

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18591924
 研究課題名（和文）
 神経保護効果を有する硝子体手術用灌流液の開発
 研究課題名（英文）
 Development of infusion fluid with neuroprotective efficacy in vitreous surgery
 研究代表者
 白神 史雄（SHIRAGA FUMIO）
 香川大学・医学部・教授
 研究者番号：50187530

研究成果の概要：虚血状態での硝子体手術時の灌流液中に、D-アロースを混ぜることにより、その網膜障害に対する保護効果を検討した。灌流液中に D-アロースを混ぜたものでは、何も混ぜないもの比べて術後7日目の網膜電図のb波の振幅の減弱が抑制された。また組織学的検討においても、神経節細胞数、内顆粒層の厚みにおいて、有意に障害が抑制された。高灌流圧によって網膜虚血を起こしうる硝子体手術では、灌流液中に追加した D-アロースが網膜機能、組織の障害に対して保護的に作用する可能性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,800,000	0	2,800,000
2007年度	500,000	150,000	650,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	300,000	4,100,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：硝子体手術、灌流液、虚血再灌流、グルタミン酸、神経保護

1. 研究開始当初の背景

硝子体手術は、現在適応範囲が拡大し、またその有効性、安全性ともに20年前と比較すると格段に向上し、ほとんどの合併症についても解決されている。しかし、今もなお、硝子体手術後の視神経萎縮に関しては、増殖糖

尿病網膜症においては一回の手術で高頻度に生じるし、増殖硝子体網膜症などで数回の手術を行うと必発といってよい。しかしながら、この視神経萎縮に対してはなんらの予防も治療も行われていないというのが現状

である。また視神経萎縮のみならず、網膜神経節細胞層の変性も生じていることが予想される。

2. 研究の目的

神経保護作用を有する物質を灌流液に添加することによって、術中の虚血再灌流による網膜、視神経障害を抑制し、術後の神経節細胞や視神経の変性を防止できるのではないかと考え、この研究を企てた。

3. 研究の方法

白色家兎を実験動物として使用し、灌流圧 30 mmHg で片眼のみ硝子体切除を行った。その後灌流圧を 140 mmHg まで上昇させることにより網膜虚血を行い、45 分間虚血を行った。灌流液中に何も混ぜない群 (C 群)、0.02% MK-801 を混ぜた群 (M 群)、2% D-アロースを混ぜた群 (D 群) に分け、それぞれ術前、術後 1、7 日目に網膜電図を施行した。また術後 7 日目に眼球を摘出し、4%パラホルムアルデヒドで固定した後、厚さ 5 μ m の網膜切片を作成し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行い網膜組織障害を検討した。

4. 研究成果

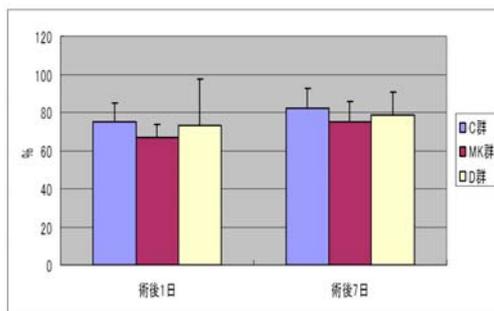


図 1 a 網膜電図 a 波の変化

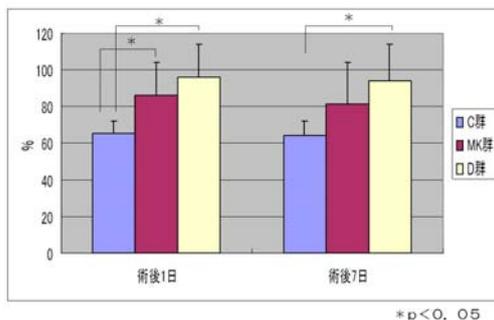


図 1 b 網膜電図 b 波の変化

網膜電図の a 波の振幅はいずれの群においても違いは認められなかったが(図 1 a)、術後 7 日目の網膜電図の b 波の振幅は、術前を 100% とすると C 群では 64% であったのに対して M 群では 82%、D 群では 94% となり、C 群に比べ D 群においてのみ有意に減弱が抑

