

## 正常家兔眼における結膜ゴブレット細胞の分布および 自己結膜移植後のゴブレット細胞の挙動について

岸下 仁, 中安 清夫

順天堂大学医学部眼科学教室

### 要 約

結膜ゴブレット細胞は, ocular surface の維持に必要不可欠であり, 障害された ocular surface の再構築に重要である. しかし, 結膜上皮移植を行った場合の挙動は明らかでない. 今回我々は, 白色家兔を実験動物とし, 正常結膜のゴブレット細胞の分布を検索するとともに, ゴブレット細胞の多い部分の結膜を自己移植し, 移植後のゴブレット細胞の挙動を組織学的に観察した. その結果, ①家兔正常結膜のゴブレット細胞の分布は, 上・下側ともに眼瞼の瞼縁に沿った部が最も多く認められた ( $p <$

0.01). ②家兔眼の強膜上に自己結膜移植を行ったところ, 移植片上のゴブレット細胞は移植後3日目には一時消失するものの, 7日目以降再び出現し, さらに, 14日目までには多数のゴブレット細胞が観察された. ③移植後7~14日目に, 移植片結膜の上皮の分化が起こった. (日眼会誌 100: 433-442, 1996)

キーワード: 結膜ゴブレット細胞, Ocular surface, 家兔, 分布, 自己移植

## Distribution of Conjunctival Goblet Cells and Observation of Goblet Cells after Conjunctival Autotransplantation in Rabbits

Hitoshi Kishishita and Kiyoo Nakayasu

Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

### Abstract

Conjunctival goblet cells are essential for maintaining a normal ocular surface and important for recovering a diseased ocular surface. However, how goblet cells in conjunctival epithelium evolve after transplantation are uncertain. We experimented with albino rabbits to study the distribution of goblet cells in normal conjunctiva. We performed autograftings of conjunctiva which contained many goblet cells on the sclera of albino rabbits, and made histological observations on how goblet cells evolved after transplantation. The results were as follows. ① Goblet cells in the normal rabbits were most abundant at the lid margin of both upper and lower tarsal conjunctiva. ② We made autograftings of

conjunctiva on the sclera of albino rabbits. The goblet cells on the transplanted conjunctiva disappeared for a short time on the 3rd day after transplantation. On the 7th day and onwards they reappeared, and by the 14th day a large number of goblet cells were observed. ③ Between the 7th and 14th day after autografting, epithelial differentiation of the grafted conjunctiva occurred. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 433-442, 1996)

Key words: Conjunctival goblet cell, Ocular surface, Rabbit, Distribution, Autografting

### I 緒 言

結膜移植術は, 翼状片切除術など日常臨床においてしばしば施行されている術式である. 従来から, 本手術方法は, 単に結膜組織の欠損部分を新しい結膜で再被覆する

ことを目的として施行されてきた. しかしながら, 近年, 化学腐蝕・スティーブンス・ジョンソン症候群などの重篤な角結膜疾患に対する治療法を考える上で, 「Ocular surface の再構築」という概念が導入され<sup>1)2)</sup>, 角膜または結膜, 特にその上皮細胞の移植術が改めて注目されてい

別刷請求先: 113 東京都文京区本郷3-1-3 順天堂大学医学部眼科学教室 岸下 仁  
(平成7年7月10日受付, 平成8年1月23日改訂受理)

Reprint requests to: Hitoshi Kishishita, M.D. Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine, 3-1-3 Hongo Bunkyo-ku Tokyo 113, Japan

(Received July 10, 1995 and accepted in revised form January 23, 1996)



