

氏名	武 藤 国 弘
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第3122号
学位授与の日付	平成19年5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	Thrombin Inhibitor Reduces Leukocyte-Endothelial Cell Interactions and Vascular Leakage after Scatter Laser Photocoagulation (選択的トロンビン阻害剤は、網膜光凝固後の非凝固網膜における、白血球血管内皮相互作用および血管漏出を抑制する)
論文調査委員	(主査) 教授 中尾 一和 教授 長澤 丘司 教授 稲垣 暢也

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】網膜光凝固術は糖尿病網膜症を始めとする網膜微小循環異常に汎用される治療法である。その副作用として生じる黄斑浮腫は、著名な視力障害をもたらす、臨床上しばしば問題となるが、その治療法はいまだ確立されていない。黄斑浮腫の発症には、白血球-血管内皮相互反応の関与が指摘されており、実際、網膜光凝固後の非凝固網膜において、網膜主幹血管内の白血球の rolling や網膜毛細血管床への白血球集積が生じること、網膜血管透過性亢進が白血球集積に比例することが報告されている。一方、トロンビンは、血小板凝集能の亢進作用を持ち、血管内皮に白血球との反応の足場を提供することで、白血球-血管内皮相互反応に関与する事が指摘されている。今回、ラット網膜における光凝固後の非凝固網膜の白血球-血管内皮相互反応、白血球の rolling に関与する細胞接着分子である P-Selectin と白血球と血管内皮との強固な接着に関与する細胞接着分子である intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) の発現量および血管漏出を指標とし、トロンビンの選択的阻害剤であるアルガトロバンの効果を検討した。

【方法】Long-Evans ラットの網膜約半周を、アルゴン青-緑(波長 488-514nm)を用いて、照射出力 0.07W、照射時間 0.05 秒の条件で 400 箇所凝固した。光凝固から 12、18、24、36、48 時間後に Acridine Orange Digital Fluorography により非凝固網膜の白血球動態を生体下に観察し、接着分子(P-Selectin と ICAM-1) の mRNA 発現量を測定した。網膜光凝固 1 週間後に FITC-Dextran を静脈注射し、網膜非凝固部位を採取し蛍光度を測定することで、網膜血管透過性を評価した。アルガトロバンは、網膜光凝固直前から浸透圧ポンプを用いて腹腔内持続投与し、投与群と非投与群で各指標を比較検討した。

【結果】網膜光凝固によって、非凝固網膜の白血球の rolling および集積、P-Selectin mRNA および ICAM-1 mRNA の発現量、血管透過性が亢進し、アルガトロバン投与群ではそれらが有意に抑制された。

【考察】選択的トロンビン阻害剤であるアルガトロバンは接着分子の発現抑制を介して、光凝固後の非凝固網膜の白血球血管内皮相互作用を軽減し、非凝固部位の網膜血管透過性亢進を抑制した。この事からアルガトロバンは、網膜光凝固後の副作用である黄斑浮腫を予防する可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

網膜光凝固術は糖尿病網膜症を始めとする網膜微小循環異常に汎用される治療法である。その副作用として生じる黄斑浮腫は、著明な視力障害をもたらす、臨床上しばしば問題となるが、その治療法はいまだ確立されていない。黄斑浮腫の発症には、白血球-血管内皮相互反応の関与が指摘されており、実際、網膜光凝固後の非凝固網膜において、網膜主幹血管内の白血球の rolling や網膜毛細血管床への白血球集積が生じること、網膜血管透過性亢進が白血球集積に比例することが報告されている。一方、トロンビンは、血小板凝集能の亢進作用を持ち、血管内皮に白血球との反応の足場を提供することで、白血球-血管内皮相互反応に関与する事が指摘されている。

今回の研究で、ラット網膜における光凝固後の非凝固網膜の白血球-血管内皮相互反応、白血球の rolling に関与する細胞

接着分子である P-Selectin と白血球と血管内皮との強固な接着に関与する細胞接着分子である intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) の発現量および血管漏出を指標とし、トロンビンの選択的阻害剤であるアルガトロバンの効果を検討した。

その結果、アルガトロバンは接着分子の発現抑制を介して、光凝固後の非凝固網膜の白血球血管内皮相互作用を軽減し、非凝固部位の網膜血管透過性亢進を抑制する事が証明された。

以上の研究は、黄斑浮腫の病態の解明に貢献し、黄斑浮腫の治療法あるいは予防法の確立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 19 年 3 月 19 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。