

アルドース還元酵素阻害剤による糖尿病性白内障の治療

1. 糖尿病性白内障モデルの作成 (図4)

岡本庄之助・照林 宏文・赤木 好男
宮本 嘉久・提 元信・横井 則彦 (京都府立医科大学眼科学教室)
糸井 素一

A Rat Experimental Posterior Subcapsular Cataract Model
Resembling Human Diabetic Cataract

Shonosuke Nakamoto, Hirofumi Terubayashi, Yoshio Akagi,
Yoshihisa Miyamoto, Motonobu Tutumi, Norihiko Yokoi
and Motokazu Itoi

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

要 約

典型的なヒト糖尿病性白内障は後嚢下混濁として出現する。ところがこの白内障モデルは今までになかった。本研究では、アルドース還元酵素阻害剤の糖尿病性白内障に対する効果を検索するために、ガラクトース食餌を与えたラットにおいて、後嚢下白内障を作成することを目的とした。与えるガラクトース濃度と、使用するラットの成熟度を工夫することにより、つまり15%ガラクトース食餌を体重200gのラットに8週間与え、飼育することにより、後嚢下混濁が観察できた。この白内障は緩徐進行表層皮質型白内障の一型だと考えられた。(日眼 92:161—165, 1988)

キーワード：ヒト糖尿病性白内障，ラットガラクトース白内障，アルドース還元酵素，後嚢下混濁，成熟ラット

Abstract

It is very likely that aldose reductase (AR) is implicated in the pathogenesis of the human diabetic cataract as well as rat sugar cataract. The morphological difference between human diabetic cataracts and rat sugar cataracts is that human diabetic cataracts commonly appear as a posterior subcapsular opacity. In this study we tried to produce similar cataracts in rats. Mature rats (body weight 200g) were fed 15% galactose feed for 8 weeks. Posterior subcapsular cataracts, similar to the human diabetic cataract, were observed in these rats. This type of cataract seemed to be one type of slowly developed superficial galactose-rat cataract. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92:161—165, 1988)

Key words: Human diabetic cataract, Rat galactose cataract, Aldose reductase, Posterior subcapsular opacity, Mature rat

I 緒 言

クトース白内障及びラット糖尿病性白内障を治癒せしめる事実から、本薬剤を用いてヒト糖尿病性白内障を治療する可能性が模索されている。この結論を導き出

アルドース還元酵素阻害剤(ARI)が実験ラットガラ

別刷請求先：602 京都市上京区河原町通広小路上ル 京都府立医科大学眼科学教室 岡本庄之助
(昭和62年8月19日受付)

Reprint requests to: Shonosuke Okamoto, M.D. Dept. of Ophthalmol., Kyoto prefectural Univ. of Med.
Hirokojiagaru, Kawaramachidori, Kamigyo-ku, Kyoto 602, Japan

(Accepted August 19, 1987)

すための1つの大きな問題点は、後囊下混濁という特徴を持つヒト糖尿病性白内障を、実験的にラットでは作成出来ないことである。ところが我々は今まで、ガラクトース白内障において、食餌のガラクトース含有濃度とラットの成熟度により、急速進行赤道部型白内障と緩徐進行表層皮質型白内障の2タイプに分けられることを、形態学的に証明してきた^{1)~3)}。本研究では、これらの事実をふまえ、ARIの糖尿病性白内障に対する効果を実験的に証明するために、まず第1段階とし

て、ヒト糖尿病性白内障の形態学的近似ラット白内障モデルを作る事を目的とした。

II 実験方法

本実験には生後3週齢(体重50g)と生後6週齢(体重200g)のSprague-Dawley系雄ラットを使用し、15%ガラクトース含有食餌にて飼育した。飼育開始後4週及び8週目に、水晶体を摘出した。摘出した水晶体は直ちに、肉眼的に観察し、その後4%パラフォル

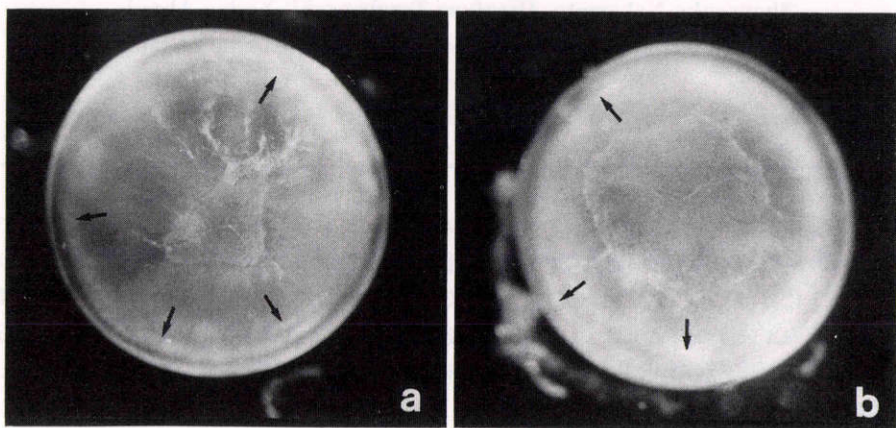


図1 生後3週齢(体重50g)SD系雄ラットに、15%ガラクトース含有食餌を4週間与え飼育した。後囊下混濁が観察されたが、同時に赤道部皮質にも白内障が見られた(矢印)。×8。

