

氏 名	たか しま やす ゆき 高 島 保 之
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 1877 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 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	Ocular Hypotensive Mechanism of Intravitreally Injected Brain Natriuretic Peptide in Rabbit (脳性ナトリウム利尿ペプチドの眼圧下降機序に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 眞 崎 知 生 教 授 中 尾 一 和 教 授 本 田 孔 士

論 文 内 容 の 要 旨

緑内障は成人の失明原因に大きな割合を占める疾患である。原発開放隅角緑内障では、眼圧下降薬の点眼療法が第一選択であり、眼圧調整が不良である場合には、内服治療、手術治療が選択される。種々の新たな眼圧下降薬が研究開発されているが、未だ十分ではない。近年、心房利尿ペプチド (ANP) の硝子体腔内及び前房内投与で眼圧の下降作用が認められ、ANP そのものが前部ぶどう膜や網膜に存在し、兔の緑内障モデル眼において房水中の ANP が著明に増加するなどの報告がある。しかし、その他の脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) や C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) の眼に対する影響については報告がない。

ここでは BNP の眼圧への影響及びその作用機序について検討した。 10^{-4} M, 10^{-5} M の Human BNP (1—32) 溶液を作成し、20 μ l づつ (2 nmol, 0.2 nmol) 点眼麻酔下に白色家兔の硝子体腔内に投与、対照として他眼に蒸留水を投与した。また比較検討のために Human ANP (1—28) も同様に投与した。Pneumatonometer にて BNP または ANP 投与前及び投与後の眼圧の変化を経時的に測定した。その結果、2 nmol BNP 投与眼で対照眼に比べ有意な眼圧下降を投与 4 時間、6 時間後に認め、0.2 nmol BNP 投与眼では 6 時間後のみに有意差を認めた。これらの眼圧下降作用は ANP 投与群と比べると眼圧下降作用は小さかったが経時変化は類似していた。BNP の眼圧下降作用の機序を知るため房水産生にあたる房水流量 (aqueous humor flow) と房水流出の 2 つの路にあたる房水流出率 (outflow facility) と、ぶどう膜強膜流量 (uveoscleral outflow) について検討した。房水流量はフルオロフォトメータを用いた Yablonski らの方法に従い、2 nmol BNP 投与後の 4 時間後より 1 時間ごと 4 回測定した。房水流出率は 25 mmHg と 35 mmHg での two level constant pressure perfusion method にて 2 nmol BNP 投与後 5 時間後より 1 時間かけて測定した。ぶどう膜強膜流量は Lee らの方法に従い FITC-dextran を用いて、2 nmol BNP 投与後 5.5 時間後より 30 分かけて測定した。2 nmol BNP 投与眼における房水動態は房水流出率は約 29% 増加したが、房水流量、ぶどう膜強膜流量は有意差を認めなかった。BNP 硝子体投与後の房水中 cGMP 濃

度の変化を投与後6時間の房水を enzyme immunoassay にて測定したところ、BNP 投与眼 (2 nmol, 0.2 nmol) で対照眼に比べ約7倍~10倍 cGMP 濃度の上昇を認めた。

この論文において、BNP においても ANP 同様に硝子体内注入にて眼圧下降が認められ、その作用機序として房水流出率の増加によるものが示唆された。毛様体や脈絡膜、網膜に ANP-A 受容体 (GC-A, ANP ≥ BNP ≫ CNP) 及び ANP-B 受容体 (GC-B, CNP > ANP ≥ BNP) の存在が確認されており、BNP の硝子体投与でこれらの細胞の受容体に結合して細胞内 cGMP 濃度が上昇することが予想される。しかし細胞外である房水中のこのような高濃度の cGMP がどこからくるかは不明である、いずれにせよ cGMP の点眼及び硝子体投与によって房水流量の減少や房水流出率の増加によって眼圧下降することが知られているので、BNP の硝子体内投与で房水中 cGMP 濃度上昇を介して房水流出率が増加し眼圧下降するのではないかと考えた。BNP が網膜、脈絡膜、毛様体にも存在し、特に房水流出路に BNP 染色性の神経線維の存在が報告されている。これらの事と今回の BNP の眼圧下降作用とを考えあわせると、BNP は眼圧のコントロールに重要な役割を果たしているに違いないことが示された。

論文審査の結果の要旨

緑内障は成人の失明原因の大きな割合を占める疾患であり、その主たる治療は眼圧を調節する事である。眼圧下降薬の点眼治療が第一選択であり、それでも眼圧調整が不良なら、内服治療、手術治療が選択される。近年、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) に眼圧下降作用が認められ、またナトリウム利尿ペプチドファミリーの眼内での存在、レセプターの存在が注目されている。

本研究は、ナトリウム利尿ペプチドファミリーの一つである脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の家兎眼圧への影響及びその作用機序について検討したものである。2 nmol, 0.2 nmol Human-BNP (1-32) を白色家兎の硝子体内に投与すると6時間を Peak とする眼圧下降を認めた。2 nmol BNP 投与後6時間の房水動態は、房水流出率が約30%増加したが房水流量、ぶどう膜強膜流量は変化しなかった。房水中 cGMP 濃度は BNP 投与眼で対照眼の約7倍~10倍の上昇を認めた。これらのことより、BNP の硝子体内投与で眼圧が下降するがそれは主として房水流出増加によるものであり、その作用に cGMP を介する系の関与が示唆された。以上の研究は BNP の眼圧調整機序を解明したものである。

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9年2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。