る。取り分け、結膜上皮細胞層内に存在するゴブレット細胞は、涙液ムチンの産生細胞として正常な ocular surface を維持するために、あるいは障害を受けた ocular surface を構造的にも機能的にも再生させるためには必要不可欠な細胞と考えられる<sup>3)-5)</sup>。しかしながら、結膜移植を施行した場合、結膜上皮細胞層のゴブレット細胞が移植後どのような挙動を示すかについて、角膜上に移動したゴブレット細胞の挙動について論じた報告<sup>6)7)</sup>はあるものの、結膜上に留まったゴブレット細胞の挙動に関する報告<sup>8)</sup>はほとんどない。また、Kessing<sup>9)</sup>によって、ヒトの結膜ゴブレット細胞の分布は詳細に調べられているものの、家兎眼におけるゴブレット細胞の分布に関する報告<sup>10)11)</sup>は少ない。しかも、従来の報告では、結膜上の数点のみをプロットしてゴブレット細胞の分布を観察しているにすぎず、結膜全体を詳細に検討した報告はない。そこで、今回我々は、白色家兎を実験動物とし、正常結膜のゴブレット細胞の分布を走査型電子顕微鏡を用いて詳細に検索するとともに、ゴブレット細胞の多い部分の結膜を自己移植し、移植後のゴブレット細胞の挙動を組織学的に観察し、若干の知見を得たので報告する。

## II 実験方法

### 実験1：家兎正常結膜のゴブレット細胞の分布

白色家兎(体重約3kg)3匹6眼の全結膜を眼瞼および眼球に付着させたまま摘出し、2.5% グルタルアルデヒド液で固定した。1眼につきその全結膜を上下に2分割し、上側の結膜を Upper とし、下側の結膜を Lower とした。次に、上・下側ともに眼瞼側と球結膜側に2分割し、それぞれを tarsal と bulbar とした。次に、上・下の眼瞼をそれぞれ瞼縁側・中央・円蓋部に3分割し、各々を lid margin・middle・fornix とした。同様に、球結膜も円蓋部・中央・輪部側に3分割し、それぞれを fornix・middle・limbus とした。横方向に12分割された結膜を、さらに縦方向において鼻側・中央部・耳側に3分割し、それぞれを Nasal・Middle・Temporal とし、横方向に分割された結膜に縦方向の分割を加え、全結膜を合計36の部位に分割した(図1)。それぞれの部位について3~5か所、すなわち6眼で合計18~25か所の結膜表面を走査型電子顕微鏡(×1,000)を用いて写真撮影し、印画紙上から結膜表面1mm<sup>2</sup>当たりのゴブレット細胞数を計測した。そして、2元配置の分散分析を施行し、その後、各2群間においてt検定を行い統計的な検討を加えた。

### 実験2：白色家兎眼球を用いた自己結膜移植

本実験には白色家兎(体重約3kg)6匹12眼を用いた。10時から2時の眼瞼および眼球結膜を剥離除去し、さらに、上直筋を付着部から切断した。12眼中9眼には、同一個体の他眼の12時付近から採取した輪部球結膜3×3mmを図2のごとく7-0デキソン糸で強膜上に4針縫着し自己結膜移植を行った。また、残りの3眼は、結