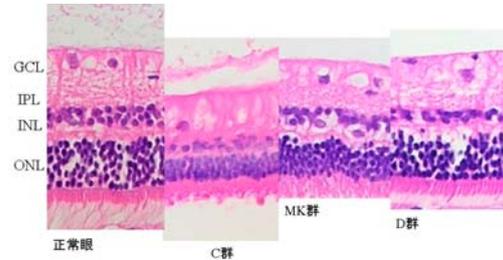


図 2 網膜 光学的顕微鏡所見

制された (対応のない t 検定、 $P < 0.05$) (図 1 b)。

また組織学的検討では神経節細胞数と内顆粒層の厚みは、僚眼を 100% とした場合 C 群では各々 41%、61% であったのに対して M 群では各々 81%、100%、D 群では各々 66%、94% で M 群、D 群ともに障害の抑制が認められた (対応のない t 検定、 $P < 0.05$)。(図 2, 3)

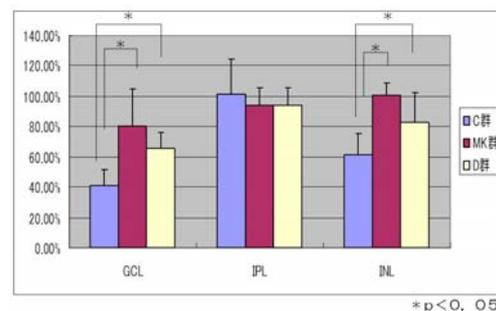


図 3 組織学的検討

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① Chieko Shiragami, Tomohiro Iida, Dai Nagayama, Tetsuya Baba, Fumio Shiraga. Recurrence after Surgical Ablation for Retinal Angiomatous Proliferation. *Retina*, 27:198-203, 2007. 査読有
- ② Kazuyuki Hirooka, Fumio Shiraga. Potential role for angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of glaucoma. *Clinical Ophthalmology*, 1: 217-223, 2007. 査読有
- ③ Shino Sato, Kazuyuki Hirooka, Tetsuya Baba, Izumi Yano, Fumio Shiraga. Correlation between Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Retinal Sensitivity. *Acta Ophthalmol*, 86:609-13, 2008. 査読有
- ④ Hiroyuki Nomoto, Fumio Shiraga, Hidetaka Yamaji, Koki Fukuda, Tetsuya Baba, Ippei Takasu, Hiroshi Ohtsuki. Macular hole surgery with triamcinolone acetamide-assisted internal limiting membrane peeling. One-year results. *Retina*, 28:427-432, 2008 査読有
- ⑤ Inatani M, Iwao K, Kawaji T, Hirano Y, Ogura Y, Hirooka K, Shiraga F, Nakanishi Y, Yamamoto H, Negi A, Shimonagano Y, Sakamoto T, Shima C, Matsumura M, Tanihara H. Intraocular Pressure Elevation after Injection of Triamcinolone Acetonide: A Multicenter Retrospective Case-Control Study. *Am J Ophthalmol*, 145:676-681, 2008. 査読有
- ⑥ Yinghua Du, Kazuyuki Hirooka, Osamu Miyamoto, Toshifumi Itano, Masaaki Tokuda, Fumio Shiraga. Both Amacrine and Bipolar Cells Release Glutamate in the Rat Retina After Ischemia/Reperfusion

Insult in vitro. *Curr Eye Res*, 33:782-8, 2008. 査読有

- ⑦ Takehiro Nakamura, Osamu Miyamoto, Tetsuhiko Toyoshima, Kazuyuki Hirooka, Nobuyuki Kawai, Fumio Shiraga, Takashi Tamiya, Guohua Xi, Richard F Keep, Toshifumi Itano. 3CB2, a marker of radial glia, expression after experimental intracerebral hemorrhage: role of thrombin. *Brain Research*, 1226:156-62, 2008. 査読有
- ⑧ 溝手雅宣、廣岡一行、福田恒輝、白神史雄. 眼虚血状態での硝子体手術による網膜障害に対するD-アロースの保護効果. 厚生労働科学研究研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 網膜脈絡膜・視神経萎縮に関する研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書, 1,189-191, 2008 年、査読無

[学会発表] (計 1 件)

- ① 溝手雅宣、廣岡一行、福田恒輝、白神史雄. 眼虚血状態での硝子体手術による網膜障害に対するD-アロースの保護効果. 第 112 回日本眼科学会総会 2008 年 4 月 17-20 日、横浜市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白神 史雄 (SHIRAGA FUMIO)
香川大学・医学部・教授
研究者番号：50187530

(2) 研究分担者

廣岡 一行 (Hirooka Kazuyuki)
香川大学・医学部・講師
研究者番号：10325350

山地 英孝

香川大学・医学部・助教

研究者番号：30363196

白神 千恵子

香川大学・医学部・助教

研究者番号：40444731