

Title	眼房水産生と炭酸脱水酵素に関する薬理学的研究
Author(s)	岸田, 健一
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35720
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【7】

氏名・(本籍)	きし 岸	だ 田	けん 健	いち 一
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	7514	号	
学位授与の日付	昭和62年1月9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	眼房水産生と炭酸脱水酵素に関する薬理学的研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授 岩田平太郎			
	(副査)			
	教授	近藤 雅臣	教授	三浦 喜温
			教授	佐々木喜男

論文内容の要旨

[序 論]

炭酸脱水酵素阻害薬は緑内障の治療に眼房水産生抑制薬として約30年間用いられている。その作用機序は、毛様体上皮中の炭酸脱水酵素の阻害にあるとされているが、炭酸脱水酵素がどのようにして眼房水の産生に関わっているかについてはまだ十分に説明されていない。著者はこの点を明らかにするために、摘出した毛様体を用いてイオンの経上皮輸送を検討し、次いでin vivoでの薬理実験を行った。なお、実験材料には一部を除いてウサギを用いた。

[第1章 摘出毛様体の電気的性質]

ウサギ毛様体を摘出し、Ussingのチャンパーに固定して電気的パラメーターを指標としてイオン輸送を調べた。

その結果、次のことが分かった。

1. 摘出した毛様体の経上皮電位の値や極性は、培養液中の重炭酸イオン、塩素イオン、ナトリウムイオンの濃度に依存した。いずれかのイオンが欠けても、経上皮電位は後房側が血管側に対し正になったが、存在すると(正常の場合)負であった。ナトリウムイオンは負の電位を増強した。
2. 算出した電気抵抗の値から、毛様体はleakyな上皮と考えられる。
3. ウアバインは 10^{-5} Mで後房側から作用させると短絡電流を増大させた。 10^{-3} Mでは過渡的に増大させた後減少させた。血管側から作用させると、いずれの場合も減少させた。
4. フロセミドは、後房側から作用させても、血管側から作用させても、短絡電流を低下させたが、後房側からの方が作用は強かった。

[第2章 毛様体でのイオン輸送]

摘出毛様体を用いて、血管側から後房側およびその逆方向へのナトリウムイオンと塩素イオンの流束を測定し、それらに対する輸送阻害薬の影響についても調べた。重炭酸イオンは炭酸ガスと平衡関係にあり正確な測定ができないので状況証拠によってその輸送を考察した。さらに、bicarbonate-ATPaseの細胞内局在性についても調べた。

その結果、次のことが分かった。

1. 通常の条件下では、ナトリウムイオンの正味流束は検出できず、塩素イオンの後房側への正味流束が検出できた。しかし、この塩素イオンの正味流束は短絡電流に一致しなかった。塩素イオンの正味流束は培養液中の重炭酸イオン濃度を下げると消失した。塩素イオンと重炭酸イオンとの交換輸送系の存在が示唆された。
2. 10^{-5} Mのウアバインは、ナトリウムイオンの単方向流束に対して影響を与えなかった。従って、ナトリウムイオンの経上皮輸送は受動的なものと考えられる。
3. 10^{-4} Mのフロセミドは、塩素イオンの単方向流束に影響を与えなかった。フロセミドは炭酸脱水酵素の阻害作用もあるので、フロセミドは、むしろ炭酸脱水酵素を阻害していると考えられる。負の経上皮電位は重炭酸イオンの輸送によって形成されたと考えられる。
4. Bicarbonate-ATPaseはミトコンドリア分画にあった。従って、重炭酸イオンが直接ATPを消費して輸送されるとは考えがたい。負の経上皮電位がナトリウムイオンの存在によって増強されることとあわせ考えると重炭酸イオンはNa, K-ATPaseによって作られたナトリウムイオンの電気化学ポテンシャルによる二次的能動輸送によって行われていることが示唆される。

[第3章 炭酸脱水酵素と眼房水産生]

アセタゾラミドおよびその誘導体4化合物の、炭酸脱水酵素阻害作用、摘出毛様体経上皮電位低下作用、眼圧降下作用を調べた。

その結果、次のことが分かった。

1. 5つの阻害薬は、血管側から作用させても後房側から作用させても同様に負の経上皮電位を低下させた。経上皮電位低下作用と炭酸脱水酵素アイソザイムIIに対する阻害作用とは有意に相関した。同様の相関関係は眼圧降下作用と酵素阻害作用との間にもみられた。経上皮電位はイオン輸送を反映しているので、眼房水産生は、毛様体でのイオン輸送によって産生されることが考えられる。
2. 炭酸脱水酵素阻害薬は、摘出毛様体の負の経上皮電位を40%以上下げなかった。また、50%阻害濃度が $0.3 \mu\text{M}$ 以上の弱い炭酸脱水酵素阻害薬は経上皮電位に影響を与えなかった。眼圧降下作用に対しても全く同じであった。
3. 炭酸脱水酵素阻害薬は細胞内の標的に働いて重炭酸イオンの産生を迎えるものと考えられる。

[結 論]

本研究において著者は、眼房水産生における炭酸脱水酵素の役割を知るためにウサギ毛様体におけるイオン輸送のメカニズムを主として電気生理学的方法で攻めた。さらに、その結果をin vivoでの薬理実験と比較して、以下の結論を得た。

1. 摘出したウサギ毛様体の経上皮電位は重炭酸イオンの輸送によって形成されると考えられる。炭酸脱水酵素は、炭酸ガスを水和し重炭酸イオンを産生する。この産生された重炭酸イオンの細胞間隙への輸送によって、血液中の水および小型イオンが閉鎖堤を通過して後房側へ移動すると考えられる。正常眼では、このメカニズムで眼房水の30-40%が産生されていると考えられる。この外に、塩素イオンの後房側への正味経上皮輸送が認められた。塩素イオンの眼房水産生への関与の可能性を示した。ナトリウムイオンは、重炭酸イオンの輸送へのエネルギー供与体として働いているものと考えられる。
2. 炭酸脱水酵素阻害薬は、細胞内の炭酸脱水酵素を阻害し、細胞内の重炭酸イオンの濃度を下げ、重炭酸輸送系への基質供給を制限することにより、眼房水の産生を抑制するものと考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究は、眼房水産生における各種イオンと炭酸脱水酵素の役割について研究し、緑内障治療薬としての同酵素阻害薬の作用機序を明らかにしたもので、薬学博士の称号を授与するにふさわしいものである。