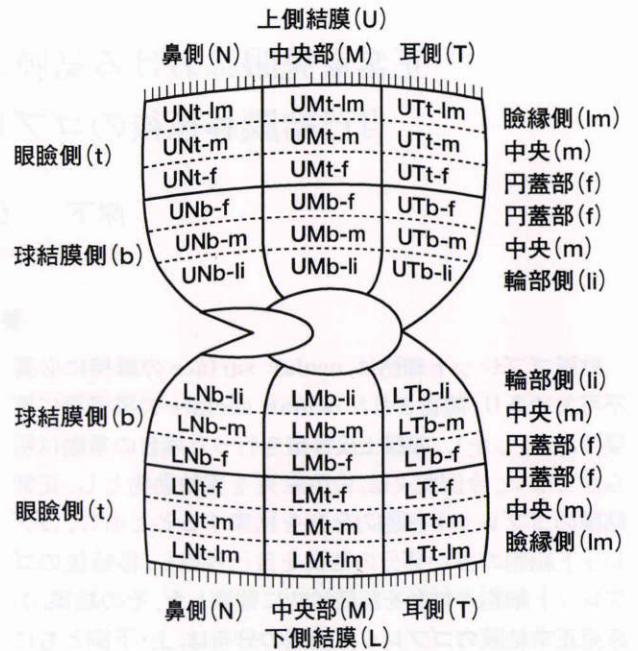


図1 全結膜の分割(左眼)。各々の部位に用いた略号を記載する。

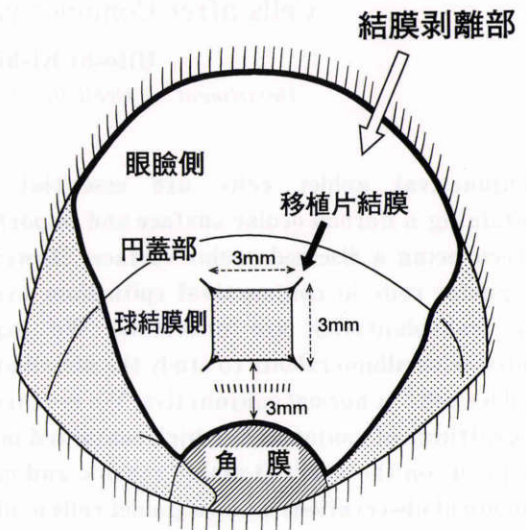


図2 自己結膜移植の概要図(左眼)。

膜の剥離除去のみで結膜移植は施行せずに対照とした。移植後3日目・7日目・14日目に眼瞼を含め眼球摘出後、2.5% グルタルアルデヒド液で固定し、移植片上および移植片から伸展した結膜上皮細胞層内のゴブレット細胞を過ヨウ素酸シッフ(PAS)染色した後、光学顕微鏡を用いて観察した。さらに、走査型電子顕微鏡を用いて同様の部位を観察した。

## III 結果

### 実験1

白色家兎3匹6眼における正常結膜を36の部位に分



表 1 結膜ゴブレット細胞の分布 (G細胞数/mm<sup>2</sup>)

		鼻側		中央部		耳側				
		平均値 (×10 <sup>2</sup> )	標準偏差 (10 <sup>2</sup> ) (n)	平均値 (×10 <sup>2</sup> )	標準偏差 (×10 <sup>2</sup> ) (n)	平均値 (×10 <sup>2</sup> )	標準偏差 (×10 <sup>2</sup> ) (n)			
上側結膜	眼瞼側	瞼縁側	27.6±17.1 (24)	26.2±14.7 (25)	29.0±14.9 (24)	27.6±15.5 (73) <sup>***</sup>	16.1±10.9 (395)	}		
		中央	13.4±8.2 (21)	15.1±8.2 (21)	17.0±7.9 (21)	15.2±8.1 (63)				
		円蓋部	18.4±9.7 (20)	17.2±6.0 (20)	14.6±8.5 (21)	14.8±8.2 (61)				
	眼球結膜側	円蓋部	10.2±5.8 (20)	11.3±6.9 (21)	9.7±5.2 (21)	10.4±6.0 (62)				12.0±6.4 (198)
		中央	11.0±4.9 (21)	12.5±8.4 (21)	8.6±5.7 (21)	10.8±5.8 (63)				
		輪部側	14.2±5.9 (25)	15.8±5.4 (24)	13.1±6.1 (24)	14.4±8.2 (73) <sup>**5</sup>				
下側結膜	眼球結膜側	輪部側	15.2±5.0 (24)	15.9±5.3 (24)	17.7±5.4 (24)	16.1±5.2 (72) <sup>**5</sup>	12.7±6.1 (201)	20.1±14.3 (391) <sup>**2</sup>	}	
		中央	9.4±2.8 (22)	8.3±2.6 (22)	10.0±4.6 (21)	9.2±3.5 (65)				
		円蓋部	11.2±7.5 (22)	13.7±8.2 (21)	11.5±5.4 (21)	12.5±7.1 (64)				
	眼瞼側	円蓋部	19.1±10.4 (18)	22.0±9.2 (22)	22.3±10.7 (22)	21.3±10.1 (62)	27.9±16.2 (190) <sup>**3</sup>			
		中央	17.7±9.2 (18)	19.2±8.5 (21)	20.9±13.7 (21)	19.4±10.7 (60)				
		瞼縁側	44.5±14.0 (20)	43.2±17.8 (24)	36.5±15.5 (24)	41.3±16.1 (68) <sup>**4</sup>				
		17.7±12.9 (255)	18.7±13.0 (266)	17.9±12.5 (265)			** : P<0.01			

