

## 論文内容の要旨

Effect of green tea polyphenols on glucocorticoid-induced cataract formation in chick embryo

(緑茶ポリフェノールは抗酸化作用によって鶏胚におけるグルココルチコイド誘発白内障を抑制した)

(前田可奈子, 橋爪公平, 石川清乃, 小笠原聡, 西郡秀夫, 三部篤, 黒坂大次郎)  
(Journal of Iwate Medical Association 69 巻, 4 号 平成 29 年 10 月掲載)

### I. 研究目的

白内障は加齢の他, 糖尿病, ステロイド剤の使用, 外傷など様々な原因によって生じる水晶体混濁である. その発症には酸化ストレスの関与が明らかになっており, 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.

Green Tea Polyphenols (GTP) は, 緑茶に含まれ苦味, 渋味, 色素の成分として知られている. 抗酸化作用, 抗糖尿病作用, 抗腫瘍作用などの様々な生理活性を持ち, その抗酸化作用により, 白内障を抑制する可能性があるとして示唆される.

一方, ステロイド誘発鶏胚白内障モデルは, ヒドロコルチゾン (HC) を投与すると, 48 時間以内に 90% 以上の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.

そこで, 今回我々はこのステロイド誘発鶏胚白内障モデルに GTP を投与し GTP の白内障形成への効果を検討した.

### 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. HC 投与後 3 時間後, 10 時間後, 20 時間後に生理食塩水に溶解した GTP ( $200 \mu\text{l/回}$ ) を同部に投与 (GTP 投与群;  $n=19$ ), 生理食塩水を投与する群をコントロール群 ( $n=20$ ) とした.

また GTP  $0 \text{ mg/ml}$  (以下 HC 単独群;  $n=26$ ),  $200 \text{ mg/ml}$  (以下 HC+GTP200 群;  $n=20$ ),  $400 \text{ mg/ml}$  (以下 HC+GTP400 群;  $n=21$ ),  $800 \text{ mg/ml}$  (以下 HC+GTP800 群;  $n=22$ ) の濃度で生理食塩水に溶解し, 溶解液を HC 投与後 3 時間後に単回投与した. 生理食塩水を投与する群をコントロール群 (以下 non-HC 群;  $n=15$ ) とした.

HC 投与後 48 時間で解剖を行い, 摘出水晶体を肉眼にて観察し, 水晶体混濁の評価 (1~5 にスコア化) を行った. また水晶体中の還元型グルタチオン量の測定を行った.

### Ⅲ. 研究結果

水晶体混濁はHCを投与しない群で認めなかった。GTP投与群とコントロール群ではそれぞれ $1.42 \pm 0.69$ と $3.80 \pm 1.24$ で、GTP投与により水晶体混濁が有意に抑制された ( $p < 0.001$ )。

水晶体混濁はnon-HC群では認めず、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81%、HC+GTP200群で64%、HC+GTP400群で57%、HC+GTP800群で45%に認められた。HC単独群 ( $3.81 \pm 1.30$ ) に比べ、HC+GTP800群 ( $2.30 \pm 1.13$ ,  $p < 0.01$ ) で水晶体の混濁が有意に抑制されていた。これらからGTPが濃度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 $5.41 \pm 0.46 \text{ nmol/lens}$  (non-HC群) から $7.10 \pm 0.88 \text{ nmol/lens}$  (HC単独群) とHC投与によって減少する水晶体中の還元型グルタチオン量がGTP投与により回復した ( $p < 0.001$ )。

### Ⅳ. 結 語

ステロイド誘発鶏胚白内障モデルにおいて、GTP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。GTP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。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 千田 勝一 (小児科学講座)  
副査 教授 佐藤 宏昭 (耳鼻咽喉学講座)  
副査 講師 後藤 恭孝 (眼科学講座)

白内障は、手術治療が進歩したとはいえ世界的には失明原因の第1位であり、その進行を遅らせる治療法の開発が課題となっている。白内障の成因は、疫学調査などから喫煙、紫外線、糖尿病などの代謝異常、ステロイド薬などであることが判明している。これらの多くは酸化ストレスに関連し、白内障発生の主因と考えられている。そのため、抗酸化作用をもつ様々な薬剤の抗白内障効果が調べられてきた。本研究では、緑茶の成分であるポリフェノールがもつ抗酸化作用に着目し、ステロイド誘発鶏卵モデルを用いて、緑茶ポリフェノールの抗白内障作用を検討した。このモデルでは、ステロイド薬による薬剤性肝障害のために酸化ストレスが起き、白内障が発生する。緑茶ポリフェノールは、この白内障発生を有意に抑制した。さらに、水晶体の抗酸化機構である還元型グルタチオンの水晶体内濃度は、ステロイド薬投与により低下したが、緑茶ポリフェノールの同時投与により、それほど低下しなかった。以上の結果から、本研究は、緑茶ポリフェノールの抗酸化作用が抗白内障作用をもつことを示した価値ある論文である。

本論文は、緑茶ポリフェノールによる新たな白内障治療薬開発の可能性を示唆したもので、学位に値する。

### 試験・試問の結果の要旨

白内障の成因、ステロイド誘発鶏卵モデルの有用性と限界、実験手技、白内障の評価方法、統計解析手法などについて試問を行い、適切な解答を得た。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) マルフアン症候群に伴う水晶体偏位術後20年して前房内に脱臼した Soemmering's ring の1例 (小笠原聡, 他5名と共著)  
日本白内障学会誌 28巻, 1号 (2016) 掲載予定
- 2) 球面レンズ・非球面レンズ (木澤純也, 他3名と共著)  
臨床眼科 70巻, 1号 (2016) : 16-23.