



Title	実験的眼炎症モデルに関する基礎的研究
Author(s)	山内, 秀泰
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32336">https://hdl.handle.net/11094/32336</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	山内秀泰
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 4510 号
学位授与の日付	昭和 54 年 3 月 6 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	実験的眼炎症モデルに関する基礎的研究
論文審査委員	(主査) 教授 岩田平太郎 (副査) 教授 上原喜八郎 教授 青沼 繁 教授 近藤 雅臣

## 論文内容の要旨

### 緒言

一般に抗炎症薬の薬効を実験的に評価する場合、できるだけ多くの炎症モデルを用いてその総合的な成績から判断すべきであるといわれている。しかし、抗炎症点眼剤に関しては薬効評価の為の眼炎症モデルが少なく、とりわけ虹彩毛様体等のいわゆる uvea (ブドウ膜) といわれる組織を中心に発症する uveitis (ブドウ膜炎) の実験モデルとしては、免疫反応に基づく immunogenic uveitis<sup>1)</sup> や, prostaglandins (PGs) がその発症に関与するといわれる endotoxin-induced uveitis<sup>2)</sup> および paracentesis-induced uveitis<sup>3)</sup> 等が知られているのみである。また、これら既知の眼炎症モデルに関しても、系統的な研究はほとんどなされておらず、その発症機作も未だ充分解明されていない為、抗炎症点眼剤のスクリーニング法における各モデルの位置づけも明らかではない。

本研究では、抗炎症点眼剤のスクリーニング法を確立することを目的に、既知の眼炎症モデルについてその発症機作ならびに抗炎症点眼剤の作用を薬理学的に検討すると共に、点眼剤の眼内移行動態についても検討を加え、これら基礎的な実験成績を基にして新しい眼炎症モデルの作成を試みた。

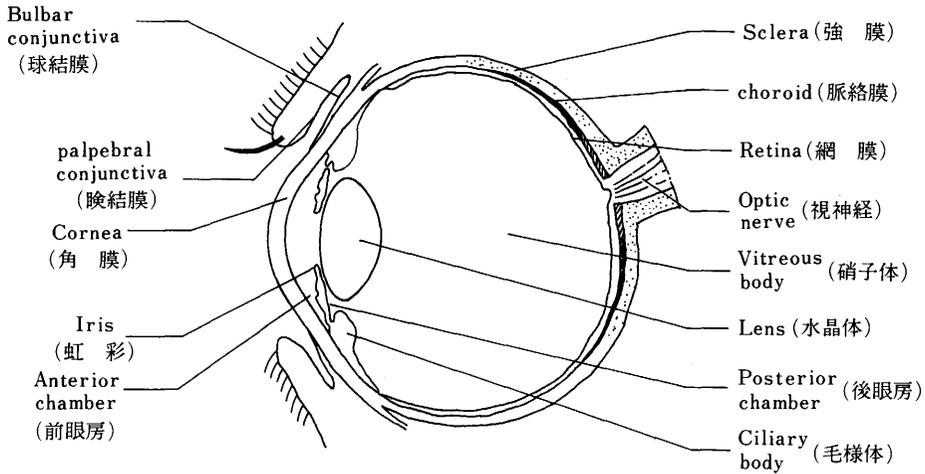
### 本論

#### 第1章 Immunogenic uveitis の発症機作と抗炎症点眼剤の作用

家兔硝子体内に抗原として牛血清アルブミン(BSA)を投与して immunogenic uveitis を惹起させ、本炎症の発症における免疫学的な機作と、抗炎症点眼剤の作用を検討した。

その結果、BSA 投与後約 2 週間前後に発症する immunogenic uveitis の発症時期及び強度は、血清中に抗 BSA 抗体が検出される時期及び抗体価とそれぞれ推計学的に有意の相関関係を有し、本炎

