

氏 名 ・ (本籍)	渡辺 駿 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第 906 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Effect Of Dorzolamide On Rabbit Ocular Blood Flow And Isolated Ciliary Artery (ウサギ眼血流と単離毛様動脈に対するドルゾラミドの効果)
論文審査委員	(主査) 教授 尾野 恭一 (副査) 教授 河谷 正仁 教授 久場 敬司

学位論文内容要旨

論文題目
(論文題目の和訳)

EFFECT OF DORZOLAMIDE ON RABBIT OCULAR BLOOD FLOW AND ISOLATED CILIARY ARTERY.
(ウサギ眼血流と単離毛様動脈に対するドルゾラミドの効果)

申請者氏名 渡辺駿

研究目的

緑内障の進行において、高眼圧が最も主要な危険因子であることは明らかである。しかしながら、十分低い眼圧にコントロールされていると考えられる患者でも、緑内障性視野障害が進行する例は少なくない。これまでいくつかの研究で緑内障患者の視神経乳頭血流は健常人より少ないことが示されており、視神経乳頭血流が緑内障の進行に関与している可能性が考えられる。

近年、緑内障点眼薬の眼血流に対する効果についての関心が寄せられている。炭酸脱水素酵素阻害薬は房水の産生を低下させることで眼圧を下降させる。炭酸脱水素酵素阻害薬の点眼で治療された開放隅角緑内障の患者は他の緑内障点眼薬の患者よりも眼動脈の収縮期最大流量が大きかったというデータや、豚に対する炭酸脱水素酵素阻害薬の経静脈投与で網膜の酸素分圧が上昇したというデータもある。しかし一方で眼圧低下そのものが眼灌流圧を上昇させるという面もあり、炭酸脱水素酵素阻害薬の眼血流に対する薬理学的機序は研究の余地がある。ドルゾラミドは臨床的によく用いられる炭酸脱水素酵素阻害薬の緑内障点眼薬である。今回われわれは、ドルゾラミドの眼血流に対する薬理学的機序を明らかにすることを研究目的とした。

研究方法

実験には雄の有色家兎を用いた。生体での眼血流を測定するのにレーザースペックル法を用いた。ウサギを専用の台に軽く固定し、麻酔や開瞼器を用いずに測定を行った。視神経乳頭の血流測定を行い、血流値としてはレーザースペックルに固有の値である Mean Blur Rate (MBR)を用いた。ベースラインの MBR を測定したのち、フェニレフリンの点眼を行った。フェニレフリンの点眼により視神経乳頭血流が低下することが知られている。その後にドルゾラミドの点眼を行い、ドルゾラミド点眼をしなかった群と比較検討した。

もう一つの実験は白色家兎の単離毛様動脈を用いた実験で、ワイヤーミオグラフィシステムを用いて行った。毛様動脈を 1-2mm にカットしたものを緩衝液内のワイヤーに通し固定した。

ミオグラフィシステムは、この液内に種々の薬剤を任意の濃度となるよう加えることで、血管の張力を測定するものである。フェニレフリンで血管の収縮を得たのち、ドルゾラミドの濃度を上げながら加えていき張力を測定した。

研究成績

フェニレフリン点眼はレーザースペックル法を用いて有色家兎で測定した場合投与 60 分後から MBR を低下させ、120 分後で低下は最大となった。ドルゾラミド投与により、120 分後で有意にフェニレフリンによる MBR の低下を抑制した。さらにドルゾラミド点眼は、投与 60 分後から 180 分後までの 30 分おきの測定でいずれも有意に眼圧を低下させた。一方、フェニレフリンで収縮させた白色家兎単離毛様動脈に対するドルゾラミド投与では、わずかな血管拡張効果はみられたものの、有意差は得られなかった。

