

【19】

氏 名	おし だ えい き 忍 田 栄 紀
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第728号
学位授与の日付	平成26年8月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	緑内障と白内障における房水中フリーラジカルの検討 －糖尿病および血管新生緑内障の有無での差違－
論文審査委員	(主査) 教授 妹 尾 正 (副査) 教授 犬 飼 敏 彦 教授 春 木 宏 介

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

フリーラジカルは、反応性が高く不安定な物質である。生体においては、過酸化反応による組織障害など種々の病態に関係し、白内障や糖尿病網膜症などでも酸化ストレスの関与が報告されており、緑内障でも過酸化反応の関与が推察されている。

【目 的】

フリーラジカルを測定して緑内障と白内障で比較した報告はないため、緑内障群と白内障群の房水中フリーラジカルをelectron spin resonance (ESR) で測定し、その種類と検出率の違いから緑内障・白内障におけるフリーラジカルの関与を比較検討した。

また、緑内障群、白内障群の中で、さらに糖尿病 (diabetes mellitus : DM) の有無、血管新生緑内障 (neovascular glaucoma : NVG) の有無で細分化し、各々比較した。

【対象と方法】

対象は、獨協医科大学越谷病院眼科にて線維柱帯切除術、白内障手術を施行した症例で、緑内障44眼 (DM21眼、非DM23眼)、白内障15眼 (DM5眼、非DM10眼)、計59眼である。手術時平均年齢は 65.7 ± 10.6 歳 (平均値 \pm 標準偏差) であった。緑内障をNVGの有無で分類するとNVG13眼 (DM7眼、非DM6眼)、非NVG31眼 (DM14眼、非DM17眼) となる。インフォームド・コンセントを取得した上で手術時に房水を採取し、後日ESRのスピントラッピング法でフリーラジカルを測定した。ラジカ

ル種の特定のためにスーパーオキシドディスムターゼ (superoxide dismutase : SOD) を用い分析した。

【結 果】

今回房水から検出されたフリーラジカルはアスコルビン酸フリーラジカル (ascorbate-free radical : AFR)・微量スーパーオキシド (superoxide : SO) を含むAFR (このフリーラジカルをAFR+とした)・微量AFRを含むSO (このフリーラジカルをSO+とした) の3種類であった。

緑内障、白内障、DMの有無、さらに緑内障の中ではNVGの有無で症例を分け、3種類のフリーラジカルの種類毎検出率をカイ二乗検定で比較した。また、群間の年齢はMann-WhitneyのU検定で比較した。

1. 緑内障群と白内障群での房水中フリーラジカルの種類毎検出率の比較

緑内障群44眼 (64.0±10.8歳) ではAFRが34%、AFR+が25%、SO+が41%で検出され、白内障群15眼 (70.8±8.2歳) ではAFRが67%、AFR+が33%で検出され、SO+は検出されなかった。緑内障群と白内障群での比較で3種類のフリーラジカルの検出率に有意差があった (p<0.01)。年齢も両群で有意差があり、緑内障の方が低値だった (p<0.01)。

2. 緑内障と白内障におけるDM群と非DM群での房水中フリーラジカルの種類毎検出率の比較

緑内障におけるDM群21眼 (66.3±7.2歳) ではAFRが10%、AFR+が33%、SO+が57%で検出され、非DM群23眼 (61.9±13.1歳) ではAFRが57%、AFR+が17%、SO+が26%で検出された。緑内障におけるDM群と非DM群での比較で3種類のフリーラジカルの検出率に有意差があり (p<0.01)、年齢は両群で有意差がなかった。

白内障におけるDM群5眼 (70.4±13.0歳) ではAFRが20%、AFR+が80%で検出され、SO+は検出されなかった。非DM群10眼 (71.0±5.5歳) ではAFRが90%、AFR+が10%で検出され、SO+は検出されなかった。白内障におけるDM群と非DM群での比較で3種類のフリーラジカルの検出率に有意差があり (p<0.05)、年齢は両群で有意差がなかった。

3. NVG群と非NVG群での房水中フリーラジカルの種類毎検出率の比較

NVG群13眼 (66.4±9.8歳) で検出されたのは全例SO+であった。非NVG群31眼 (63.0±11.2歳) ではAFRが48%、AFR+が36%、SO+が16%で検出され、NVG群と非NVG群での比較で3種類のフリーラジカルの検出率に有意差があり (p<0.0001)、年齢は両群で有意差がなかった。

4. NVGと非NVGにおけるDM群と非DM群での房水中フリーラジカルの種類毎検出率の比較

NVGにおけるDM群7眼 (65.6±10.6歳)、非DM群6眼 (67.3±9.8歳) とともに検出されたのは全例SO+であった。NVGにおけるDM群と非DM群での比較で3種類のフリーラジカルの検出率に有意差はなく、年齢も両群で有意差がなかった。