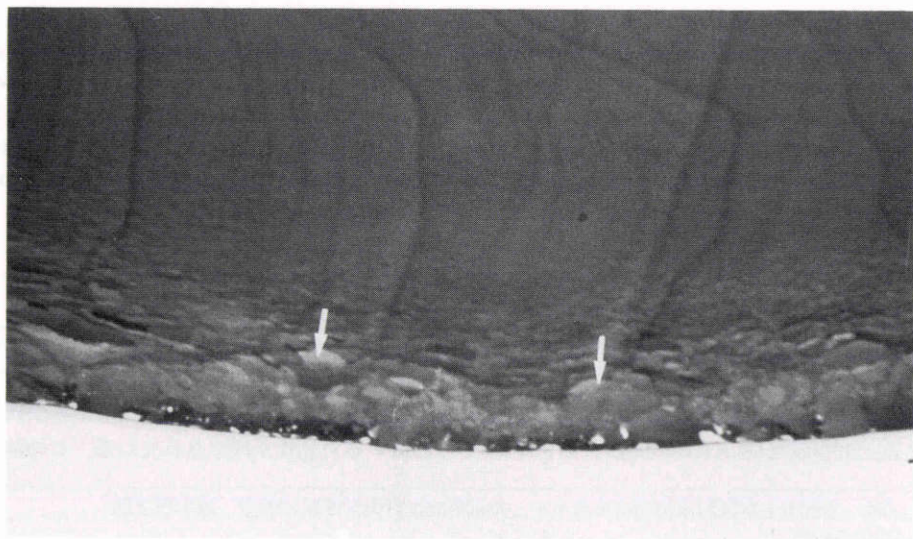


図2 生後6週齢(体重200g)SD系雄ラットに、15%ガラクトース含有食餌を4週間与え飼育した。肉眼観察では白内障は認められないが、顕微鏡観察において後囊下表層皮質にのみ水晶体線維膨化(矢印)が見られた。×120。

ムアルデヒド含有0.1M 磷酸緩衝液 (pH 7.4) にて1～2日固定し、光顕観察を行った。光顕試料は所定の方法にてアルコール脱水し、メタクリル樹脂 (JB-4) に包埋した。包埋した試料より1～2 μ の切片を作製し、トリジン青染色後観察した。

III 結 果

生後3週齢 (体重50g) 群：4週間飼育のラットでは、肉眼的観察において赤道部皮質混濁と共に局限した後囊下混濁が認められた (図1)。光顕観察においても、水晶体線維の膨化・液化・破壊が、赤道部皮質と後囊下表層皮質に認められた。8週間飼育のラットでは、肉眼的観察において赤道部深部皮質に混濁が認められ、後囊下混濁はほとんどの例で見られなかった。しかし一部少数例では局限した後囊下混濁を認めた。光顕観察においては、赤道部深部皮質、前囊下表層皮質および後囊下表層皮質にも、水晶体線維の膨化・液化を認めた。

生後6週齢 (体重200g) 群：4週間飼育のラットでは、肉眼的観察では水晶体の混濁は見られなかった。光顕観察では、後囊下皮質の表層部に軽度の水晶体線維の膨化を認めた (図2)。8週間飼育のラットでは、肉眼的観察において典型的な後囊下混濁を認めた (図3)。ところが光顕観察では、後囊下表層皮質に著明な水晶体線維の膨化・液化が認められ、同時に赤道部、前囊下皮質の深層部にも軽度の水晶体線維膨化が存在した (図4)。

IV 考 察

アルドース還元酵素 (AR) が糖白内障発症の起因酵

素であるというポリオール浸透圧説⁴⁾⁵⁾は、現在では多くの研究から広く認められている。筆者らも実験的ガラクトースおよび糖尿病性白内障の原因は、ARにあることを形態学的に、ならびにAR免疫組織化学的に証明してきた⁶⁾⁷⁾。このAR研究過程で登場したのがAR阻害剤 (ARI) であり、このARIのラット糖白内障に対する効果は劇的であり (予防効果だけでなく、治療効果も有する)、これは動物実験ではあるが、過去の抗白内障薬の中でこれほど薬剤効力を示したものはない。これがヒト糖尿病性白内障、さらにはヒト老人性白内障に対する新しい治療薬としてARIが注目されている理由である。

