

論文の内容の要旨

氏名：渡 部 昌 久

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ブタ摘出網膜動脈におけるノビレチン血管拡張作用機序の解明

フラボノイドの一種であるノビレチンは、糖尿病モデルマウスにおいて糖尿病心筋障害を抑制すると報告されており、糖尿病合併症予防にも有用性が示されている。一方で糖尿病網膜症に対する予防効果は十分に検討されていない。糖尿病網膜症は慢性的な高血糖による網膜循環障害がきっかけとなって発症する。そこで、網膜循環障害を改善することができれば糖尿病網膜症の進行を抑制することが可能となると考え、本研究では網膜循環改善効果がある薬物としてノビレチンに注目し、ノビレチンの網膜細動脈への影響とその作用機序を検討した。

実験には当日摘出されたブタ眼球を用いて、網膜から網膜動脈第2分枝血管内（90-110 μm 、長さ0.6-1.0m）を鈍的に剥離・摘出し、マイクロピペットの先端に血管の断端を11-0 ナイロンで結紮した。血管内から模擬血漿が漏出しないことを確認後、血管内腔に生理的な血管内圧（55 cmH_2O =40 mmHg ）をかけ、生理的な温度に調節してしばらく待機し、血管の基礎緊張が出たことを確認した。ビデオマイクロスコープにて血管内腔の距離を血管径と定義して、血管を沈めたチャンバー内に薬剤を投与し、投与後の血管径の変化を測定した。基礎緊張時の血管径から薬物投与後に拡張した血管径を測定して変化率（%）として算出した。ノビレチン（10 nM -100 μM ）は網膜細動脈を濃度依存性に拡張させ、反復投与においてもタキフィラキシーを認めなかった。網膜血管内皮剥離後、ノビレチンの細動脈の血管拡張は抑制された。さらに NO 合成酵素阻害剤（L-NAME）と可溶性グアニル酸シクラーゼ阻害剤（ODQ：1H-[1,2,4]Oxadiazolo[4,3-a] quinoxalin-1-one）にて同程度抑制された。非選択的カリウムチャンネル阻害剤（TEA：Triethylamine）にてノビレチンの血管拡張が有意に抑制された。また、L-NAME と TEA との同時投与にてノビレチンの血管拡張作用はほぼ消失した。以上から、ノビレチンはブタ網膜動脈血管においては、血管内皮由来因子である NO と平滑筋の電位依存性カリウムチャンネルを介して網膜細動脈を拡張させることが明らかとなった。