

研究区分：若手研究

レバミピド点眼が細胞内グルタチオンに及ぼす影響及びその作用機序の検討  
堀内 稔子【所属】眼科学ユニット

【背景】グルタチオンとは細胞の生存に必須のトリペプチドであり、大部分が細胞質内に還元型(GSH)として存在している。ラジカルを捕捉し、GSH 自体が酸化型となることで抗酸化の役割を果たしており、加齢や細胞障害によってその産生は低下する。眼科領域においては、ドライアイ眼の結膜上皮細胞内のGSHが低下することが知られている。

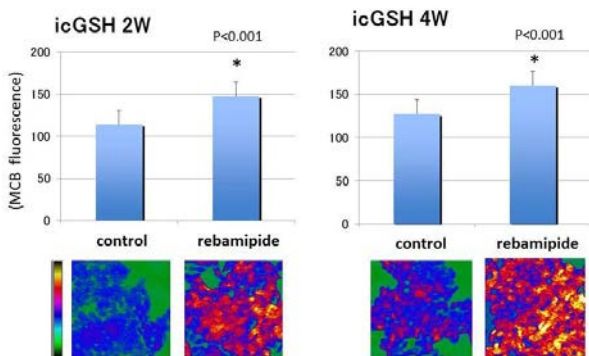
従来より胃薬として用いられているレバミピド(ムコスタ®)には、杯細胞の増加やムチン産生の増加、炎症性サイトカインの産生抑制といった抗炎症作用、またフリーラジカルの消去といった作用があることが知られており、ドライアイに対する治療薬として近年注目されている。

【目的】レバミピドが健康眼の結膜上皮の細胞内グルタチオン(icGSH)にいかにか作用するか検討する。

【方法】ドライアイやアレルギー結膜炎といった炎症性疾患がなく、コンタクトレンズ装用をしていない健康眼を有するボランティア10名(男性5名、女性5名、平均年齢26.9±6.52)を対象とし、右眼にレバミピド点眼を、左眼にはコントロールとして人工涙液をそれぞれ1日4回点眼させ、2週目および4週目にインプレッションサイトロジーを用いて結膜上皮細胞の採取を行った。その後MCB染色による-SH基の染色強度(蛍光強度はGSH量と相関)を共焦点顕微鏡を用いて比較し、細胞毎の細胞内グルタチオン変化を評価した。

【結果】

**Results** レバミピド点眼2週、4週でicGSHが有意に増加



**Rebamipide eye drops increased the icGSH contents in conjunctival epithelial cells of normal eyes**

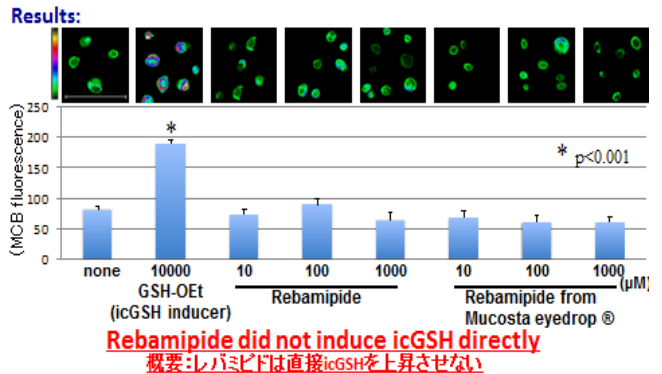
icGSHが増加した機序について

①レバミピドの直接作用による可能性

ヒト培養結膜上皮株を用いてレバミピドの直接作用によるものか検討した。

**Does Rebamipide itself possess icGSH-increasing property?**

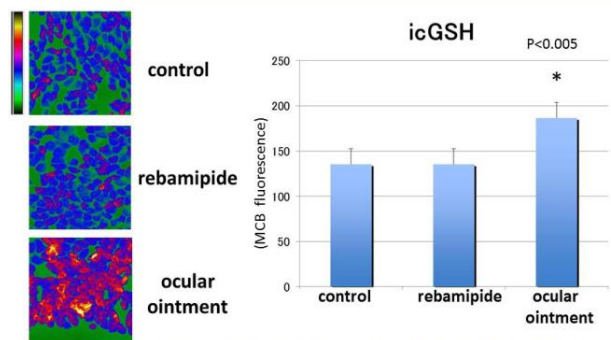
Cells: Cell line of human conjunctival epithelial cells  
Culture: D0: 1.0 x 10E4 cells / 8 well chamber slide (CNT20 medium)  
D1: Stimulation (Rebamipide, Mucosta®, etc)  
D2: icGSH evaluation by MCB staining



②レバミピドの間接作用による可能性

レバミピド点眼によりムチン産生が増加し、その結果、瞬目によって生じる擦過炎症が抑えられた可能性を考えた。眼軟膏で常に眼表面が保護されている状態を維持し、icGSH変化を評価した。

**Results** 24h軟膏持続点入によってicGSHが有意に増加



(It takes more than a day to maintain mucin production by Rebamipide)

**Frequent application of ocular ointment induced prompt icGSH upregulation, rather than that of Rebamipide**

【結論】

レバミピド点眼にはicGSHを間接的に増加させる作用があり、その理由の一つとしてレバミピド点眼により眼表面のムチンが増加し、瞬目によって生じているサブクリニカルな炎症を抑制したことが示唆された。

【論文および学会発表】

第38回角膜カンファレンス(2014年1月31日)で発表