

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（要約）

日本大学大学院医学研究科博士課程

外科系眼科学専攻

渡部昌久

修了年 2022年

指導教官 長岡 泰司

論文要旨

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。そこで本研究では、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をかけ基礎緊張を確認し、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、薬剤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 μ M) は網膜細動脈を濃度依存性に拡張させ、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。