

網膜色素上皮細胞の障害とその再生能

著者	君塚 佳宏
号	2666
発行年	1994
URL	http://hdl.handle.net/10097/21057

氏名（本籍） 君 塚 佳 宏
学位の種類 博士（医学）
学位記番号 医 第 2666 号
学位授与年月日 平成 6 年 2 月 23 日
学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当
最終学歴 昭和 62 年 3 月 25 日
東北大学医学部医学科卒業
学位論文題目 網膜色素上皮細胞の障害とその再生能

（主 査）
論文審査委員 教授 玉 井 信 教授 森 昌 造
教授 田 上 八 朗

論文内容要旨

網膜色素上皮：Retinal pigment epithelium (RPE) は網膜の最外層に位置し，視細胞が機能するためにきわめて重要な働きをしており，RPE の異常により種々の網膜疾患が引き起こされる。近年，RPE の加齢変化に起因するとされる加齢黄斑変性症の重症例に対して網膜下病巣の除去が行われている。この手術操作により主病巣とともに RPE も除去される。臨床的にはこの障害部は時間経過と共に視機能回復の傾向を示すことが分かってきた。しかしながら，この部位での組織の経時的変化や，RPE の再生の有無については，生体眼における RPE 観察が不可能であるため明らかにされていない。また，適当なモデル動物が得難く，このような RPE 欠損部における修復過程を検討した報告はない。本研究では，有色家兎眼に硝子体手術を施行し人工的に RPE を除去した障害モデルを作製しその修復過程を解析することを目的とした。さらに basic fibroblast growth factor (b-FGF) を手術操作後硝子体中に投与し，修復に与える影響についても検討した。術直後，7，14，21，28 日後に眼底写真撮影，蛍光眼底撮影を行って眼底の経時的変化を観察し，光学顕微鏡，走査型電子顕微鏡，透過型電子顕微鏡により組織学的に観察した。その結果，除去部は再生した RPE で覆われていることがわかった。さらに光学顕微鏡的に障害部位の RPE 細胞数の変化を定量したところ，細胞数は，ほぼ直線的に増加し，14 日目には欠損部は完全に RPE で覆われていた。また，28 日までの再生 RPE の胞体は小型であった。以上の解析より，RPE 除去部の修復は，欠損部周囲の細胞，および残存した細胞からの細胞増殖によることが示唆された。さらに，RPE の修復過程を初めて *in vivo* で定量することにより，再生した細胞の密度は，障害後 28 日で，障害前の約 4 倍に達することが判明した。また b-FGF 投与による RPE 再生促進が確認された。本実験の成果は RPE の異常に起因する疾患に対する分化，再生の調節による治療への道を開くものである。

審査結果の要旨

網膜色素上皮は発生学的に眼胞の一部として神経網膜と同じ起源を有している。そして、視細胞の機能を維持する為に血液網膜棚の主要な部分を占め、重要な働きをしている。その重要な機能のゆえに、加齢に伴って発症する様々な網膜の疾患のほとんどの原因は、その機能障害によってもたらされると考えても過言ではない。近年その重要性が指摘され、色素上皮細胞に関する研究が行われるようになった。この細胞を *in vitro* で研究することは培養の技術が進歩した今日、比較的容易である。しかし、本来その性質は *in vivo* で研究されるべきもので *in vitro* に移しては、ヒト網膜疾患と関連づけて考える時その意義は限られるものになってしまう。本論文は、過去に報告のなかった色素上皮障害モデルを有色家兎眼において硝子体手術のテクニックを用い、初めて意義のあるものとした。更に、この障害モデルを用い、*in vivo* で色素上皮細胞の修復過程を初めて定量した。この意義は非常に高い。それは光学顕微鏡、走査型電子顕微鏡、透過型電子顕微鏡においても詳細に検討されており、形態学的な変化と共に興味深いところである。この色素上皮細胞の修復過程に与える増殖因子の影響として basic Fibroblast Growth Factor を硝子体内に投与し、その影響も観察している。これらの研究成果はヒト網膜疾患の治癒過程を考える上で大変意義深いものであり、また、Drug delivery system を用いた治療法を将来考える上でも興味深いものである。予備審査で指摘された各点についても、本論文においてかなりの程度改良されており博士論文として十分意義のあるものと思われる。