次に問題となるのは、将来ARIの臨床治験を行うにあたり大きな問題が2つ想定できる。第1の問題点は、ヒト糖尿病性白内障もラット糖尿病性白内障と同様に、ARに起因して発症しているかどうかという疑問である。筆者らは、水晶体囊内摘出手術時に得られたヒト糖尿病症例ならびに非糖尿病症例のうち、主に後囊下混濁を呈した白内障水晶体を、AR免疫組織化学的に観察した。すると糖尿病症例にのみ、前囊下、後囊下にラット糖尿病性白内障と同様な線維膨化を伴うAR異常染色線維が見られた⁸⁾。このことからヒト糖尿病性白内障もARが起因酵素であり、ARI投与により治療しうる可能性が考えられた。第2には、ヒト糖尿病性白内障のARI投与による治癒像を、あらかじめラットを用い確かめておく必要がある。というのも、一般に糖尿病性白内障は皮質表層の線維膨化を伴う後囊下混濁の型を示すが⁹⁾、これは糖尿病性白内障に特徴的所見ではなく、老人性白内障を含む非糖尿病性白内障でも同様の後囊下混濁を認めることが多い。さらに糖

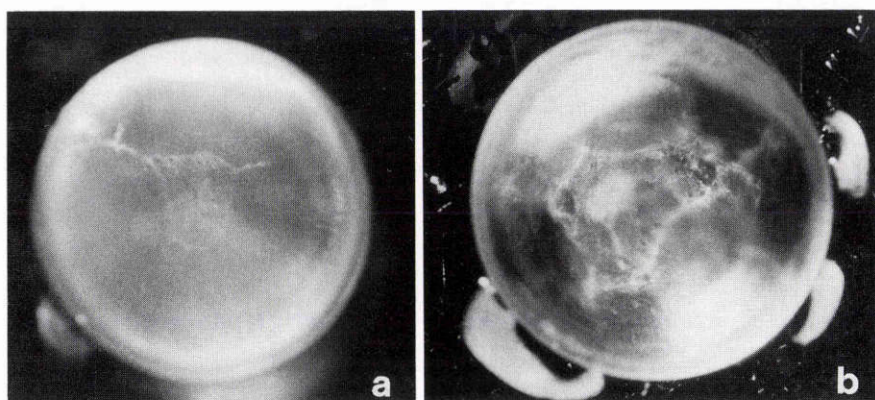


図3 生後6週齢 (体重200g) SD系雄ラットに、15%ガラクトース含有食餌を8週間与え飼育した。典型的な後囊下混濁を認めた。×8。

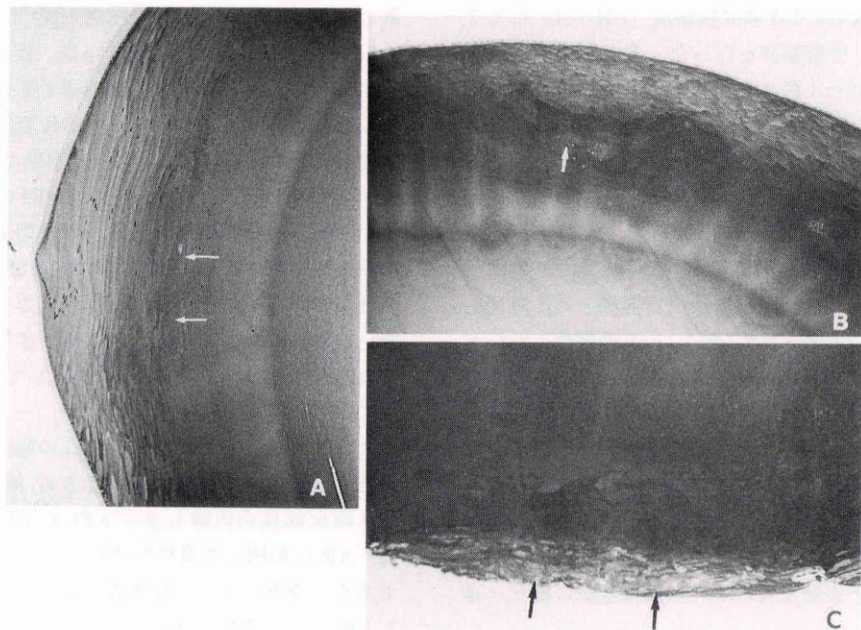


図4 生後6週齢(体重200g)SD系雄ラットに、15%ガラクトース含有食餌を8週間与え飼育した。光顕観察では、水晶体線維の膨化(矢印)は後囊下皮質(C)に最も強く見られたが、赤道部皮質(A)、前囊下皮質(B)の深層部にも僅かな水晶体線維膨化を認めた。×30(A)、×60(B、C)。