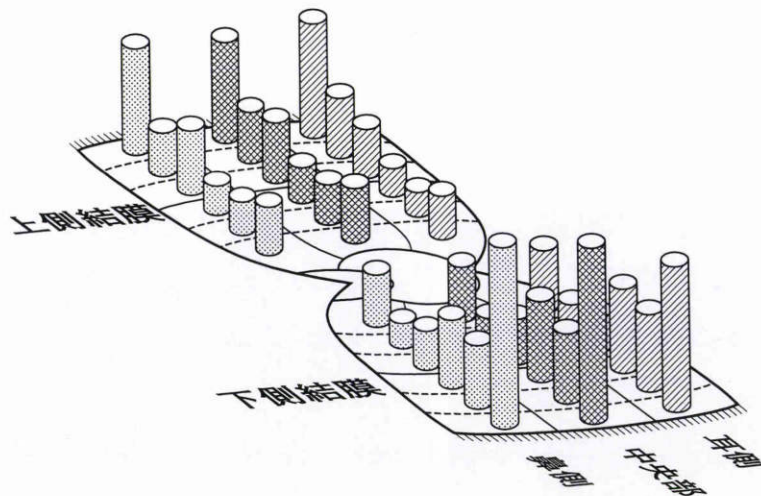


図 3 家兔正常結膜におけるゴブレット細胞の分布図。  
□ : 10×10<sup>2</sup>/mm<sup>2</sup>

割し、各々のゴブレット細胞の密度分布を表 1 に示す。ゴブレット細胞の密度の最も高い部位は Lower Nasal tarsal-lid margin site, すなわち下眼瞼鼻側結膜の眼瞼縁側であり、 $44.5 \times 10^2 \pm 14.0 \times 10^2 / \text{mm}^2$ であった。また、最も低い部位は Lower Middle bulbar-middle site, すなわち下眼瞼中央の眼球結膜の中間部であり、 $8.3 \times 10^2 \pm 2.6 \times 10^2 / \text{mm}^2$ であった(表 1, 図 3)。

各々の部位について統計学的な検討を加えてみた。最初に 2 元配置の分散分析を行い、全結膜を縦方向に 3 分割した場合、鼻側(Nasal)は  $17.7 \times 10^2 \pm 12.9 \times 10^2 / \text{mm}^2$ , 中央部(Middle)は  $18.7 \times 10^2 \pm 13.0 \times 10^2 / \text{mm}^2$ , 耳側(Temporal)は  $17.9 \times 10^2 \pm 12.5 \times 10^2 / \text{mm}^2$ であり、そ

の級間には有意差が認められなかった(表 1.1)。一方、全結膜を上眼瞼結膜の瞼縁側・中央・円蓋部, 上眼球結膜の円蓋部・中央・輪部側, 下眼球結膜の輪部側・中央・円蓋部, および下眼瞼結膜の円蓋部・中央・瞼縁側のごとく横方向に 12 分割し、分散分析を試みたところ、その級間には有意差が認められた( $p < 0.01$ )。

そこで、結膜を横方向に分割した場合について、2 群間の t 検定を行った。まず、全結膜を上・下側に 2 分すると、上側結膜(Upper)全体では  $16.1 \times 10^2 \pm 10.9 \times 10^2 / \text{mm}^2$ , 下側結膜(Lower)全体では  $20.1 \times 10^2 \pm 14.3 \times 10^2 / \text{mm}^2$ であり、下側結膜が有意に多かった(表 1.2 :  $p < 0.01$ )。次に、上・下側の結膜をそれぞれ眼瞼結膜と眼球結膜に分



