

マウス眼虚血誘発網膜障害に対するカリジノゲナーゼの神経保護作用

○中村 ^{なかむら}信介^{しんすけ}¹⁾、石塚 文也¹⁾、荻島 ひろみ¹⁾、鶴間 一寛¹⁾、嶋澤 雅光¹⁾、原 英彰¹⁾

¹⁾ 岐阜薬科大学 薬効解析学

【目的】頸動脈分枝から網膜へ至るまでの血管系のいずれかの閉塞または狭窄は眼球への血流不全を引き起し、視力障害を惹起する。一過性黒内障を含むこれら血流不全による眼虚血疾患は慢性化すると失明に至る。カリジノゲナーゼは末梢循環の改善及び網脈絡膜の循環改善等に用いられる循環障害改善薬である。今回、当研究室において新たに確立したマウス眼虚血モデルを用いて、網膜神経細胞障害に及ぼすカリジノゲナーゼの影響について検討した。

【方法】 ddY 雄性マウスを用い、イソフルラン吸入麻酔下にて左外頸動脈および左翼口蓋動脈を結紮した。虚血開始から 5 時間後に翼口蓋動脈を再開通させた。カリジノゲナーゼは結紮直後、再開通 2 時間後、1 日後および 2 日後に 1 日 2 回、12 時間毎に静脈内投与した。5 日後に、網膜電位図を用いて視機能評価およびヘマトキシリン・エオジン染色による組織障害の評価を行った。また、FITC-dextran (20 mg/ml) に Hoechst 33342 (100 µg/ml) を 0.5 mL 静脈内投与し、眼虚血誘発網膜血管透過性に対するカリジノゲナーゼの作用を検討した。さらに、カリジノゲナーゼの神経保護作用に対する作用機序の解明のために、eNOS および NF-κB のリン酸化に対する作用について検討した。

【結果】カリジノゲナーゼはマウス眼虚血モデルに対して、網膜神経節細胞死を抑制し、a 波、b 波および OP 波における視機能の低下を回復させた。カリジノゲナーゼは眼虚血誘発網膜血管透過性の上昇に対して抑制作用を示した。さらに、カリジノゲナーゼは眼虚血によって上昇した eNOS のリン酸化をさらに増大させ、NF-κB のリン酸化を著明に減少させた。

【考察】カリジノゲナーゼは眼虚血による網膜障害に対して抑制作用を有し、その作用機序の一部に eNOS のリン酸化上昇および NF-κB のリン酸化抑制作用の関与が示唆された。以上、カリジノゲナーゼは一過性黒内障を含む血流不全による眼虚血疾患に対して有用である可能性が示唆された。