



Title	ウサギ眼におけるフェノバルビタール誘導性チトクロームP-450の免疫組織学的検討
Author(s)	松本, 和郎
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36512">https://hdl.handle.net/11094/36512</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">大阪大学の博士論文について</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)	まつ 松	もと 本	かず 和	ろう 郎
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8 2 5 3	号	
学位授与の日付	昭和 63 年 5 月 23 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	ウサギ眼におけるフェノバルビタール誘導性チトクローム P-450 の免疫組織学的検討			
論文審査委員	(主査)			
	教授	真鍋	禮三	
	(副査)			
	教授	岡本	光弘	教授 谷口 直之

## 論文内容の要旨

### 〔目 的〕

チトクローム P-450 の特徴の一つは、薬物の投与により薬物に特異的なチトクローム P-450 が誘導されることである。チトクローム P-450 は薬物代謝の第一相を担い、薬物の作用、副作用、無効化に深く関わっていると思われ、薬理効果、毒性発現を考えるうえで重要と考える。眼では、生化学的にウシの網膜色素上皮細胞、角膜上皮更に、著者らによりウシ毛様体での存在が知られている。眼圧降下薬である  $\beta$ -遮断剤は酸化反応によって代謝され、また心筋への選択性の高い  $\beta$ -遮断剤プラクトロールの内服により眼・皮膚・粘膜症候群が発症することが知られている。そこで著者は、眼組織においてフェノバルビタールによるチトクローム P-450 の誘導の程度とその局在を蛍光抗体法をもちいて検討した。

### 〔方 法〕

#### 1) ウサギにおけるチトクローム P-450 の誘導

体重約 3 kg の白色ウサギに 80mg/kg のフェノバルビタールを 4 日間の腹腔内投与し、最終の投与後一日間絶食した。翌日、3% パラフォルムアルデヒドにて頸動脈より灌流後に、眼球摘出した。長期投与例として 8~16 日間腹腔内投与を行った。ただし、長期投与例では、ウサギのその日の状況によりフェノバルビタールの投与の休止、減量、さらには輸液、ぶどう糖の投与を行った。眼球摘出後、3% パラフォルムアルデヒドで 30 分間固定し、1 眼は液体窒素にて凍結し、 $-60^{\circ}\text{C}$  にて保存し、蛍光抗体法による検索に供した。1 眼は更に中性ホルマリンにて固定後、パラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色による光学顕微鏡による組織学的検討に供した。

#### 2) 蛍光抗体間接法による観察

凍結薄切々片を作成後、抗ウサギ・フェノバルビタール誘導性チトクロームP-450モルモット血清で1夜、室温にて処理し、磷酸緩衝液にて洗浄後、FITC標識抗モルモットIgGヒツジ血清にて、37℃で2時間反応させた。磷酸緩衝液で洗浄後、落射式蛍光顕微鏡で観察した。対照として、正常ウサギ（無処置ウサギ）の眼球、及び一次血清の代わりに正常モルモット血清または磷酸緩衝液を使用した。

#### 〔成績〕

1) 角膜上皮、結膜上皮、毛様体上皮において、4日間のフェノバルビタール投与による、チトクロームP-450の誘導を証明した。

2) 長期間のフェノバルビタールの投与により毛様体上皮の変性が見られたが、その他の組織には変化は見られなかった。毛様体上皮に変性が見られる例では毛様体にチトクロームP-450の誘導は証明されず、水晶体上皮にチトクロームP-450の誘導が証明された。

3) 結膜上皮、角膜上皮では、短期・長期投与の全例においてチトクロームP-450の誘導が証明されたが組織変化は見られなかった。

#### 〔総括〕

眼組織の毛様体上皮、角膜上皮、結膜上皮、水晶体においても、フェノバルビタールによりチトクロームP-450が誘導されることを証明した。毛様体と眼房水との間の物質代謝、とくに眼房水により維持されている水晶体に及ぼす影響を考えると、毛様体上皮にチトクロームP-450が誘導されることは興味深い。更に、長期投与により恐らく中間代謝物によると思われる毛様体上皮の変性が観察されるようになる。その結果、毛様体上皮に存在する血液・房水柵が破綻し、フェノバルビタールが眼房水中に流出し、水晶体上皮に直接到達し、水晶体上皮において、チトクロームP-450が誘導されるようになると考えられる。このことから推論すると毛様体上皮は眼組織（水晶体）の恒常性維持に重要な役目を果たしているものと思われる。毛様体上皮に比較して、結膜上皮、角膜上皮では長期投与による変性もなく、終始チトクロームP-450の誘導が見られたのは、毛様体に比較してチトクロームP-450の誘導が弱く、上皮細胞障害が少なくまた再生能が高いためではないかと思われる。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は薬物代謝の第一段階を掌るチトクロームP-450（以下、P-450と略する。）について、眼球組織での検討を加えたものである。P-450により mediate される Arylhydrocarbon hydroxylase 活性が、眼組織において高いことは知られていたが、P-450の存在は眼球組織が小さいために未だ確認出来ていなかった。

著者は先ず分光学的にP-450の存在をウシ毛様体に証明した。次いで、ウサギにフェノバルビタールを投与するとP-450が眼組織にも誘導され、その局在が角膜・結膜・毛様体上皮にあることを示した。毛様体上皮障害の出現後、水晶体上皮にP-450が誘導されることを明らかにした。毛様体上皮は、水晶体等の眼内透明組織を栄養する眼房水を産生する部位であり、それが障害後に水晶体上皮にP-

450が誘導されることから、毛様体が血液由来の薬物を除去し、組織の恒常性維持に重要な役割を果たしている組織であることを示している。このことは薬物による実験的白内障発症や、緑内障に対する $\beta$ -遮断剤の無効化を考える時に極めて興味あることで、学位に値するものである。