非NVGにおけるDM群14眼 (66.6±5.3歳) ではAFRが14%、AFR+が50%、SO+が36%で検出された。非DM群17眼 (60.0±13.9歳) ではAFRが76%、AFR+が24%で検出され、SO+は検出されなかった。非NVGにおけるDM群と非DM群での比較で3種類のフリーラジカルの検出率に有意差があり (p<0.01)、年齢は両群で有意差がなかった。

【考 察】

結果1から緑内障の方が白内障より房水中のSOが発生し易いことが示された。また、結果2から緑内障および白内障の両症例とも、DMの方が非DMより房水中のSOが発生し易いことが示された。さらに、結果3からNVGの方が非NVGより房水中のSOが発生し易いことが示された。また、結果4からNVGにおいてはDM群・非DM群ともに全例で検出されたフリーラジカルはSO+であったことから、房水中のSOと血管新生との強い関連が示唆された。そして、NVGの房水において、DMの既往がなくても眼虚血がSOの発生に起因し、NVGの発症要因となっている可能性が高いことが明らかとなった。そして、非NVGにおいても、DMの方が非DMより房水中のSOが発生し易いことが示された。さらに、非NVGにおいて、非DM群ではSO+が全く検出されなかったのに対して、DM群ではSO+が5例検出され、SOの発生にはDMが影響していると考えられ、この5例はNVG発症の前段階である可能性も考えられた。フリーラジカルの消去能を高め、抗酸化力を増強することはNVG発症予防の一つとして検討する価値があると推察した。

【結 論】

房水中のSOは白内障より緑内障で発生し易く、緑内障・白内障とも非DMよりDMで発生し易かった。また、NVGでSOと血管新生の強い関連が示唆された。本研究は多症例を詳細に分類し解析を行ったが、群間で年齢差を認めたものもあったことから、症例数を増やし、群間の年齢差を無くしての比較も必要であると考えている。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

フリーラジカルは反応性が高く、生体において種々の病態に関係している。申請論文では、緑内障44眼と白内障15眼の房水中フリーラジカルをelectron spin resonance (ESR) で測定し、その種類と検出率の違いから緑内障、白内障におけるフリーラジカルの関与を比較検討している。さらに糖尿病(diabetes mellitus : DM)の有無、血管新生緑内障(neovascular glaucoma : NVG)の有無で細分化し、各々比較している。結果、1) 緑内障の方が白内障より房水中のスーパーオキシド(superoxide : SO)が発生し易いこと、2) 緑内障および白内障の両症例ともDMの方が非DMより房水中のSOが発生し易いこと、3) NVGの方が非NVGより房水中のSOが発生し易いこと、4) NVGではDMの有無に関わらず房水中のSOが発生し易いこと、5) 非NVGにおいてもDMの方が非DMより房水中のSOが発生し易いことを明らかにした。これらの結果から、緑内障の方が白内障より過酸化反応が進行している可能性が高く、SOの発生にはDMの影響も考えられ、NVGではSOと血管新生の強い関連が示唆されたと結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、多症例の房水中フリーラジカルをESRで直接測定し、その種類、検出率の違いから、緑内障、白内障におけるフリーラジカルの関与を比較検討している。緑内障群と白内障群の比較だけでなく、フリーラジカルの発生し易いDM、NVGの合併の有無でサブグループ解析も行っている。

る。統計解析も適切であり、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

原発開放隅角緑内障では白内障に比べ房水中の抗酸化物質が低下している報告があり、緑内障での過酸化反応の関与が推察されていた。しかし、フリーラジカル自体を測定して緑内障と白内障で比較した報告はなかった。申請論文では豊富な症例数の房水中フリーラジカルをESRで直接測定し、緑内障と白内障で初めて比較している。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、緑内障、白内障の多症例を詳細に分類し、確立された実験手法と統計解析を用いて、緑内障、白内障におけるフリーラジカルの関与を様々な角度から比較検討している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、緑内障、白内障におけるフリーラジカルの関与を比較検討し、その結果緑内障の方が白内障より房水中のSOが発生し易いこと、緑内障および白内障の両症例ともDMの方が非DMより房水中のSOが発生し易いこと、NVGでSOと血管新生の強い関連が考えられることを明らかにしている。これらは疾患の発症機序の解明や抗酸化による新たな治療に対する今後の研究の進歩にも大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床眼科学やフリーラジカルの理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の学会誌に掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

日本眼科学会雑誌

118 : 759-767, 2014