

氏名(本籍)	佐藤剛 (茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1,241号
学位授与年月日	平成9年1月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Endothelin-1後部硝子体投与による一過性網膜血管閉塞モデルの眼内循環に関する研究
主査	筑波大学教授 医学博士 杉下靖郎
副査	筑波大学教授 工学博士 大島宣雄
副査	筑波大学教授 医学博士 岡戸信男
副査	筑波大学教授 医学博士 中井利昭
副査	筑波大学教授 医学博士 中山凱夫

## 論文の内容の要旨

### 〈目的〉

Endothelin (ET) は1988年、柳沢らによってブタ血管内皮細胞の培養上清により単離された強力で持続性の血管収縮活性を持つ21個のアミノ酸からなるペプチドである。ETの免疫活性レベルがヒト、ウシ、ウサギ、ラットの眼内組織で測定された。網膜血管に関する報告では、ET-1の硝子体内投与により、網膜の動静脈血管が収縮することが報告されている。

網膜血管閉塞実験に関するこれまでの方法は生体で発生する血管閉塞とは明らかに異なった病態であると考えられる。そこで、本研究では、ET-1を用いて網膜血管閉塞モデルを作成できるかどうかを検討することを目的として、ET-1を有色兎の後部硝子体に投与し、網膜血管の変化を観察した。さらに、このモデルにおいて網膜機能に対するET-1の作用を網膜電図(ERG)測定により分析した。また、水素クリアランス法により脈絡膜血流量を測定し、網膜血管閉塞時の脈絡膜血流の変化を調べた。

### 〈対象と方法〉

実験には有色家兎の雌雄の別なく使用した。

1. ET-1を眼内滲液により希釈し、濃度が $2 \times 10^{-8}$ ,  $6 \times 10^{-8}$ ,  $2 \times 10^{-7}$ ,  $6 \times 10^{-6}$ ,  $2 \times 10^{-6}$ ,  $2 \times 10^{-5}$  Mとなる6種類の溶液を作成した。後部硝子体に各濃度のET-1を低用量から注入した。眼底カメラを用いて、眼底撮影を行い、網膜血管を観察した。高用量のET-1投与後、蛍光眼底撮影を行った。
2. 後部硝子体に高容量のET-1を注入し、ERG波形のa波、b波と律動様小波を記録した。
3. 後部硝子体に高容量のET-1を注入し、水素クリアランス組織血流計を用いて脈絡膜血流量を測定した。

### 〈結果〉

1. ET-1投与により網膜血管は用量依存的に収縮を開始し、高用量のET-1投与では、網膜血管の血流が完全に途絶する所見を呈した。中用量投与時には高度の血管収縮を起こしている箇所とほとんど収縮を示さない箇所が同一の血管上で連続する、いわゆる分節状収縮の所見が動静脈の両者において観察された。また、ET-1投与により網膜血管において経時的に収縮を反復する血管攣縮の所見が認められた。
2. 高用量のET-1投与により、ERGのa波は影響を受けなかったが、b波の振幅は有意に増加した。さらに、

律動様小波の振幅は有意に減弱した。

3. 脈絡膜血流量は、ET-1投与で有意に増加した。脈絡膜血流量はET-1投与後40分で最大値を示した。網膜血流の減少から脈絡膜血流の増加までに時間的な差が認められた。

〈考察〉

内因性の血管収縮物質であるET-1を後部硝子体に投与することによって、血管攣縮作用による一過性の網膜血管の完全閉塞を起こすことに成功した。さらに、ET-1後部硝子体注入により分節状の網膜血管収縮が起こることを初めて見いだした。

高用量のET-1投与により、ERGのa波は影響を受けなかったが、b波は振幅は有意に増加した。さらに、律動様小波の振幅は有意に減弱した。これらの現象は、脈絡膜の虚血を伴わない網膜虚血が網膜血管の高度の収縮により生じたことを示唆している。これにより、ET-1の後部硝子体投与は網膜血管からの血液供給を一過性に遮断すること、ERGの律動様小波は網膜循環の変化を解析する上で重要な指標であることが示された。

脈絡膜血流量は、高用量のET-1投与後有意に増加し、網膜血流の減少から脈絡膜血流の増加までに時間的な差が認められた。このことから網膜血流の減少を局所的な代謝機構により脈絡膜血流が代償している可能性が考えられる。即ち、脈絡膜における血流の自動調節機構の存在が示唆された。

〈結論〉

高用量のET-1を後部硝子体に投与することによって、血管攣縮作用による一過性網膜血管閉塞モデルを作成することに成功した。また、ERGの変化からこのモデルでは脈絡膜の虚血を伴わない網膜虚血が生じていることが示唆され、水素クリアランス法により脈絡膜血流量は増加していることが証明された。このモデルは網膜虚血を来す疾患の病態の研究、眼内循環の調節機構の解析や、網膜血管攣縮に対する治療薬の効果の判定に有用であると考えられる。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

網膜血管閉塞は、眼科において重要な問題である。しかし、従来のそれに関する実験は、物理的に血管腔を閉塞させるものが多く、これは生体で発生する血管閉塞とは明らかに異なっている。本研究では、内因性の血管収縮物質であるエンドセリン-1を後部硝子体に投与することにより、一過性網膜血管閉塞モデルを作成することに成功した。このことは、意義あることと思われる。さらに、このモデルを用いて、網膜電図により網膜機能を分析し、また水素クリアランス法を用いて脈絡膜血流の変化も測定した。このように、本モデルは臨床上の網膜虚血を来す疾患の病態治療の研究の基礎的モデルとして有用と思われ、本研究は価値あるものと思われる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。