認められた. また, PMA は MMP-9 mRNA の発現を促進した. PKC 阻害剤 GF109203X は, PMA によって促進された proMMP-9 の産生およびその mRNA の発現を抑制した. PMA は AP-1 および NF- $\gamma$ B の DNA 結合活性を促進し, その促進効果は GF109203X により抑制された. Western blot 法による解析により, Müller 細胞の培養上清中に TIMP-1 および TIMP-2 の産生が明らかとなった. 特に, TIMP-2 の産生は PMA により濃度依存的に有意に抑制され, その抑制効果は GF109203X により解除された. 【考察】Müller 細胞は糖尿病網膜症の発症に関連する MMPs および TIMPs の産生調節の標的として働き, 病態の進行に深く関与することが示唆された.