## DIAGRAMMATIC REPRESENTATION OF OCULAR TISSUES



Uvea (ブドウ膜) : Iris, Ciliary body and Choroid

症の発症に血清抗体が密接に関与していることが明らかとなった。

一方、BSA 投与当日より1日2回、1ヶ月間、抗炎症薬を点眼してその作用を検定したところ、ステロイド性抗炎症薬の fluorometholone 及び dexamethasone は本炎症を顕者に抑制すると共に、血清抗体価の抑制、体重増加の抑制、副腎の萎縮、肝臓の肥大等の全身作用を現わした。しかし、非ステロイド性抗炎症薬である indomethacin は、炎症及び血清抗体価のいづれに対しても抑制作用を示さなかった。

本成績より、immunogenic uveitis で抗炎症薬の効果を検定する場合、点眼期間が長期にわたる為、点眼薬の全身作用、特にステロイドの免疫抑制作用の影響を考慮すべきことが明らかになった。

### 第二章 ステロイド点眼剤の眼内移行

前記の如く、ステロイド性抗炎症薬は点眼といえども長期間投与することによって全身作用を現わすことが明らかとなったので、以後の実験では全身作用の影響を除く為、免疫の関与しない急性眼炎症モデルを用いることとしたが、それに先立って点眼回数等の薬物投与条件を決定すると共に、点眼剤の眼内移行動態を明らかにすることを目的に、抗炎症ステロイドである fluorometholone, dexamethasone, prednisolone acetate の眼内移行について家兎を用いて検討した。

その結果、これらステロイドはいづれも類似した眼内移行動態を示し、点眼後の組織濃度は外眼部で比較的高く、また角膜、房水への移行量は点眼液濃度に依存して増加することが明らかとなった。

一方、房水中への移行量は、点眼後次第に増加して45~60分でピークとなった後、指数函数的に減少することから、2時間間隔の点眼で眼内濃度をほぼ一定に保つことができると推定された。

また、これらステロイドは眼内へ移行する際に、角膜で代謝変化を受けることも明らかとなった。

### 第三章 急性眼炎症モデルにおける Prostaglandins(PGs) の意義と抗炎症点眼剤の作用

Endotoxin の硝子体内投与<sup>2)</sup> や paracentesis (前房穿刺)<sup>3)</sup> によって発症する急性眼炎症は、PGs によって mediate されるといわれている<sup>4)</sup>。そこで、これら既知の急性眼炎症モデルに対する抗炎症点眼剤の作用と、その発症における PGs の意義について検討した。

家兎硝子体内に *E. coli* endotoxin の 0.1 $\mu$ g を投与することによって発症する endotoxin-induced uveitis の血管透過性の亢進(房水蛋白濃度の増加)と房水中への白血球の遊走は、ステロイド性抗炎症薬である dexamethasone と、PG 生合成阻害剤である非ステロイド性抗炎症薬の indomethacin によって濃度依存的に抑制されたが、その抑制作用は dexamethasone の方が10倍以上強力であった。

一方、paracentesis-induced uveitis においては、房水中に白血球は検出されず、房水蛋白濃度の増加のみが認められた。この血管透過性の亢進は indomethacin によって濃度依存的に抑制されたが、dexamethasone では抑制されなかった。

また、これら両眼炎症モデルの炎症極期房水中 PGs を bioassay により定量すると、endotoxin-induced uveitis では約20ng/ml, paracentesis induced uveitis では約25ng/ml のPG 様物質が検出された。

他方、PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 等の各種PGs、及びPGE<sub>2</sub>とPGF<sub>2 $\alpha$</sub> の前駆物質である arachidonic acid(AA)の点眼により血管透過性の亢進を伴う uveitis が発症し、AAによる血管透過性の亢進は indomethacin によって抑制されることを認めた。また、*in vitro*における家兎虹彩毛様体の microsome 分画によるPG生合成活性は、indomethacin によって濃度依存的に抑制されるが、dexamethasone では何ら影響を受けないことも認められた。

以上の成績より、PGs が眼炎症惹起作用を有することを明らかにすると共に、endotoxin-induced uveitis 及び paracentesis-induced uveitis の血管透過性亢進にPGs が関与することが示唆された。しかし、前者のモデルでは indomethacin の効果が dexamethasone に比べて極めて弱いことから、PGs以外の mediators の関与も推定された。

