

氏 名	みや はら しん すけ 宮 原 晋 介
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2807 号
学位授与の日付	平 成 17 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	Simvastatin Inhibits Leukocyte Accumulation and Vascular Permeability in the Retina of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes (糖尿病モデルラットの網膜における、白血球集積と血管透過性に対するシンバスタチンの抑制効果)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 北 徹 教 授 武 藤 誠

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】これまで、網膜微小循環における白血球捕捉が糖尿病網膜症の発症原因の一つであること、その機序に vascular endothelial growth factor (VEGF), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) などの因子の関与があることなどが明らかにされてきた。さらに、網膜微小循環において捕捉された白血球による血管内皮細胞の障害が、網膜血管透過性を亢進させている可能性も示唆されている。最近、高脂血症治療薬であるシンバスタチンに、血中脂質下降作用の他にも様々な効果があることが報告され、注目されている。今回、糖尿病網膜症の微小循環におけるシンバスタチンの効果について検討した。

【方法】Long-Evans ラットにストレプトゾトシンを投与して、糖尿病モデルを作製した。糖尿病発症から2週間後における、白血球の血管内皮への接着、網膜組織への白血球の集積をそれぞれ観察した。ICAM-1の発現量をRT-PCRとELISAで、また、VEGFの発現量をELISAでそれぞれ評価した。ICAM-1レセプターの主要分画であるCD18の、白血球表面における発現をflow cytometryによって測定した。更に、蛍光色素の網膜組織への漏出量を測定することで、網膜血管透過性の亢進について評価した。以上について、シンバスタチンを経口投与した群と投与しなかった群とで比較した。

【結果】糖尿病網膜において、網膜微小循環における白血球の捕捉は亢進していた。シンバスタチン投与は、非投与群に比べて、白血球の血管内皮への接着を72.9%抑制し ($P<0.01$)、白血球の網膜組織への集積も41.0%抑制していた ($P<0.01$)。糖尿病網膜においては、ICAM-1、VEGFの発現が共に亢進していたが、いずれもシンバスタチン投与によって抑制されていた。白血球表面のICAM-1レセプターの発現も糖尿病モデルにおいて亢進していたが、シンバスタチン投与によって抑制されていた。更に、糖尿病網膜において血管透過性が亢進していたが、これもシンバスタチン投与によって抑制されていた ($P<0.05$)。糖尿病による血中脂質濃度の上昇は認められず、シンバスタチンの投与による変化もなかった。

【考察】シンバスタチンは、ICAM-1などの因子が発現するのを抑制することで糖尿病網膜への白血球集積を抑制することが示された。血管内皮細胞表面のICAM-1の発現だけでなく、白血球表面のICAM-1レセプターの発現の抑制も糖尿病網膜への白血球集積の抑制に有用であることが今回の結果によって初めて示された。このような接着因子の発現抑制には、VEGF発現の抑制も関与していると考えられた。シンバスタチンによって網膜の血管透過性も抑制されていたが、これはVEGF発現の抑制による効果と共に、白血球の血管内皮細胞への接着を抑制したことによる血管内皮細胞障害の抑制も関与していると考えられた。以上のことから、シンバスタチンは初期の糖尿病網膜症の治療に有効であると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、糖尿病モデルラットの網膜微小循環に対してシンバスタチンの及ぼす効果について検討した。

申請者はラットにストレプトゾトシンを投与することで糖尿病モデルラットを作製し、これにシンバスタチンを経口投与

した。蛍光染色した白血球を眼底鏡を用いて直接観察し、網膜微小循環における白血球の動態を評価した。また網膜伸展標本にて白血球の血管内皮への接着についても定量評価した。蛍光色素を静脈注射し、その網膜組織中への漏出量を測定することで網膜血管透過性の亢進についても評価した。また接着分子 intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) とそのリガンドの発現、さらに糖尿病網膜の進展に重要な役割を果たすと考えられている vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現についても測定した。

この実験によって以下のような結果が得られた。まず、シンバスタチンによって、接着分子並びにそのリガンドの発現が抑制され、それに伴って白血球の網膜への集積も減少していた。白血球と血管内皮細胞の相互作用が抑制されることで網膜血管透過性も抑制されていた。以上の効果には、VEGF の関与があることも明らかになった。

以上の研究は糖尿病網膜の微小循環の解明に貢献し、糖尿病網膜症の治療法の研究に寄与するところが多い。

従って、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16年12月16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。