



家兔前眼部血管透過性に対する硝子体腔内投与サイトカインの影響

塚原, 康友

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1999-03-03

(Date of Publication)

2014-01-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2322

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.11501/3156472>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002322>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	つか はら やす とも 塚 原 康 友	（兵庫県）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）	
学位記番号	博ろ第1682号	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当	
学位授与の日付	平成11年3月3日	
学位論文題目	家兎前眼部血管透過性に対する硝子対腔内投与サイトカンの影響	

審査委員	主査 教授 山 本 節	
	教授 横 野 浩 一	教授 前 田 盛

論文内容の要旨

緒言

前房フレアー値の上昇は、虹彩炎などにおける血液房水柵の破綻のみならず増殖糖尿病網膜症などの眼底病変においても認められ、またその際には種々のサイトカインが房水中、あるいは硝子体中に増加する事が報告されている。前述した疾患等において眼底由来のサイトカインが直接的に前房フレアー値の上昇、すなわち虹彩、毛様体血管の透過性亢進に関与している可能性がある。また、このような反応はアラキドン酸カスケードを介する事が考えられるが、その詳細は明らかでない。

今回、サイトカインの虹彩、毛様体血管の透過性亢進に関する影響を明らかにするため、家兎硝子体腔内に種々のサイトカインを注入し、レーザーフレアセルメーターを用いフレアー値の経時的变化を見た。またプロスタグランジン（PG）関与を知るためPG合成阻害剤の投与による影響もあわせて検討した。

方法

実験1：インターロイキン1- β （IL-1 β ）、インターロイキン6（IL-6）、血管内皮増殖因子（VEGF）、塩基性線維芽細胞増殖因子（b-FGF）を体重1.5~2.5kgの有色家兎の硝子体腔内に注入、レーザーフレアセルメーターにより前房フレアー値の測定を経時的に行った。

実験2：PG合成阻害剤である0.1%ジクロフェナックナトリウム点眼（DS点）を上記薬物注入1時間、30分前、および投与後1日4回行いつつ実験1と同様の処置を行った眼に対し、経過を観察をした。

結果

- 1) 1 ng の IL-1 β 注入群では前房フレアー値は処置後12時間で600photon-counts/msecの極値に達し、投与後6日目にはほぼ正常に復した。DS点は処置群で前房フレアー値の上昇を有意に抑制した。
- 2) IL-6は100ng以上の投与量を前房フレアー値が処置後1~2日目で400photon-counts/msec程度にまで上昇し、以後7日目まで漸減した。DS点は処置後のフレアー値の上昇を抑制した。
- 3) VEGFの投与により前房フレアー値の上昇が認められたが、最高でも30photon-counts/msec

程度と軽度であった。極値は注入後4時間で得られ、約1日ではほぼ正常に復した。DS点により処置後2～4時間ではやや減少したが、影響は明らかではなかった。

4) b-FGFでは1 μ gの投与量でもフレア値の明らかな上昇はみられなかった。

考按

IL-1, IL-6, VEGF, b-FGFなどのサイトカインは眼内での炎症に大きな影響を持つと考えられるがその実態、作用機序は案外知られていない。我々はすでに糖尿病網膜症などの主として後眼部に生じる疾患の際にも前眼部のフレア値が上昇することを報告したが、このような疾患群ではサイトカインが眼内に増加していることが知られており、後眼部病変により生じたサイトカインが前眼部のフレア値に影響を及ぼしている可能性がある。今回レーザーフレアセルメーターを用い、炎症を虹彩毛様体の血管透過性の程度を表わすフレア値の変化として捉えることにより、硝子体内に注入したサイトカインの前眼部血管透過性への影響を検討した。また、この検査法は非侵襲的なため、同一眼において経時的变化を観察できる従来の報告には見られない利点を持つ。

IL-1 β の作用の全貌は明らかではないが、PG, Platelet Activating Factor, IL-6等を介在する可能性が示唆されている。今回の検討の結果よりIL-1 β は硝子体内注入により約半日で前眼部血管透過性を著明に亢進させることが明らかになった。また、フレア値の抑制の程度から考えるとIL-1 β の血管透過性亢進作用の主たるものは、アラキドン酸カスケードを介し、PG合成に関わるものであると考えられる。

IL-6は最近では炎症に関与するChemical mediatorとして注目されている。今回の検討においてIL-6注入後フレア値は上昇し、PG合成阻害剤で抑制されることによりIL-6による血管透過性亢進においてもPGが大きく関与することが明らかになった。なお、IL-6はIL-1により誘導されることが一般に知られているが、一方IL-6とIL-1が相反する作用を持つとの考えもある。今回の検討においてIL-1 β およびIL-6の起炎状態、PG合成阻害剤に対する反応の類似性が高かった。この結果のみからIL-1 β とIL-6の相互関係に言及するのは困難であるとしても、それらの関係が相反するとはやや考えにくい。