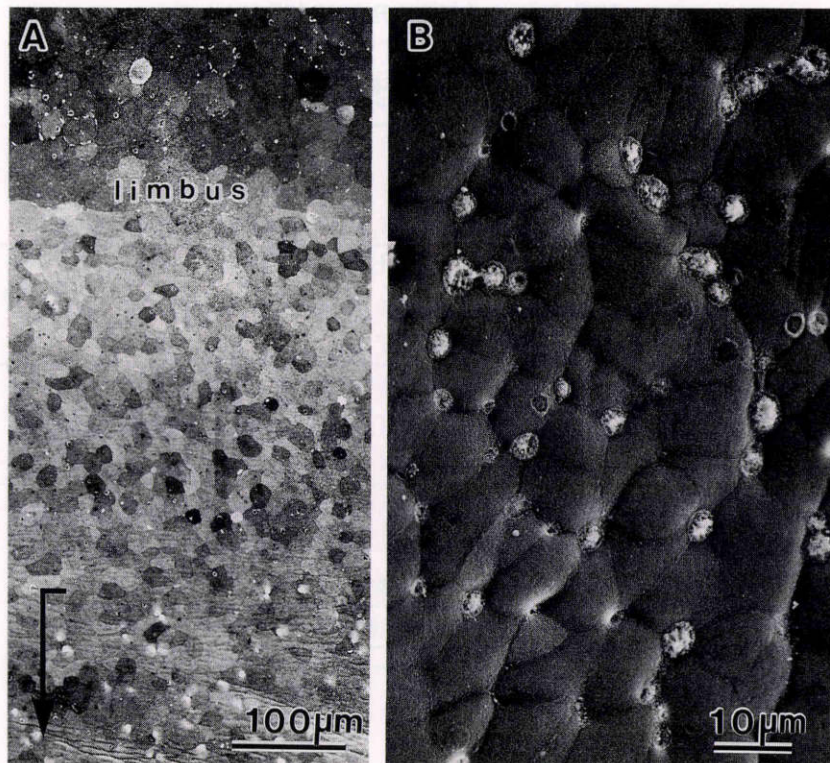


図4 家兎正常結膜の走査型電子顕微鏡(電顕)所見.

A: 上側中央の眼球結膜の輪部側(Upper Middle bulbar-limbus site)の弱拡大, 矢印は角膜輪部に平行して gobレット細胞の密度の高い部分, limbusは角膜輪部, バーは100  $\mu\text{m}$

