

論文審査の結果の要旨

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レビノチン血管拡張作用機序の解明

審査委員：（主査） 教授 阿部 雅紀

（副査） 教授 中静 裕之 教授 奥村 恭男

教授 石原 寿光

渡部 昌久 氏が提出した学位論文「ブタ摘出網膜動脈におけるレビノチン血管拡張作用機序の解明」につき審査した。

本研究は、フラボノイドの一種であるレビノチンを網膜動脈に投与し、その血管拡張作用の機序を検討したものである。糖尿病網膜症はわが国における成人中途失明の主因であり、その病態解明と発症予防、治療法の確立が急務な病態として知られている。レビノチンは血糖上昇抑制効果や発がん抑制効果、糖尿病モデルマウスでの心筋生涯抑制効果などが報告されており、糖尿病合併症予防に有効であると考えられている。しかし、網膜に対する効果については未解明である。そこで、本研究ではレビノチンの網膜動脈への影響とその作用機序を検討した。

ブタ眼球より網膜動脈を摘出し、模擬血漿中でレビノチンを投与した結果、濃度依存性に血管拡張作用が認められた。網膜動脈の血管内皮を剥離し、同様にレビノチンを投与したが、血管拡張作用は抑制された。レビノチンの血管内皮依存性血管拡張経路を検討するため、NO合成酵素阻害薬の投与を行った。その結果、内皮剥離後の血管において、血管拡張作用は抑制されていた。NO合成酵素阻害薬に加え、血管収縮作用のあるインドメタシンおよびスルファフェナゾールの追加投与を行ったが、血管拡張抑制効果に変化は認められなかった。血管平滑筋のグアニル酸シクラーゼの関与を検討するため、可溶性グアニル酸シクラーゼを投与した結果、血管拡張作用は抑制された。内皮非依存性（平滑筋依存性）の拡張経路を検討するため、非選択的カリウムチャンネル阻害薬を投与したところ、レビノチンの血管拡張作用は抑制された。さらに、NO合成酵素阻害薬と非選択的カリウムチャンネル阻害薬の同時投与によりレビノチンの血管拡張作用は消失を認めた。これらのことから、レビノチンは血管内皮由来因子であるNOと血管平滑筋の電位依存性カリウムチャンネルを介して網膜動脈を拡張させることが明らかとなった。

本研究より、レビノチンの血管拡張作用とその機序が明らかとなった。レビノチンによる網膜循環改善効果により、糖尿病網膜症のみならず、網膜中心動脈閉塞症に対しても効果が期待できる可能性が示唆された。今後、点眼薬や硝子体注射薬として臨床応用が可能となれば、多くの網膜血管疾患患者の治療として貢献できるものと考えられる。学術的および網膜血管疾患の病態解明につながる観点からも臨床的意義は極めて高い。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以上

令和 4年 2月 24日