

氏名	ひろせ 文隆 広瀬 文隆
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2981号
学位授与の日付	平成18年3月23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	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	In Vivo Evaluation of Retinal Injury after Transient Ischemia in Hypertensive Rats (高血圧ラットにおける一過性虚血後網膜障害の生体内評価)
論文調査委員	(主査) 教授 真鍋俊明 教授 芹川忠夫 教授 鈴木茂彦

論文内容の要旨

【目的】高血圧は、心臓、脳、小腸などの様々な臓器の虚血性疾患のリスクファクターであり、虚血再灌流障害に影響を与えることが報告されている。また、虚血再灌流障害において、白血球と血管内皮の相互作用及び酸化ストレスが重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。しかし網膜の虚血再灌流障害に対する高血圧の影響については未だに解明されていない部分が少なくない。今回、高血圧が網膜虚血再灌流に与える影響について、高血圧ラット (spontaneously hypertensive rats; SHR) を用いて、白血球循環動態、intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) の発現量、網膜組織厚を指標にして評価した。また、フリーラジカル消去作用を持つ Superoxide dismutase (SOD) の網膜虚血再灌流障害の抑制効果について検討した。

【方法】動物モデルは SHR と、そのコントロールとして Wistar-Kyoto ラット (WKY) を用いた。網膜虚血再灌流は、ラットの視神経鞘を結紮し、60分間の網膜虚血を作製後、再灌流して評価した。虚血再灌流前後の収縮期血圧、網膜動静脈の主要血管径を計測した。再灌流後の白血球の網膜組織への集積の時間経過を網膜フラットマウントを用いて観察した。一過性虚血後2週間後における網膜組織厚を観察した。また、ICAM-1 の発現量を RT-PCR と ELISA で評価した。さらに SHR 群と WKY 群に、SOD を再灌流5分前に経静脈投与を行い、投与しなかった群とで一過性虚血後の白血球集積、網膜組織厚について比較した。

【結果】収縮期血圧は再灌流前後常に、SHR の方が有意に高値を示した。網膜動脈及び静脈の血管径は常に、SHR の方が有意に低値であった。網膜組織内の白血球集積密度は時間経過とともに亢進しており、再灌流48時間後では SHR 群が有意に高値を示した。SOD を投与した SHR 群は、有意に網膜組織内の白血球集積が抑制されていた。虚血再灌流後の SHR において、ICAM-1 mRNA, ICAM-1 protein は、ともに有意に発現が亢進していた。組織では虚血再灌流障害によって SHR 群の網膜組織厚が減少していたが、SOD の投与によって、網膜組織厚の減少が抑制されていた。

【考察】高血圧ラットはコントロールよりも網膜虚血再灌流後の白血球の網膜への集積が亢進し、虚血再灌流時の網膜組織障害が増悪することが示された。高血圧ラットの網膜では、ICAM-1 mRNA, ICAM-1 protein の発現が亢進することにより、網膜微小循環における白血球と血管内皮の相互作用が亢進しているため、白血球の集積が亢進したと考えられる。また、SOD が高血圧網膜の白血球集積及び虚血再灌流障害を抑制することが示されたことから、高血圧の虚血性網膜障害においては、酸化ストレスが関与している可能性が示唆された。今後、高血圧に伴う虚血性眼疾患の治療法の開発をする際に、血圧コントロールだけでなく、白血球動態及び酸化ストレスの検討が有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請者らは、高血圧が網膜虚血再灌流に与える影響について、高血圧ラット (SHR) を用いて、白血球循環動態、ICAM-1 の発現量、網膜組織厚を指標にして評価した。また、Superoxide dismutase (SOD) の網膜虚血再灌流障害の抑

制効果について検討した。網膜虚血再灌流は、網膜虚血を作製後、再灌流して評価した。再灌流後の白血球の網膜組織への集積を観察した。一過性虚血後、網膜組織厚を観察し、ICAM-1の発現量を評価した。さらにSODを投与し、一過性虚血後の白血球集積、網膜組織厚について比較した。網膜組織内の白血球集積密度はSHR群が高値を示した。SODを投与したSHR群は、白血球集積が抑制されていた。虚血再灌流後のSHRにおいて、ICAM-1 mRNA、ICAM-1 proteinは、発現が亢進していた。虚血再灌流障害によってSHR群の網膜組織厚が減少していたが、SODの投与によって抑制されていた。その結果、高血圧ラットは網膜虚血再灌流後の白血球の網膜への集積が亢進し、虚血再灌流時の網膜組織障害が増悪することが示された。また、高血圧の虚血性網膜障害においては、酸化ストレスが関与している可能性が示唆された。

以上の研究は、高血圧が網膜虚血再灌流障害に影響する機序の解明に貢献し、高血圧に伴う虚血性眼疾患の治療法開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年2月15日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。