B: 上側中央の眼球結膜の輪部側(Upper Middle bulbar-limbus site)の強拡大, バーは10  $\mu\text{m}$

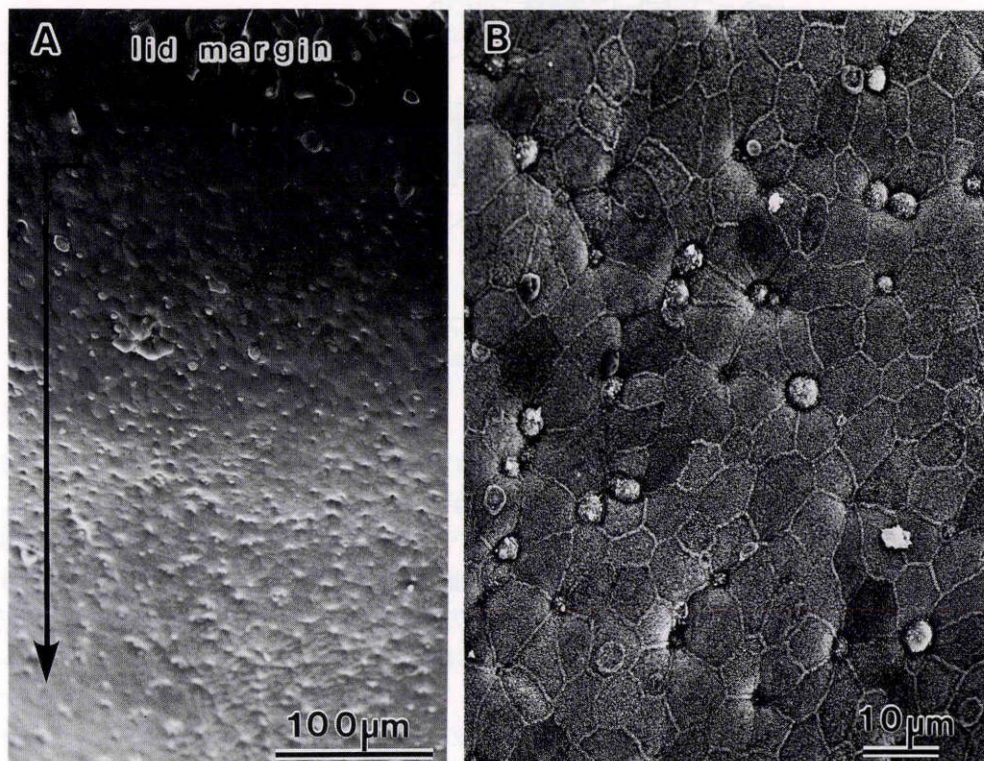


図5 家兎正常結膜の走査電顕所見.

A: 上鼻側の眼瞼結膜の瞼縁側(Upper Nasal tarsal-lid margin site)の弱拡大, 矢印は瞼縁に平行して gobレット細胞の密度の高い部分, lid marginは瞼縁, バーは100  $\mu\text{m}$

