

Title	イオノフォアを用いた実験的白内障に関する研究
Author(s)	堀内, 正人
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36829">https://hdl.handle.net/11094/36829</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。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 【1】

氏名・(本籍)	ほり 堀	うち 内	まさ 正	と 人
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	8716	号	
学位授与の日付	平成元年4月12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	イオノフォアを用いた実験的白内障に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	岩田平太郎		
	(副査)			
	教授	西原	力	教授
				三村
				務
				教授
				三浦
				喜温

## 論文内容の要旨

ヒト白内障水晶体や各種実験的白内障水晶体では、混濁の発現とともに  $K^+$  含量の低下、 $Na^+$  含量の増加が観察されている。しかし、これら一価カチオン組成の変動と水晶体混濁化との因果関係については不明点が多い。

そこで、 $K^+$ 、 $Na^+$  および  $Ca^{2+}$  に選択的に働く各種イオノフォアを水晶体に適用して、水晶体の一価カチオン組成の変動と混濁化の関係ならびにこれらの発現機構を検討した。

まず、ラット水晶体の一価カチオン組成の変動および混濁化作用の有無を指標に、in vitro で各種イオノフォアの作用強度を比較した。Medium 中濃度  $10^{-6}$  M, incubation 時間 4 時間で比較すると、混濁化作用は一価カチオンに選択性のあるカルボン酸型イオノフォアの nigericin が最も強く、ついで nigericin と同じカルボン酸型イオノフォアに属する monensin も水晶体を混濁化した。Neutral イオノフォアである valinomycin では、これらより混濁化作用が弱く、また  $Ca^{2+}$  イオノフォアである X537 A や A23187 では混濁化を認めなかった。 $Na^+$ 、 $K^+$ -ATPase 阻害剤である ouabain では medium 中濃度を  $10^{-3}$  M としても混濁化を生じなかった。

Nigericin は、他の既知白内障惹起化合物と比べても極めて強力な白内障惹起化合物であり、medium 中濃度  $10^{-7}$  M でマウス、ラット、ウサギ水晶体を混濁化した。Nigericin による混濁化は、水晶体の一価カチオン組成の変動を伴い、その作用は、非可逆的で、含水率や GSH 含量には影響しなかった。また、incubation medium 中の一価カチオン構成によってその作用が影響を受けたが、 $Na^+$ 、 $K^+$ -ATPase の酵素活性には無影響であった。

さらに、作用部位の面から nigericin の作用を各種白内障惹起化合物の場合と比較した。まず、水晶

体の前面部と後面部の各表面を異なった medium に接触させて水晶体を incubate する装置を工夫した。ついで、この装置を用いてラット水晶体の前面部側あるいは後面部側から各種白内障惹起化合物を適用して、水晶体全体の一価カチオン組成におよぼす影響を比較した。その結果、各種白内障惹起物質による一価カチオン組成の変動作用には、水晶体の構造特性が関与することが判明し、例えば ouabain では後面部側からよりも上皮細胞層のある前面部側から作用させた方が変動が大きかった。Nigericin ではいずれの側から作用させても同程度の一価カチオン組成の変動を生じた。

次に、混濁部位における各種イオンの変動を検討した。ウサギ水晶体による検討では、Nigericin による混濁化は、時間経過とともに水晶体赤道部から前面部、後面部へと進展し、ついには水晶体全体が混濁化した。これらの変化にもかかわらず、混濁部位は水晶体カプセル直下に局限しており、内部の皮質、核部はなお透明性が維持されていた。水晶体各部を分画して各分画の一価カチオン組成を測定すると、対照の透明水晶体では、いずれの部位も  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  比は 0.13 以下であったのに対し、nigericin 処理水晶体では混濁強度の強い赤道部、前面部および後面部で著明に変動し 1.0 以上となった。しかし、透明であった水晶体皮質や核部でも  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  比の変動が認められたことから、一価カチオンの変動は、混濁の引金とはなるものの直接的な要因とはならないことが推察された。さらに、各部位の  $\text{Ca}^{2+}$  含量を測定したところ、混濁部位と一致して著しい  $\text{Ca}^{2+}$  含量の増加が認められた。一価カチオンに選択的なイオノフォアである nigericin による混濁化と、この部位での  $\text{Ca}^{2+}$  の増加は、nigericin をウサギ前房内あるいは硝子体内に投与した *in vivo* での実験でも観察され、混濁そのものは一価カチオン組成の変動よりもむしろ二価カチオンである  $\text{Ca}^{2+}$  の増加と相関があった。

さらに、 $\text{Rb}^+$  の取込み量を指標として、一価カチオンの能動輸送能におよぼす nigericin の影響を混濁初期時と混濁進行時で検討した。Nigericin は、混濁初期時では  $\text{Rb}^+$  の取込み量に影響をおよぼさなかったが、混濁進行時では  $\text{Rb}^+$  の取込み量が低下し、この時の水晶体の ATP 含量、乳酸産生能も低下していた。このことから、混濁進行時ではエネルギー代謝の障害もイオン組成の変動や混濁化を促進することが推察された。

以上の結果から、nigericin による水晶体混濁化機構を以下のごとく推定した。すなわち、正常水晶体では主として上皮細胞にあるイオンポンプにより高  $\text{K}^+$ 、低  $\text{Na}^+$ 、低  $\text{Ca}^{2+}$  のイオン組成の維持が行なわれて透明性が維持されている。Nigericin などの一価カチオン型イオノフォアが作用すると、水晶体全表面の細胞膜に取込まれて表面部位から一価カチオン組成が変動する。一価カチオン組成の変動の大きい表面部位では膜の不整化や  $\text{Ca}^{2+}$  の流入を生じて水晶体の混濁化を起こす。高度なイオン組成の変動は、一方ではエネルギー代謝の障害も起こす結果、イオンポンプ機能も障害を受けて混濁化が促進される。

ヒト白内障水晶体では、一価カチオンの変動とともに  $\text{Ca}^{2+}$  が増加するとの報告も多い。今回のイオノフォアを用いた検討により、水晶体一価カチオン組成の変動はそのまま水晶体混濁化の trigger となり得ること、この変動は  $\text{Ca}^{2+}$  の流入やエネルギー代謝障害につながることを、混濁自体は一価カチオン組成の変動よりも  $\text{Ca}^{2+}$  含量と相関することが明らかになった。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は水晶体における一価カチオン組成の変動と水晶体混濁化との因果関係についてイオノフォアを用いた実験的白内障を用い研究したもので、薬学博士の称号を与えるにふさわしいものである。