結論

本研究では、フェニレフリン点眼による視神経乳頭血流低下が、ドルゾラミド点眼によって抑制された。この効果は、血管に対する直接作用と眼圧下降などを介する間接作用の 2 つの可能性が考えられる。しかし、単離毛様動脈に対するドルゾラミド投与では、点眼によって視神経に到達する薬剤濃度に比して十分と考えられる濃度によっても、有意な血管拡張は得られなかった。このことから、ドルゾラミドによる眼血流増加は、血管に対する直接作用ではないと考えられた。しかしながら、過去にはドルゾラミドによる血管拡張は一酸化窒素によって起こるとする研究(ブタ毛様動脈)や、血管平滑筋細胞の大コンダクタンسカルシウム依存性カリウムチャネルの開口によって起こるとした研究もある。ドルゾラミド点眼による眼血流増加のメカニズムを明らかにするために、さらなる研究が必要と考えられた。

学位(博士一甲)論文審査結果の要旨

主査：尾野 恭一

申請者：渡辺 駿

論文題名： **Effect of dorzolamide on rabbit ocular blood flow and isolated ciliary artery.**
(ウサギ眼血流と単離毛様動脈に対するドルゾラミドの効果)

要旨

本研究は、緑内障治療薬として臨床的によく用いられている炭酸脱水素酵素阻害薬ドルゾラミドの眼血流に対する薬理学的作用を明らかにすることを目的としたものである。従来より炭酸脱水素酵素阻害薬は眼房水の産生を抑えることで眼圧を下げ、緑内障に対して治療効果を及ぼすと考えられてきた。近年、緑内障患者において視神経乳頭血流が減少していることが相次いで報告されており、本薬物が眼血流に対して何らかの効果を示すのではないかと、家兎を用いての視神経乳頭血流測定及び摘出毛様動脈標本の張力測定により実験的に検証した。その結果、1) ドルゾラミドはフェニレフリン投与による眼血流の低下を抑制し、眼圧を低下させた。2) フェニレフリンで収縮させた単離毛様動脈に対してドルゾラミドは有意な弛緩効果を示さなかった。以上により、ドルゾラミドによる眼血流増加は、血管に対する直接作用ではないことが示唆された。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

炭酸脱水素酵素阻害薬は眼房水産生を抑制して緑内障に対し治療効果をもたらすことは周知の事実である。申請者は、緑内障と視神経乳頭眼血流の関連を追求する過程において、炭酸脱水素酵素阻害薬が眼血流に影響を及ぼすという新たな仮説を提唱している。また、生体での眼血流測定にレーザースペックル法という新たな手法を用い、麻酔や開眼器を用いることなく、非拘束下での測定をおこなっている。眼血流測定は麻酔や動物の興奮状態にも影響されやすく、測定が比較的難しいとされている。非侵襲的な測定法の正確性を示した本研究は斬新であり、今後の発展が期待できる。

2) 重要性

眼内圧の上昇が緑内障の主たるリスク要因であることは疑いない事実であるが、臨床においては眼内圧の軽減が十分に得られた患者においても視野欠損が進行することがしばしば知られており、眼内圧以外の病因解明と治療法開発は急務である。

申請者らは、視神経乳頭部の血流にいち早く着目し、緑内障治療薬の眼血流に対する作用を検討している。本研究において、ドルゾラミドがフェニレフリン投与による眼血流の低下を抑制したことは、申請者らの仮説を支持する所見である。一方、単離摘出血管標本においては弛緩作用を示さないことから、ドルゾラミドの眼血流に対する作用は血管平滑筋弛緩作用以外のメカニズムによるのかもしれない。過去には、ドルゾラミドが一酸化窒素やカリウムチャンネルを介して血管弛緩作用を示すという報告もあり、本研究は、ドルゾラミドの薬理作用を進めていく上で、貴重なデータを提供している。今後の研究の発展を期待したい。

3) 実験方法の正確性

レーザースペックル法については、麻酔の影響を除去するために無麻酔下でおこなっている。一方、無麻酔下での家兎の取り扱いについては可能な限り生理的に近い状態を維持するなど細心の配慮がうかがえる。摘出標本での収縮実験は申請者の研究室において確立された実験手法であり、薬理学的な考察が行き届いた実験手法を採用している。正確性に何ら問題はない。

4) 表現の明瞭さ

研究の背景、研究方法・方法・結果および考察が明瞭に記載されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。