### 第四章 新しい眼炎症モデルの作成

新しい眼炎症モデルの確立を目的に、ラット足蹠浮腫の起炎剤として繁用されている carrageenin<sup>5)</sup>、及び adjuvant<sup>6)</sup>の硝子体内投与を試みた。家兎硝子体内にこれら起炎剤を投与すると uveitis が発症したが、炎症の強度、発症率、再現性等の点で adjuvant の方が優れていたため、adjuvant-induced uveitis について抗炎症薬の作用と発症機作を検討した。

Adjuvant-induced uveitis は二相性の経過を示したが、抗炎症薬の効果は起炎剤投与24時間後にピークとなる1次炎症で検定した。その結果、各種ステロイド性及び非ステロイド性抗炎症薬は本モデルの炎症反応を抑制したが、非ステロイド性抗炎症薬の効果は白血球の遊走に対して特異的であった。

また、1次炎症ピーク時の房水中PG 様物質の量は、既知の急性眼炎症モデルの約1/20(1.3ng/ml)と極めて少なく、本炎症反応の血管透過性の亢進が非ステロイド性抗炎症薬で抑制されないこと

と併せて, adjuvant-induced uveitis の血管透過性の亢進は PGs によって mediate されないことが示唆された。

一方, 虹彩毛様体の acid phosphatase 及び  $\beta$ -glucuronidase 活性は uveitis の推移と平行し, 房水蛋白濃度と推計学的に有意の相関関係を示した。しかし, これら lysosome 酵素活性と房水白血球数との間には一定の関係を認めなかった。また dexamethasone は本モデルの血管透過性の亢進と白血球の遊走を抑制すると共に, 虹彩毛様体の lysosome 酵素活性の上昇をも抑制したが, indomethacin は白血球の遊走のみを抑制し, 血管透過性の亢進と lysosome 酵素活性の上昇に対しては抑制効果を示さなかった。

以上の成績より, adjuvant-induced uveitis の血管透過性の亢進には lysosome 酵素が関与すること, 及び白血球の遊走は血管透過性の亢進とは異なった機作に基づくものであることが示唆された。

### 結 論

1. Immunogenic uveitis の発症には血清抗体が密接に関与すること, 及びステロイド性抗炎症薬は点眼によって全身的な免疫抑制効果を現わすことが明らかとなった。
- 2) ステロイド性抗炎症薬は点眼によって, 外眼部及び前眼部へ比較的良好に移行すること, 組織への移行量は点眼液濃度に依存すること, 及び眼内移行に際して角膜で代謝変化を受けることが明らかとなった。
3. 既知の急性眼炎症モデルである endotoxin-induced uveitis と paracentesis induced uveitis の血管透過性の亢進が PGs によって mediate されることが確認された。
- 4) 各種 PGs 及び AA に眼炎症惹起作用があること, 及び in vitro における虹彩毛様体の PG 生合成活性が indomethacin によって特異的に抑制されることが明らかとなった。
5. 新しい眼炎症モデルである adjuvant-induced uveitis を確立し, 本モデルが抗炎症点眼剤のスクリーニングに応用できることを明らかにした。
6. Adjuvant-induced uveitis の血管透過性の亢進には PGs は関与せず, lysosome 酵素が関与することが明らかとなった。

### 参考文献

- 1) Baldwin, H. A. and Borgmann, A. R., Proc. Soc. exp. Biol. Med., **133**, 1326 (1970)
- 2) Miller, J. D., Eakins, K. E. and Atwal, M., Invest. Ophthalmol., **12**, 939 (1973)
- 3) Williams, T. J. and Morley, J. Nature, **246**, 217 (1973)
- 4) Bhattacharjee, P., Brit. J. Pharmacol., **54**, 489 (1975)
- 5) Winter, C. A., Risley, E. A. and Nuss, G. W., Proc. Soc. exp. Biol. Med., **111**, 544 (1962)
- 6) Newbould, B. B., Brit. J. Pharmacol., **21**, 127 (1963)

## 論文の審査結果の要旨

本論文は眼炎症疾患に用いられる薬物のスクリーニング法について検討し、その発症機作と抗炎症点眼剤の作用を明確にしさらに新しい眼炎症モデルの作成に成功した過程について述べているもので、薬学博士の称号を授与するに値するものである。