

氏 名	たむらひろし 田村寛
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1910 号
学位授与の日付	平 成 18 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. (ステロイドの硝子体内投与は実験的糖尿病網膜において、白血球捕捉と血管漏出を抑制する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 稲 垣 暢 也 教 授 横 出 正 之 教 授 乾 賢 一

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

増加の一途をたどる糖尿病の眼合併症の中でもとりわけ視力低下に直結するものの中に黄斑浮腫がある。近年、この黄斑浮腫に対する治療としてトリアムシノロン・アセトニドを始めとしたステロイドの硝子体内投与が広く行われるようになっており、その結果も良好であると報告されている。しかしながら、その正確な作用機所はいまだ明らかにされていない。硝子体内投与されたステロイドが白血球捕捉の減少から血液眼関門破綻の改善を経て網膜浮腫を軽減しているのではないかと仮説に基づきこの検証を行う実験を試みた。

【方法】

動物モデルとして6週令のオスのロングエバンストラットを用いた。このラットにおいてストレプトゾトシン（75 mg / kg）の腹腔内投与を行うことによって糖尿病を誘発した。糖尿病発症確認から3週間後にデキサメサゾン（0.4%）10 μ l の硝子体内投与を行った。硝子体内投与から2日後にアクリジンオレンジ・デジタルフォトグラフィーによって白血球の網膜組織内への捕捉を観察した。また、FITC 標識デキストランを用いて網膜血管漏出度を測定することによって血液眼関門の破綻度合いを検討した。また細胞間接着分子である intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) の網膜内での発現を PCR で、その発現タンパク量を酵素免疫測定法（ELISA）で測定した。

【結果】

無処置の糖尿病ラットで有意に増加していた捕捉されている白血球数はデキサメサゾン硝子体内投与により31.6%減少した（ $p=0.0001$ ）。また、同様に糖尿病群で増加していた網膜血管漏出も同様にデキサメサゾン投与により61.1%改善した（ $p=0.0046$ ）。同じく糖尿病群で増加していた ICAM-1 の発現量の減少が PCR 法（70.0% $p<0.0001$ ）ELISA 法（56.4% $p=0.0003$ ）と両方で確認された。また、これらの群間では血圧・循環白血球数に有意差は認めなかった。

【考察】

糖尿病モデルラットにおいて、ステロイドの硝子体内投与によって網膜血管漏出を抑制することが可能であった。また、この際同時に網膜における ICAM-1 の遺伝子発現と網膜組織内への白血球捕捉も減少していた。ステロイドの硝子体内投与による糖尿病黄斑浮腫の改善は、網膜における ICAM-1 の発現抑制から網膜白血球捕捉抑制を経た経路に作用したものである可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者は、ステロイド局所投与が糖尿病黄斑浮腫に与える影響について、糖尿病モデル動物を用い、網膜における白血球捕捉、網膜血管漏出、ICAM-1 の遺伝子発現および発現タンパク量を指標にして評価した。糖尿病モデル動物は、6週令のオスのロングエバンストラットにストレプトゾトシンの腹腔内投与を行うことによって作成した。糖尿病発症の確認から3週

間後に、デキサメサゾンの硝子体内投与を行った。硝子体内投与から2日後に、アクリジンオレンジ・フルオログラフィーを用いて網膜組織内に捕捉された白血球数を観察したところ、対照群と比較して、糖尿病群では増加していたが、ステロイド投与群では減少していた。また、FITC 標識デキストランを用いて測定した網膜血管漏出も同様に、対照群に比し糖尿病群では増加していたが、ステロイド投与群では抑制されていた。ICAM-1 mRNA, ICAM-1 protein も同様に、糖尿病群では発現が亢進していたが、ステロイド投与群では抑制されていた。これらの結果から、ステロイドの硝子体投与による糖尿病黄斑浮腫の改善は、まず網膜において ICAM-1 の発現が抑制され、それに伴って白血球の捕捉が抑制され、続いて血管漏出が抑制されたことによると考えられた。

以上の研究は、ステロイドの局所投与が糖尿病網膜症における黄斑浮腫を改善する機序の解明に貢献し、糖尿病黄斑浮腫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7月18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。