B: 上鼻側の眼瞼結膜の瞼縁側(Upper Nasal tarsal-lid margin site)の強拡大, バーは10  $\mu\text{m}$



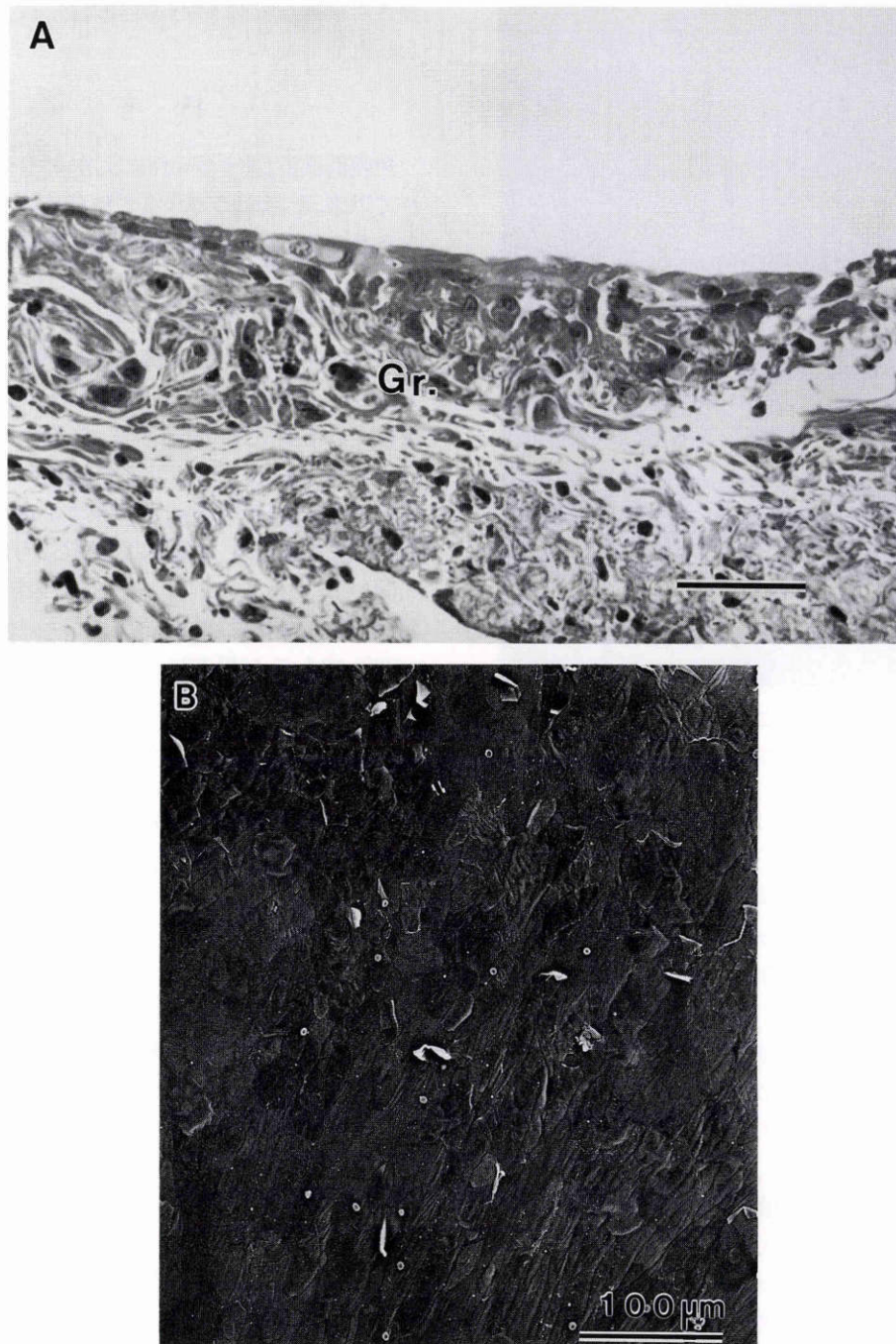


図6 移植後3日目の移植片にゴブレット細胞を認めない。

A: 過ヨウ素酸シッフ(PAS)染色, Gr. は移植片結膜. バーは50  $\mu\text{m}$ , B: 走査電顕所見. バーは100  $\mu\text{m}$

けて比較すると,上側結膜の眼瞼結膜(Upper tarsal)は  $20.3 \times 10^2 \pm 12.7 \times 10^2 / \text{mm}^2$ , 眼球結膜(Upper bulbar)は  $12.0 \times 10^2 \pm 6.4 \times 10^2 / \text{mm}^2$ であった.一方,下側結膜では,眼瞼結膜(Lower tarsal)は  $27.9 \times 10^2 \pm 16.2 \times 10^2 / \text{mm}^2$ , 眼球結膜(Lower bulbar)は  $12.7 \times 10^2 \pm 6.1 \times 10^2 / \text{mm}^2$ であった.すなわち,上・下側ともに眼球結膜に比べ,眼瞼結膜の方が有意に多くなっていた(表1.3:  $p < 0.01$ ).全結膜を上・下側に2分し,各々を瞼縁側から輪部側まで6分割し,それぞれを上側の結膜,下側の結膜の中で各2群間について比較すると,上側の結膜は瞼縁

側(Upper tarsal-lid margin)が  $27.6 \times 10^2 \pm 15.5 \times 10^2 / \text{mm}^2$ , 下側の結膜は瞼縁側(Lower tarsal-lid margin)が  $41.3 \times 10^2 \pm 16.1 \times 10^2 / \text{mm}^2$ であり,上・下側ともに瞼縁側が最も多く有意に認められた(表1.4:  $p < 0.01$ ).上・下側の眼球結膜を輪部側・中央・円蓋部に3分割し,それぞれを上側・下側の眼球結膜の中で各2群間について比較すると,上側の眼球結膜の輪部側(Upper bulbar-limbus)が  $14.4 \times 10^2 \pm 8.2 \times 10^2 / \text{mm}^2$ , 下側の眼球結膜の輪部側(Lower bulbar-limbus)が  $16.1 \times 10^2 \pm 5.2 \times 10^2 / \text{mm}^2$ であり,上・下側ともに眼球結膜の中では輪部側



