

氏 名	やましろけんじ 山 城 健 児
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2627 号
学位授与の日付	平成 15 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	Inhibitory Effects of Antithrombin III against Leukocyte Rolling and Infiltration during Endotoxin-induced Uveitis in Rats (ラットにおけるエンドトキシン誘発ぶどう膜炎での白血球のローリング及び浸潤に対するアンチトロビンⅢの抑制作用)
論文調査委員	(主 査) 教 授 内 山 卓 教 授 坂 口 志 文 教 授 本 田 孔 士

論 文 内 容 の 要 旨

アンチトロビンⅢは肝および血管内皮細胞で産生され、生理的には抗凝固作用を有しており、臨床的には先天性アンチトロビンⅢ欠乏症、播種性血管内凝固症候群の治療に利用されてきた。近年、アンチトロビンⅢが抗凝固の他にも抗血管新生・抗腫瘍作用や白血球の組織浸潤に対する抑制作用を有することが示された。

本論文はラットぶどう膜炎モデルにおける白血球浸潤の各段階に対するアンチトロビンⅢの作用に着目して、アンチトロビンⅢのぶどう膜炎治療薬としての可能性およびその機序について検討したものである。

エンドトキシン誘発ぶどう膜炎とは、リボポリサッカライドを皮下注入することによって、人のぶどう膜炎に類似した、血液-眼関門破綻および白血球浸潤を来すモデルであり、アクリジンオレンジ静脈注入後に走査型レーザー検眼鏡で眼底を観察することによって非侵襲的に生体下における白血球浸潤の各段階、すなわち白血球が内皮細胞上を転がるローリング現象、それに引き続く強固な接着、そして血管外への遊走といった段階を観察でき、同時に、網膜血管の腫脹も観察できる点で有用なモデルである。また人と同様に細隙灯で観察することによって虹彩血管の腫脹・前房水中の細胞浸潤やフレアの出現・前房蓄膿といった炎症所見が見られる。これらの炎症は全てリボポリサッカライド注入数時間後に出現し始め、数日以内に消失する急性炎症である。

リボポリサッカライド皮下注入と同時にアンチトロビンⅢを静脈内投与したところ、アンチトロビンⅢ非投与群に比べて、前眼部炎症所見・前房水中への白血球浸潤およびタンパク漏出・網膜血管腫脹・網膜血管内における白血球ローリング・硝子体中への白血球浸潤の全てが有意に抑制された。さらに、白血球ローリングを司る血管内皮側の接着分子であるP-セレクチンの発現に対するアンチトロビンⅢの作用について検討するために、リボポリサッカライド投与6時間後の網膜サンプルを採取してRT-PCRを施行したところ、アンチトロビンⅢ投与群で有意にP-セレクチンの発現が抑制されていた。

これらの結果から、アンチトロビンⅢはエンドトキシン誘発ぶどう膜炎における血管内皮表面へのP-セレクチンの発現を低下させることによって、白血球と血管内皮との相互作用の初期段階である白血球のローリングを抑制し、この白血球のローリングの抑制がその後の白血球浸潤や、血液-網膜関門破綻の抑制につながっていると考えられた。

さらに、炎症惹起と同時に投与されたアンチトロビンⅢの作用だけではなく、炎症が生じた後に投与されたアンチトロビンⅢの効果について検討するために、リボポリサッカライド皮下注入6時間後にアンチトロビンⅢを静脈内投与したところ、同様に全ての炎症性所見が有意に抑制された。

アンチトロビンⅢはエンドトキシン誘発ぶどう膜炎において、炎症が生じる前の投与でも、炎症が生じた後の投与でも、炎症所見を有意に抑制することが出来たことから、ぶどう膜炎に対して、予防的にも治療的にも有用であると考えられた。また、その機序の一つとして接着分子の発現抑制が考えられた。

論文審査の結果の要旨

ぶどう膜炎にはベーチェット病、サルコイドーシス、原田病などの疾患に伴うものや原因不明のものがあり、炎症が後眼部に及んだ場合に高度な視力低下をきたす。治療には現在、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が使用されているが、これらの薬剤には重篤な副作用があり、新たな治療薬が求められている。

一方、炎症部位における白血球浸潤の機序が解明されつつあり、白血球と血管内皮の相互作用に係わる接着分子が同定されている。また、アンチトロピンⅢにはこれまで臨床的に利用されてきた抗凝固作用の他、抗血管新生・抗腫瘍、組織障害保護作用があることが分かってきている。

本論文は、アンチトロピンⅢが接着分子である網膜のP-セレクチンの発現抑制を介して、白血球浸潤の初期段階である白血球のローリングを阻止することにより、白血球浸潤・血管透過性亢進を防ぐ作用があることを示した。さらに、アンチトロピンⅢは炎症が惹起される以前に投与された場合だけでなく、炎症が発生した後に投与されても炎症を軽減することを示した。このことは、多くのぶどう膜炎が慢性化し、軽快・憎悪を繰り返すことを考えると、アンチトロピンⅢが再発防止にも有用であることを示唆している。

以上の研究は炎症に対するアンチトロピンⅢの作用機序の解明に貢献し、ぶどう膜炎に対する新しい治療法の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15年3月7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。