

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
平尾 真実	主査 教授 池田 恒彦 副査 教授 黒岩 敏彦 副査 教授 窪田 隆裕 副査 教授 林 秀行 副査 教授 北浦 泰
主論文題名  <b>Effects of adenosine on optic nerve head circulation in rabbits</b> (アデノシンの家兎視神経乳頭組織血流に対する作用)	
学位論文内容の要旨	
<p>《緒言》</p> <p>アデノシン(adenosine)は、高エネルギーリン酸化合物であるアデノシン三リン酸(ATP)の代謝過程で生じるプリンヌクレオシドで、中枢神経系において神経伝達や血流制御などの重要な機能を果たしている。アデノシンは網膜内においても細胞間連絡の重要な mediator として機能していると考えられ、網膜には主要なアデノシンの受容体である A<sub>1</sub> および A<sub>2a</sub> 受容体の存在が知られている。</p> <p>アデノシンは心臓、骨格筋、脳など様々な組織で血管拡張作用があることが知られている。我々はアデノシンの視神経乳頭循環への作用と受容体の関与について研究した。</p> <p>《材料と方法》</p> <p>実験動物には白色家兎(2.6~2.8 kg)を用い、視神経乳頭組織血流量はレーザースペックル法を使用して非侵襲的に測定した。具体的には家兎眼を 0.4%トロピカミドで散瞳し、視神経乳頭上で選択した同一部位の血流量を測定することで経時的にアデノシンの効果を評価した。同時に、眼圧、全身血圧と心拍数を測定した。</p> <p>視神経乳頭組織血流量の変化とアデノシンの用量依存性を確認するために、毛様体扁平部から硝子体に 0.1、1.0、10.0 nmol の各用量のアデノシンを注射し、投与 120 分後まで 15 分毎に血流量を測定した。また静脈内投与の効果を見るために、脈絡膜血流量を増加させるのに十分な量とされている 0.2 および 0.6 mg/kg・min のアデノシンを 60 分間にわたり持続的に静脈内注射し、硝子体投与と同様に 15 分毎に 120 分後まで測定した。</p> <p>さらに受容体の関与について検討するため、A<sub>1</sub> および A<sub>2a</sub> 受容体に特異的な賦活剤と阻害剤を用いた。またアデノシンの作用機序として、ATP 依存性Kチャンネル(K<sub>ATP</sub> チャンネル)およびアデニール酸シクラーゼの関与につき検討した。</p> <p>《結果》</p> <p>硝子体投与されたアデノシンは視神経乳頭の血管を拡張させ、用量依存的に投与後 120 分にわたり視神経乳頭組織血流量を増加させた。眼圧には有意な変化はみられなかった。一方、アデノシン静脈内投与では視神経組織血流量はむしろ減少した。</p>	

受容体の関与に関しては、アデノシン(10 nmol)による視神経乳頭血流量の増加は A<sub>1</sub> 受容体拮抗剤である 1,3-dipropyl-8-cyclopentylxanthine (DPCPX, 10 nmol)で有意に抑制され、A<sub>2a</sub> 受容体拮抗剤である 8-(3-chlorostyryl)caffeine (CSC, 10 nmol)では抑制されるものの有意ではなかった。一方、A<sub>1</sub> および A<sub>2a</sub> 受容体選択的賦活剤である N<sup>6</sup>-cyclopentyladenosine (CPA, 10 nmol)および 2-p-(2-carboxyethyl) phenethyl-amino-5'-N-ethylcarboxamidoadenosine (CGS -21680, 10 nmol)では、それぞれアデノシン(10 nmol)と同様に視神経乳頭循環の増大が認められた。

また K<sub>ATP</sub> チャンネル阻害剤であるグリベンクラミド(10 nmol)はアデノシン(10 nmol)による視神経乳頭組織血流量の増加をほぼ完全に抑制した。また 8-Br-cAMP (10 nmol)の硝子体内投与ではアデノシンにより惹起されたような血流量の増加作用は見られなかった。