VEGFは、糖尿病網膜症などの眼内増殖性疾患において増加しており、眼内血管新生に影響を与えると考えられている。一方、元来VEGFはVascular Permeability Factorとして発見されており、血管透過性亢進をきたす、今回の検討では硝子体内注入によるフレア値の上昇はIL-1, IL-6に比して軽度であったが糖尿病の初期からすでに網膜のVEGFが増加していることから、単純糖尿病網膜症患者に見られた軽度の前房フレア値の上昇は、今回実験結果で見られた様に網膜からVEGFによる可能性がある。

b-FGFも糖尿病網膜症などの眼内増殖性疾患の際に眼内で増加しており、そのような症例で前房フレアの上昇に関与している可能性が考えられた。しかし直接硝子体腔内に投与しても前房フレア値に変化は見られなかったため、しかし硝子体腔内に投与しても前房フレア値に変化は見られなかったため、前眼部の血管透過性には直接関わらず増殖性変化を促すのみであると思われた。

以上の如く、硝子体内に注入したサイトカインのうちで、IL-1 β , IL-6, VEGFは直接前房フレア値の上昇を起こし、またIL-1 β , IL-6の作用の主要な部分にアラキドン酸カスケードが関与していることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

前房フレア値の上昇は、虹彩炎などにおける血液房水柵の破綻のみならず増殖糖尿病網膜症などの眼底病変においても認められ、またその際には種々のサイトカインが房水中、あるいは硝子体中に増加する事が報告されている。前述した疾患等において眼底由来のサイトカインが直接的に前房フレア値の上昇、すなわち虹彩、毛様体血管の透過性亢進に関与している可能性がある。また、このような反応はアラキドン酸カスケードを介する事が考えられるが、その詳細は明らかでない。本研究者はサイトカインの虹彩、毛様体血管の透過性亢進に関する影響を明らかにするため、家兎硝子体腔内に種々のサイトカインを注入し、レーザーフレアセルメーターを用いフレア値の経時的变化を見た。またプロスタグランジン (PG) の関与を知るため PG 合成阻害剤の投与による影響もあわせて検討した。

方法

実験1：インターロイキン1- β (IL-1 β), インターロイキン6 (IL-6), 血管内皮増殖因子 (VEGF), 塩基性線維芽細胞増殖因子 (b-FGF) を体重1.5~2.5kgの有色家兎の硝子体腔内に注入、レーザーフレアセルメーターにより前房フレア値の測定を経時的に行った。

実験2：PG合成阻害剤である0.1%ジクロフェナックナトリウム点眼 (DS点) を上記薬物注入1時間、30分前、および投与後1日4回行いつつ実験1と同様の処置を行った眼に対し、経過を観察をした。

結果

1) 1 ng のIL-1 β 注入群では前房フレア値は処置後12時間で600photon-counts/msecの極値に達し、投与後6日目にはほぼ正常に復した。DS点は処置群で前房フレア値の上昇を有意に抑制した。

2) IL-6は100ng以上の投与量を前房フレア値が処置後1~2日目で400photon-counts/msec程度にまで上昇し、以後7日目まで漸減した。DS点は処置後のフレア値の上昇を抑制した。

3) VEGFの投与により前房フレア値の上昇が認められたが、最高でも30photon-counts/msec程度と軽度であった。極値は注入後4時間で得られ、約1日ではほぼ正常に復した。DS点により処置後2~4時間ではやや減少したが、影響は明らかではなかった。

4) b-FGFでは1 μ gの投与量でもフレア値の明らかな上昇はみられなかった。

「結論」

IL-1, IL-6, VEGF, b-FGFなどのサイトカインは眼内での炎症に大きな影響を持つと考えられるがその実態、作用機序は知られていない。本研究はレーザーフレアセルメーターを用い、炎症を虹彩毛様体の血管透過性の程度を表わすフレア値の変化として捉えることにより、硝子体内に注入したサイトカインの前眼部血管透過性への影響を検討したものである。これにより硝子体内に注入したサイトカインのうちで、IL-1 β , IL-6, VEGFは直接前房フレア値の上昇を起こし、IL-1 β , IL-6の作用の主要な部分にアラキドン酸カスケードが関与していることが明らかになった。本研究は眼内での炎症の発現に関与する因子の一部を明らかにしたのみならず、臨床の場における治療法にも直接繋がり、極めて価値の高いものである。よって、本研究者は博士(医学)として学位を得る資格があると認める。