

氏 名 (本籍) はら だ まさ お
原 田 正 夫

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1089 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 53 年 2 月 22 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 44 年 3 月
岩手医科大学医学部卒業

学 位 論 文 題 目 光凝固の作用機序に関する研究
1. 光凝固の作用機序に関する網膜の酵素
組織化学的研究
2. Polystyrene Particle をtracerとした
光凝固の作用機序に関する網膜の電顕的
研究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 水 野 勝 義 教 授 山 本 敏 行

教 授 田 崎 京 二

論文内容要旨

目 的

現在、種々の眼底疾患の治療に光凝固が多用され、それぞれ効果を発揮しており、また、光凝固後の網膜の形態学的研究も多くみられる。しかし、その酵素組織化学的研究および tracer を用いた研究の報告は少なく、網膜浮腫や出血に対する作用機序については、いまだ十分な説明がなされていない。そこで、1.呼吸系酵素からコハク酸脱水素酵素 (SDH) を、解糖系酵素から乳酸脱水素酵素 (LDH) を、また、ライソゾーム酵素の一つである acid phosphatase (Ac·Pase) を選び、光凝固後、網膜の修復過程において、それらの酵素活性がどのように変化しているかを酵素組織化学的に検索し、2.光凝固後、硝子体内に注入した異物がどのような径路で排除されるかを電顕で観察して、作用機序解明の手がかりとする。

実験材料および方法

1. 体重 3 Kg 前後の成熟有色家兎網膜に Xenon 光凝固を行った後、1, 3, 5, 7, 14, 21 日目に眼球を摘出し、凝固部網膜の新鮮凍結切片および伸展標本を作成し、それぞれの酵素反応を行った。SDH は、Nachlas-Tsou-Souz-Chang-Seligman 法、LDH は、Nachlas-Walker-Seligman 法、Ac·Pase は、Gomori 法の反応液を使用し、37°C、45 分間反応を行い、電顕にて観察した。Ac·Pase については、電顕でも観察した。

2. 体重 3 Kg 前後の成熟有色家兎網膜に Xenon 光凝固を行った直後、1% の suspension に調製した Polystyrene Particle (PP) の 0.1 ml を凝固部網膜近くの硝子体内へ注入した後 4, 7, 14 日目に眼球を摘出し、凝固部網膜の超薄切片を作製し電顕にて観察した。対照として光凝固を行わずに PP を硝子体内に注入した後、14 日目に眼球を摘出した網膜を観察した。

結果および考按

1. SDH 活性は全経過を通じ、凝固部および辺縁部の視細胞内節部で消失ないし弱まっており、凝固部より離れるにしたがい正常の活性状態を示した。LDH 活性および Ac·Pase 活性は、3 日から 14 日まで、凝固辺縁部の Muller 細胞と色素上皮細胞層に増強してみられた。また、伸展標本でも凝固部を中心に放射状に活性が強まってみられた。修復がすすむにつれて周囲との差がみられなくなってきた。電顕による Ac·Pase 活性の観察では、3 日および 7 日

目で凝固辺縁部の色素上皮の phagosome に活性がみられた、また、Muller 細胞の胞体内に散布性の活性がみられた。以上の結果から、光凝固により直接の熱による侵襲が網膜外層および脈絡膜血管におよぶため、mitochondria が anoxia のため変性したことを示す。しかし、呼吸と代り解糖系が活発となって、LDH 活性の高まりとしてみられたと思われる。即ち、解糖エネルギーが、組織修復に利用され、ライソゾーム酵素による崩壊産物の旺盛な貪食、消化作用が行われるものと考えられる。

2. 光凝固後、4 日目の網膜下腔に増殖し、かつ遊離した色素上皮細胞がみられ、その胞体内には多数の phagosome がみられた。また、内境界膜近くの硝子体内に hyalocyte がみられた。7 日目の硝子体および網膜内層に、多数の PP を貪食した hyalocyte がみられた。また、網膜外層には、色素上皮由来と考えられる macrophage に多数の PP が取り込まれていた。14 日目の網膜外層には、多数の PP を貪食した色素上皮由来の macrophage が多数存在し、その間隙には、Bruch 膜を貫いた Müller 細胞がみられた。また、脈絡膜では、中胚葉由来と考えられる macrophage に多数の PP が貪食されていた。また、それに類似した macrophage が網膜外層にもみられた。対照眼では、網膜および脈絡膜に PP はみつからなかった。以上の結果から、硝子体内に注入された PP は、光凝固後、硝子体に出現した hyalocyte から色素上皮由来の macrophage、更に脈絡膜の中胚葉由来の macrophage へと、貪食された形で脈絡膜へ移動してきたものと考えられる。

結 論

光凝固により、網膜内の病的産物は、凝固後の網膜の修復過程で、嫌氣的解糖作用によるエネルギーおよびライソゾーム酵素による異物貪食・消化作用により、脈絡膜へ排除されるであろうが、また、赤血球のような有形の病的産物は、増殖した hyalocyte、色素上皮由来の macrophage を経て、脈絡膜側の macrophage へと受け継がれて排除されるものと考えられる。

審査結果の要旨

光凝固療法は眼底疾患の治療に欠くことが出来ない手段となっている。しかし、その作用機序は殆んど不明である。そこで筆者は光凝固前後における網脈絡膜における酵素組織化学と微細構造の面から作用機序を明らかにしようとした。第1部ではコハク酸脱水素酵素（SDH）、乳酸脱水素酵素（LDH）および酸ホスファターゼ（AcPase）の光顯的組織化学を、AcPaseでは電顯組織化学も行った。第2部ではポリスチレン球（pp）を光凝固前後に硝子体内に注入し、ppがどのように消失してゆくかを観察することにより赤血球等の有型成分がどのように吸収されるかを知らうとした。実験動物は有色家兎でキセノン光凝固後の網脈絡膜へppが取り入れられる過程を経日的に電顯で観察した。

第1部の実験結果では、SDHは凝固後の全経過を通じて凝固部、およびその辺縁部において消失ないし、弱まって、正常でみられる視細胞内節における呼吸酵素の活性低下を示していた。一方LDHおよびAcPase活性は凝固後3日から14日まで辺縁部ミュラー細胞と色素上皮細胞に沿って増強されていた。これらの結果は熱凝固によってミトコンドリアによる呼吸が低下した代わりに、解糖作用が旺盛となってエネルギー源となっていることを示唆する。又AcPaseはそのエネルギーを利用した食細胞による清掃作用の活発さを示唆する。電顯組織化学的にはAcPase活性を示す硫化鉛の沈着はミュラー細胞体内に散布性に、色素上皮およびそれに由来する食細胞ではファゴゾーム内にみられたことは、この推測を支持するであろう。

一方、硝子体内へ注入されたppは凝固後7日目に網膜内へ侵入したと思われたhyalocyte内に取込まれてみられ、14日目には色素上皮細胞由来と考えられる多数の食細胞内に取込まれさらに脈絡膜側には血行由来と推測される貧細胞が現れ、ppを貧食していた。したがって、ppはhyalocyte、色素上皮性食細胞、および中胚葉性食細胞へとリレーされて排除されると考えられた。

以上の如く、本論文は光凝固後の網膜の修復過程における諸酵素の推移から、病的産物のうち液体成分と有形成分の排除に関する機構の一部を明らかとし、ひいては光凝固療法の作用機序を明らかにした点において意義と価値があり、医学博士の学位を授与するに値する。