氏　　名　沢村　恵（さわむら　めぐみ）
学位(専攻分野)　博　士（医　学）
学位記番号　医　博　第2355号
学位授与の日付　平成13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　Development of novel treatment against glaucoma; Intraocular pressure-lowering by cytoskeletal drugs and neuroprotection by neurotrophic factors.
（緑内障に対する新しい治療法の開発；細胞骨格修飾薬による眼圧下降と神経栄養因子による神経保護）
論文調査委員　（主　査）教授 川口三郎　教授 金子武嗣　教授 本田孔士

論文内容の要旨

緑内障は眼圧異常により惹起される視神経障害である。現在の緑内障に対する治療指針は，基本的には眼圧下降を主体としている。従来，薬物療法によっても眼圧下降が十分でない症例では，手術療法が第一選択肢であった。（参考論文：1，2）近年，多様な奏功機序の新しい治療薬が導入され，そういった難治例に対しても薬物治療は治療の最大の柱となりつつある。しかし，現存の薬物で眼圧下降が十分得られない症例も多く，従来の奏功機序とは異なるメカニズムで眼圧を効率よく下降させる治療概念・薬剤の開発が期待される。一方で，正常眼圧下に眼圧がコントロールされているのもかかわらず，視神経の脆弱性から視神経障害が進行する正常眼圧緑内障という病態が存在する。有効な治療法がなく，眼圧下降以外の神経保護的治療概念・薬剤の開発が強く望まれているのが現状である。

緑内障病型のひとつ，開放隅角緑内障は房水流出の場である線維柱帯の異常な抵抗の増大が原因と考えられている。従来の眼圧下降機序とは異なるメカニズムとして注目されているのが，直接的に線維柱帯細胞の応答を変化させることで，房水流出抵抗を変化させようとする薬物の開発である。近年，ECA（Ethacrynic acid），H-7等の細胞骨格系に作用する薬物の線維柱帯細胞をターゲットとした眼圧下降効果が報告され，新しい緑内障治療薬への可能性が注目されている。細胞骨格に影響を与える分子機構の一つとして，低分子量GタンパクであるRhoファミリーGTPaseは，アクチン細胞骨格の制御などを通して極めて広範囲の細胞機能の分子スイッチとして関与している。なかでも，Rhoは平滑筋のカルシウム感受性の亢進による収縮反応に関与し，Rhoキナーゼのひとつである ROCKの選択的阻害薬には平滑筋弛緩作用が報告されている。またROCKはミオシン軽鎖酵素（MLCK）によるミオシン軽鎖の脱リン酸化を介した平滑筋弛緩にも関わると考えられている。ROCK阻害薬（Y-27632（主論文(1)），HA-1077）とカルシウム依存性の平滑筋収縮機構を制御するMLCKの阻害薬（ML9）を家兎眼やサル眼に投与し，有意な眼圧下降効果を得ると同時に，房水流出率の有意な増加を確認した。これらの薬物を添加することにより，培養線維柱帯細胞の細胞骨格の変化を介した細胞形態の変化が観察され，毛様筋においては弛緩効果が認められた。このように，Rho/ROCKシステム，MLCの制御は，線維柱帯や毛様体筋に作用して眼圧を下降させる新しい緑内障治療薬として期待された。

また，神経保護の概念からも新しい緑内障治療の可能性を検討した。その代表的薬剤として，BDNFやCNTFの神経栄養因子が，グルタミン酸による網膜神経節細胞死などの網膜障害に対して，神経保護効果を持つことを確認している。緑内障眼では硝子体中のグルタミン酸濃度の上昇が指摘されており，グルタミン酸誘導神経障害は緑内障モデルのひとつと考えられている。CNTFについては，グルタミン酸誘導性網膜障害において網膜ミュラー細胞で内因性に反応性が発現上昇していることを認め，網膜障害の前処置としてCNTFを投与することで，有意な神経保護効果が得られた（主論文(2)）。同様の内因性発現上昇，有意な神経保護効果が，グルタミン酸誘導性網膜障害において，BDNF投与によっても得られた。（参考論文4）このように内因性神経保護機構としても作用している神経栄養因子／受容体システムを応用して，臨床的に有効

な神経保護治療手段として活用できることが期待された。

論文審査の結果の要旨

緑内障では眼圧下降が治療の最大の柱である。しかし，現存の薬物で眼圧下降が不十分な症例も多く，新しい奏功機序による薬剤が期待される。一方で，眼圧が正常でも視神経障害が進行する正常眼圧緑内障という病態が存在し，有効な治療法がなく，眼圧下降以外の神経保護的治療概念・薬剤の開発が切望される。

病態の一つ，開放隅角緑内障では房水流出の場（線維柱帯）の異常抵抗が原因とされる。本論文ではRhoキナーゼのひとつROCK阻害薬（Y-27632）を家兎眼に投与し，著明な眼圧下降効果を得ると同時に，房水流出率の有意な増加を確認した。Y-27632添加により，培養線維柱帯細胞の細胞骨格の変化を介した細胞形態の変化が観察され，作用点は線維柱帯細胞と考えられた。

また，神経保護の観点からも検討した。本論文では緑内障モデルであるグルタミン酸誘導性網膜障害において，網膜ミュラー細胞でCNTFの内因性発現上昇を認め，網膜障害の前処置としてCNTFを投与することで有意な神経保護効果を得た。

以上の研究はRho/ROCKシステムの制御が線維柱帯に直接作用して眼圧下降させる新しい機序の緑内障治療薬として期待できること，および内因性にも作用している神経栄養因子／受容体システムを応用して，臨床的に有効な神経保護治療手段として活用しうることに貢献し，眼圧下降と神経保護治療という臨床的に有効な新しい緑内障の治療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13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。