尿病患者では老人性白内障出現も早くなる事はよく知られている。従って細隙灯顕微鏡所見のみで糖尿病患者の白内障を、糖尿病性と断定する事は困難である。ARについて考えても、糖尿病患者に出現した白内障は、ARの関与するものとそうでないものが混在している可能性が高く、ARIの効果をもどの部分の白内障で見えていくのかということが、重要と思われる。これがラット糖尿病性白内障モデルを作製し、ARIによるラット白内障治癒像を臨床治験前に十分把握せねばならない理由である。

一連の筆者らのガラクトース白内障の研究より、ガラクトース白内障には2タイプが存在することが判明した。生後3週齢の幼若ラットを50%、25%のガラクトース含有食餌で飼育して生じるガラクトース白内障や、大量のSTZ(ストレプトゾトン)を静脈注射して生じる糖尿病性白内障は水晶体赤道部より初発し⁶⁾⁷⁾、急速進行赤道部型と呼んでいる。生後6週齢成熟ラットを25%ガラクトース含有食餌で飼育して生じるガラクトース白内障や、少量(30~50mg/kg)のSTZを静脈注射して生じる糖尿病性白内障は、水晶体線維膨化が赤道部ではなく皮質表層部に初発し³⁾、緩徐進

行表層皮質型と名づけた。これらの所見をまとめると、同じラットでもその成熟度(幼若か成熟か)と、ガラクトース食というストレスの大小により白内障発生部位が異なる事がわかり、後者の緩徐進行表層皮質型白内障はヒト糖尿病性白内障に近似した像を呈することが判明した。しかし、完璧な後囊下混濁の白内障を作製することは前記の実験ではできず、今回ガラクトース濃度を15%とした訳である。そして、はじめてヒト糖尿病性白内障の典型像である後囊下混濁を作ることになった訳である。

白内障手術の進歩により、今では糖尿病患者に対する白内障手術は非常に安全に行えるようになった。しかし、100%完璧に安全な手術はなく、混濁水晶体の摘出というのも理想的な治療法からははずれる。いったん混濁した水晶体をなんらかの方法で再び透明化するのが最大の夢である。これが多くの研究者たちが老人性、糖尿病性白内障の原因究明に携わっている大きな理由である。近い将来白内障の治療薬としてARIが使用できる日の訪れを待望するわけであるが、たとえこのARIが臨床的に使用されないとしても、ARやARIの研究を通じて得られた糖尿病性眼合併症に関する膨

大な知識は、今後の糖尿病研究に大きく寄与すると確信している。

本論文の要旨は第91回日本眼科学会において発表した。

文 献

- 1) 赤木好男, 田坂 宏, 秋宗万理, 滝 純, 糸井 素一: 幼若および成熟ラットガラクトース白内障の初期像. あたらしい眼科 2: 1304—1306, 1985.
- 2) 赤木好男, 田坂 宏, 田辺稔邦, 宮谷博史, 糸井素一: 幼若および成熟ラットガラクトース白内障発症様式. 眼紀 37: 803—808, 1986.
- 3) 赤木好男, 田坂 宏, 田辺稔邦, 吉川隆男, 池部均, 茶本 薫, 高橋幸男, 宮本嘉久, 照林宏文: 緩徐発症型ラット糖白内障. 日眼 91: 122—126, 1987.
- 4) Kinoshita JH: Cataracts in galactosemia. Invest Ophthalmol 4: 786—799, 1965.
- 5) Kinoshita JH: Mechanism initiating cataract

formation. Invest Ophthalmol 13: 713—724, 1974.

- 6) 赤木好男, 田坂 宏, 中路 裕, 糸井素一, Kador PF, Kinoshita JH: ラットガラクトース白内障に対する Aldose reductase (AR) 阻害剤の効果. 日眼 89: 1276—1281, 1985.
- 7) 赤木好男, 中路 裕, 糸井素一, Kador PF, Kinoshita JH: 実験的ラット糖尿病白内障における Aldose reductase の局在性について. 眼紀 36: 1207—1211, 1985.
- 8) 赤木好男, 馬嶋清如, 田坂 宏, 茶本 薫, 照林宏文, 茨木信博, 糸井素一, 久山 元: ヒト糖尿病性白内障における Aldose reductase の局在. 眼紀 38: 366—370, 1987.
- 9) 藤永 豊: 糖尿病性白内障. 1. 病理. 眼科 Mook, No. 8, 220—233, 1979.

(第91回日眼総会原著)