#### 《 考 察 》

アデノシンは視神経乳頭組織血流量の維持に関与しており、血管内からではなく、周皮細胞が存在する血管外から作用すると考えられる。アデノシン硝子体投与と静脈内投与間の効果の差は、視神経乳頭血管内皮細胞間の tight junction によりアデノシンが周皮細胞に届かないためと考えられる。しかし虚血時には ATP が分解され細胞外のアデノシン濃度が増加する状況にあるので、周皮細胞側からの血管拡張作用は生理的に重要な作用をもっている。

受容体に関しては、家兎視神経乳頭循環においては、アデノシンは A<sub>1</sub> および A<sub>2a</sub> 受容体を介して血流量を増加させるが、生理的には A<sub>1</sub> 受容体の関与の方が重要であると考えられ、少なくとも一部は K<sub>ATP</sub> チャンネルを介した作用であると考えられた。一方、8-Br-cAMP で血流増加がみられなかったことから、アデニール酸シクラーゼを介した機序は否定的であった。

アデノシンには N-methyl-D-aspartate (NMDA)に対する神経保護作用も存在し、その機序にも A<sub>1</sub> 受容体の関与が考えられた。従ってアデノシンには、視神経乳頭循環改善作用と神経保護作用も期待でき、緑内障治療薬として有望であると考えられる。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	平尾 真実
論文審査担当者		主 査 教授 池 田 恒 彦	
		副 査 教授 黒 岩 敏 彦	
		副 査 教授 窪 田 隆 裕	
		副 査 教授 林 秀 行	
		副 査 教授 北 浦 泰	
主論文題名			
<p align="center"><b>Effects of adenosine on optic nerve head circulation in rabbits</b></p> <p align="center">(アデノシンの家兎視神経乳頭組織血流に対する作用)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>申請者は、高エネルギーリン酸化合物であるアデノシン三リン酸(ATP)の代謝過程で生じるアデノシン(adenosine)に注目した。アデノシンは、中枢神経系において神経伝達や血流制御などの重要な機能を果たしている。網膜には主要なアデノシンの受容体である A<sub>1</sub> および A<sub>2a</sub> が存在し、細胞間連絡の重要な mediator として機能している。アデノシンは心臓、骨格筋、脳など様々な組織で血管拡張作用があることが知られており、申請者はアデノシンの視神経乳頭循環への作用と受容体の関与について研究した。</p> <p>申請者は、アデノシンを硝子体投与することによって、家兎の視神経乳頭組織血流量が増加することを、レーザースペックル法を用いて、非侵襲的に測定した。硝子体投与したアデノシンは用量依存的に、視神経乳頭組織血流量を増加させた。また、アデノシンの静脈内持続投与では血流量を減少させたが、眼灌流圧は変化しなかった。以上のことより、アデノシンが視神経乳頭組織血流量の維持に関与しており、その作用は血管内からではなく、血管外から周皮細胞に作用することを示した。アデノシン硝子体投与と静脈内投与間の効果の差は、視神経乳頭血管内皮細胞間の tight junction によりアデノシンが周皮細胞に届かないためと考えられた。</p> <p>さらに受容体の関与について検討するため、申請者は A<sub>1</sub> および A<sub>2a</sub> 受容体に特異的な賦活剤と阻害剤を用い、それぞれの受容体の機能を検討した。A<sub>1</sub> 受容体阻害剤とアデノシンを同時投与したとき、アデノシンによって引き起こされる視神経乳頭組織血流増加が抑制された。しかし、A<sub>2a</sub> 受容体阻害剤では A<sub>1</sub> 受容体阻害剤と同様の効果が見られなかった。従って、家兎の視神経乳頭組織循環に作用しているアデノシンは主に A<sub>1</sub> 受容体を介して働いていると考えられた。</p> <p>また、申請者は、ATP 依存性Kチャンネル阻害剤によりアデノシンの血流増加作用が抑制されることを確認し、アデノシンの視神経乳頭循環での作用は ATP 依存性Kチャンネルの活性化に関係した作用であることを明かにした。</p> <p>アデノシンには N-methyl-D-aspartate (NMDA)に対する神経保護作用も存在し、その機序にも A<sub>1</sub> 受容体の関与が考えられたこともふまえて、アデノシンには、視神経乳頭循環改善作用と神経保護作用も期待でき、緑内障治療薬としての可能性を示した。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第9条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p>			

(主論文公表誌)

EXPERIMENTAL EYE RESEARCH 79(5): 729-735, 2004