

第6回 研究奨励賞受賞報告

重安 千花

杏林大学医学部眼科学教室

この度は杏林医学会研究奨励賞を賜り、大変嬉しく思います。日頃より臨床および研究のご指導をいただいております山田昌和教授に感謝を申し上げますとともに、学ぶ環境をいただいております平形明人教授、また本研究の技術面につき全面的にご尽力をいただきました阿久根陽子先生に深く御礼を申し上げます。受賞対象論文¹⁾は、点眼薬による眼表面ならびに涙液中の蛋白・ムチンへの影響をみた報告です。

まず正常者を対象として、人工涙液の点眼が涙液成分に与える影響を経時的に検討しました²⁾。生理食塩水(生食)の単回点眼または頻回点眼(1分間隔で5回)を行い、5分後から60分後まで経時的に涙液をシルマー試験紙を用いて採取しました。涙液成分の分析は、採取した涙液試料を用いて涙液総蛋白、涙液主要蛋白:分泌型IgA (sIgA), lactoferrin, lipocalin-1, lysozymeと分泌型ムチンの指標としてシアル酸を高速液体クロマトグラフィーで定量しました。単回点眼では点眼5分後に涙液主要蛋白濃度が低下し、sIgA以外の涙液蛋白は15分後には点眼前のレベルに復しましたが、sIgAの濃度低下は30分まで持続しました。また涙液中シアル酸の濃度は15分まで有意に減少しました。頻回点眼ではlipocalin-1は点眼5分まで、lactoferrin, lysosomeは点眼15分まで、sIgA, シアル酸は60分を経ても濃度の低下を示しました。本研究より、生食点眼後にも涙液主要蛋白成分の減少がみられ、その変化は一様ではなく、涙腺由来蛋白であるlactoferrin, lipocalin-1, lysozymeは影響を受けにくい一方で、sIgAとシアル酸は点眼後60分以上にわたり低下がみられました。ドライアイなど眼表面疾患の治療に人工涙液を用いる際には、蛋白成分の変化も考慮して、適切な点眼回数を指導することが重要であると考えられました。

次に、正常者を対象として、ジクアホソルナトリウム点眼液(Diquafosol sodium ophthalmic solution: DQS)の涙

液成分に与える影響を経時的に検討しました³⁾。DQSの効果は、基礎ならびに動物レベルの研究で確認されていますが、臨床例での涙液およびムチンの分泌促進作用の報告は少ないのが現状です^{4), 5)}。DQSはP2Y₂受容体作動薬であり、結膜上皮細胞から水分の分泌促進作用ならびに結膜杯細胞からムチンの分泌促進作用を併せ持つ薬剤です。右眼にDQS, 左眼に生食を1回点眼し、5分後から60分後まで経時的にシルマー試験紙を用いて涙液を採取し、涙液成分の分析を行いました。生食点眼では、lysozymeは点眼5分後まで、sIgAは15分まで濃度の低下がみられました。DQS点眼では、sIgA濃度の低下が5分までみられた以外は、点眼前後で涙液蛋白成分に有意の変化はみられませんでした。またシアル酸濃度は、5分で生食点眼では低下し、DQSでは増加し、15分以降は両者とも点眼前と変化が見られなくなりました。この研究からDQS点眼は、涙液蛋白成分に大きな影響を与えずに、涙液中のシアル酸濃度を上昇させることが示され、涙液膜の安定化に有用である可能性が示唆されました。

次いで臨床におけるDQS点眼のドライアイ患者に対する治療効果を、臨床所見、自覚症状と涙液成分の分析を行い検討しました⁶⁾。ドライアイ患者25例(平均年齢61.0±16.2歳、すべて女性)の50眼を対象としました。DQS点眼を1日6回行い、点眼前と点眼4週間後の臨床所見として涙液層破壊時間(tear breakup time: BUT, 秒)、角結膜上皮障害スコア(9点満点)、角膜上皮障害スコア(9点満点)、シルマー試験I法測定値(mm)を比較しました。また涙液浸透圧(mOsm/L)、自覚症状スコア(Ocular surface disease index)も比較検討しました。先行研究と同様に、涙液成分の分析を行いました。DQS点眼後の臨床所見は、BUTは有意に延長し、角結膜上皮障害スコアは有意に減少し、シルマー値は有意に増加をしました。角膜上皮障害スコア、涙液浸透圧、自覚症状スコアは統計学

的に有意差はありませんでした。涙液蛋白はいずれの測定値にも変化はみられませんでした。シアル酸は $49.5 \pm 40.3 \mu\text{g/mL}$ から $76.7 \pm 92.8 \mu\text{g/mL}$ へと有意に増加しました。本研究では、DQS点眼は涙液中の分泌型ムチンの増加に関与し、涙液安定性を高めることでドライアイ症状の改善に寄与すると考えられました。

臨床的に涙液安定性に関わる眼表面のムチンを測定する方法は、確立されていません。私共は涙液中の分泌型ムチンの指標としてシアル酸の測定に加え、膜型ムチンの指標としてフルオレセインで標識したレクチンであるコムギ胚芽レクチンを用いた研究を続けており^{7), 8)}、今後のドライアイ疾患の病態解明に務めたいと思います。

引用文献

- 1) Shigeyasu C, Yamada M, Akune Y. Influence of Ophthalmic Solutions on Tear Components. *Cornea* 35 (Suppl 1): 71-77, 2016.
- 2) Shigeyasu C, Hirano S, Akune Y, Mochizuki H, Yamada M. Evaluation of the Frequency of Ophthalmic Solution Application: Washout Effects of Topical Saline Application on Tear Components. *Curr Eye Res* 38: 722-728, 2013.
- 3) Shigeyasu C, Hirano S, Akune Y, Yamada M. Diquafosol Tetrasodium Increases the Concentration of Mucin-like Substances in Tears of Healthy Human Subjects. *Curr Eye Res* 40: 878-883, 2015.
- 4) Yokoi N, Kato H, Kinoshita S. The increase of aqueous tear volume by diquafosol sodium in dry-eye patients with Sjogren's syndrome: a pilot study. *Eye (Lond)* 30: 857-864, 2016.
- 5) Hwang HS, Sung YM, Lee WS, et al. Additive Effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1% in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3% eye drops. *Cornea* 33: 935-941, 2014.
- 6) Shigeyasu C, Yamada M, Akune Y, Tsubota K. Diquafosol sodium ophthalmic solution for the treatment of dry eye: clinical evaluation and biochemical analysis of tear composition. *Japanese Journal of Ophthalmology* 59: 415-420, 2015.
- 7) Fukui M, Yamada M, Akune Y, Shigeyasu C, Tsubota K. Fluorophotometric Analysis of The Ocular Surface Glycocalyx in Soft Contact Lens Wearers. *Curr Eye Res* 41: 9-14, 2016.
- 8) Shigeyasu C, Yamada M, Akune Y, Fukui M. Diquafosol for Soft Contact Lens Dryness: Clinical Evaluation and Tear Analysis. *Optom Vis Sci* 93: 973-978, 2016.