

論文内容の要旨

Astaxanthin suppressed glucocorticoid-induced cataract in chick embryo by anti-oxidative activity

(アスタキサンチンは抗酸化作用によって鶏胚におけるグルコルチコイド誘発白内障を抑制した)

(石川清乃, 橋爪公平, 西郡秀夫, 手塚優, 三部篤, 黒坂大次郎)

(Current eye research (投稿審査中))

I. 研究目的

白内障は加齢, 糖尿病, ステロイドなどの原因によって生じる水晶体の混濁で, 視力低下により生活の質を低下させる. これまでの研究からその発症に酸化ストレスが関与することが明らかになり, 白内障の予防や治療に抗酸化剤が有効である可能性が考えられている.

Astaxanthin (AST) は甲殻類や鮭の赤い色素に含まれるキサントフィルで, 抗酸化, 抗炎症, 抗腫瘍, 抗糖尿病などの様々な生理活性を持つ. AST の抗酸化作用は, β カロテンや α トコフェロールよりも強力で, AST が抗酸化作用により白内障を抑制する可能性が考えられる.

一方白内障モデルのひとつであるステロイド誘発鶏胚白内障モデルは, Hydrocortisone (HC) を投与すると, 48 時間以内に酸化ストレスにより水晶体核質部が白濁するモデルで, 抗酸化作用を持つ薬剤のスクリーニングとして有用なモデルである.

今回我々はこのステロイド誘発鶏胚白内障モデルに AST を投与し白内障形成への効果について検討した.

II. 研究対象ならび方法

放卵後 15 日の受精鶏卵の気室部に HC $0.5 \mu\text{mol/egg}$ を投与し, ステロイド誘発鶏胚白内障モデルを作成した. AST は 0 mg/ml (以下 HC 単独群; $n=16$), 50 mg/ml (以下 HC+AST50 群; $n=9$), 80 mg/ml (以下 HC+AST80 群; $n=9$), 100 mg/ml (以下 HC+AST100 群; $n=19$) の濃度で DMSO に溶解し, $100 \mu\text{l}$ の溶解液を HC 投与後 3 時間後に気室部へ単回投与した. また HC 投与の代わりに生理食塩水を投与し 3 時間後にそれぞれ, DMSO を $100 \mu\text{l}$ (以下 non-HC 群; $n=16$), AST を DMSO に 100 mg/ml の濃度に溶解し $100 \mu\text{l}$ (以下 AST100 群; $n=16$) 投与する群も作成した. HC 投与後 48 時間で解剖を行い, 水晶体混濁の評価 (1~5 にスコア化), 水晶体中の還元型グルタチオン量の測定, 血糖値の測定を行った.

III. 研究結果

水晶体混濁は non-HC 群と AST100 群では認めなかった. HC 投与により水晶体混濁が生じ, スコア 3 以上の水晶体混濁がそれぞれ HC 単独群で 63%, HC+AST50 群で 67%, HC+AST80 群で 33%, HC+AST100 群で 26% に認められた. HC 単独群 (2.63 ± 1.02) に比べ, HC+AST100

群 (1.84 ± 0.86 , $p=0.04$) で水晶体の混濁が有意に抑制されていた。これらから AST が量依存的に水晶体混濁を部分的に抑制したと考えられた。

水晶体の還元型グルタチオン量は HC 投与により $15.1 \pm 0.7 \text{ nmol/lens}$ (non-HC 群) から $11.6 \pm 2.8 \text{ nmol/lens}$ (HC 単独群) へ減少した ($p < 0.001$)。HC+AST 50 群で $11.3 \pm 2.7 \text{ nmol/lens}$, HC+ AST 80 群で $13.4 \pm 2.4 \text{ nmol/lens}$, HC+AST 100 群で $13.7 \pm 3.1 \text{ nmol/lens}$ ($p < 0.05$) , AST100 群で $16.24 \pm 2.6 \text{ nmol/lens}$ となり, AST が容量依存的に水晶体の還元型グルタチオン量を部分的に回復させたと思われた。

血糖濃度は non-HC 群の $220 \pm 19 \text{ mg/dl}$ と比べ, HC 単独群で $308 \pm 38 \text{ mg/dl}$ ($p < 0.001$) と高値であった。AST100 群では $220 \pm 36 \text{ mg/dl}$, HC+ AST100 では $312 \pm 45 \text{ mg/dl}$ であった。non-HC 群と AST100 群との間で, また, HC 単独群と HC + AST100 群との間で有意差は認められず, 鶏胚の血糖値において AST 投与の影響は認めなかった。

IV. 結 語

ステロイド誘発鶏胚白内障モデルにおいて, AST が水晶体混濁を抑制し, また水晶体中グルタチオン量の減少を回復させた。AST が抗酸化作用により水晶体混濁を抑制したことが示唆された。

V. 学位申請後経過

- ※1 最終審査後、Current Eye Research, Early Online, 1-6, 2014 に掲載された。
- ※2 査読による内容の変更は不要であった。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 石垣 泰 (内科学講座：糖尿病・代謝内科分野)
副査 教授 前沢 千早 (腫瘍生物学研究部門)
副査 講師 村井 憲一 (眼科学講座)

白内障に対しては様々な薬物治療が開発されているが有効な治療法は少なく、その予防・治療への抗酸化剤の有効性が期待されている。本研究論文は、自然界に存在し、強い抗酸化作用を有する Astaxanthin に着目し、白内障の発症・進展に対する抑制効果を検討したものである。提出者はステロイド誘発鶏胚白内障モデルを用いて、水晶体混濁や水晶体中の還元型グルタチオン量を評価することで、Astaxanthin の効果を検証した。その結果、Astaxanthin 投与はステロイド投与によって誘発される水晶体混濁を有意に抑制し、また水晶体中の還元型グルタチオン量低下を部分的に回復させた。すなわち、抗酸化剤 Astaxanthin が白内障の予防・治療に有効である可能性を示したといえる。

本論文は、抗酸化剤 Astaxanthin の白内障に対する予防・治療効果を科学的に検証した、学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

Astaxanthin の作用機序、臨床応用の可能性について、また鶏胚白内障モデルの信頼性や他のモデルとの相違などについて試問を行い、それぞれ真摯に回答していた。学位に値する学識を有していると考えられる。

参考論文

- 1) 虹彩離断を伴った外傷性白内障 4 症例の手術成績 (筆頭著者、黒坂大次郎と共著)
IOL&RS, 26 巻、3 号 (2012) : 316 - 319
- 2) 東日本大震災における岩手医科大学眼科の被災地診療 (後藤恭孝 他 3 名と共著)
日本眼科学会雑誌、117 巻、11 号 (2013) : 911-917