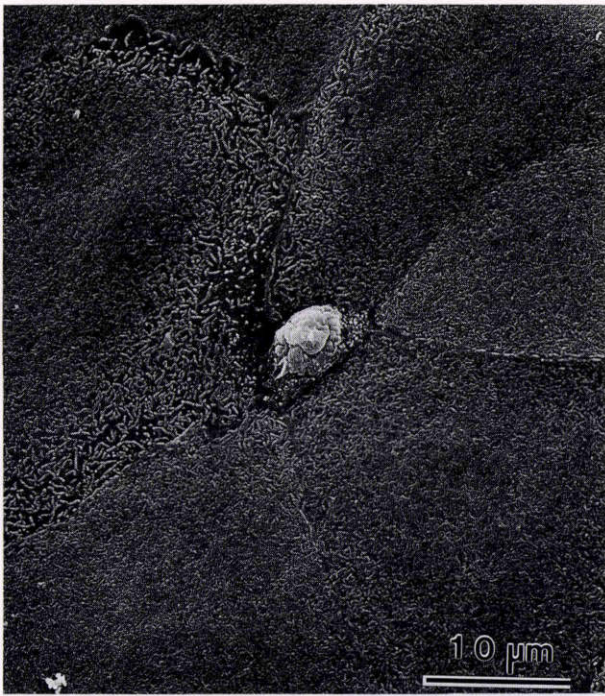


図7 移植後7日目の移植片にゴブレット細胞を認める。  
走査電顕所見。バーは10  $\mu\text{m}$

が最も有意に多かった(表1.5:  $p < 0.01$ )。

ゴブレット細胞の分布を調べる中で、上側中央の眼球結膜の輪部側(Upper Middle bulbar-limbus site)に、角膜輪部に平行してゴブレット細胞の密度の高い部分が全周に認められた(図4 A, B)。また、上鼻側の眼瞼結膜の瞼縁側(Upper Nasal tarsal-lid margin site)にも、瞼縁に平行してゴブレット細胞の密度の高い部分がすべての瞼縁側に認められた(図5 A, B)。

#### 実験2

自己結膜移植を施行した移植片上の結膜上皮細胞は、移植後3日目ではほとんど脱落していた(図6 A)。走査型電子顕微鏡で観察すると、上皮がはげ落ちて実質が一部露出しているような所見が認められた(図6 B)。移植後7日目および14日目になると、移植片上には再び上皮細胞が層状に観察された(図7, 8 A~C)。また、host側の結膜からも結膜上皮の伸展が観察された。

移植片上のゴブレット細胞について観察すると、移植後3日目には全く観察されなくなっていたが(図6 A, B)、移植後7日目になると移植片上にゴブレット細胞の出現が認められた(図7)。さらに、移植後14日目の移植片では多数のゴブレット細胞が観察された(図8 A~C)。

また、移植片周囲を観察すると、移植後3日目には移植片から周囲に伸展した上皮細胞層がわずかに認められ、移植後7日目にはその範囲が広がっていた。一方、移植片から伸展した上皮細胞層上のゴブレット細胞は、移植後7日目に初めて観察された(図9)。移植後14日目になると、移植片から伸展した上皮細胞層上のゴブレット細胞

はさらに増加していた(図10, 11)。以上の結果を表2に示した。

#### IV 考 按

角膜前涙液膜はWolf<sup>3)</sup>によりその存在が明らかにされて以来、形態面のみならず機能面からも様々な研究がなされてきた。涙液膜の最下層を形成するムコイド層についても多くの優れた研究があり、近年涙液ムチンはocular surfaceの物理的・生物学的な防御機能を果たしているばかりでなく、創傷治癒においても重要な働きをもつものと考えられてきた<sup>4)</sup>。このムチンの産生細胞は、従来から結膜上皮に局在するゴブレット細胞が主体であろうと考えられている<sup>5)</sup>。この結膜ゴブレット細胞の家兎結膜における分布は、Stuehl<sup>10)</sup>が走査型電子顕微鏡を用いて上皮細胞を5種類に分類し、円蓋部から輪部までの間の15か所につき、結膜上皮の表層細胞を50個以上調べ、全細胞数に対してゴブレット細胞の比率は4~22%であると報告している。また、結膜内の分布としては輪部に近い地点ではやや少ない傾向がみられたものの、全体としては結膜上のゴブレット細胞の分布に特徴的な傾向はなかったとしている。また、Huangら<sup>11)</sup>は輪部から約3mmの地点の4か所を調べ、成熟家兎においては下鼻側結膜に高い分布を示していたと報告している。家兎における結膜ゴブレット細胞の分布に関する報告は、我々の知る限り以上の2つの報告のみであった。残念ながら、この2つの報告は結膜の一部分のみの観察であり、結膜全体の細かな検討はなされていない。家兎を用いてゴブレット細胞に関する研究を試みる場合、正常家兎結膜におけるゴブレット細胞の詳細な分布は極めて基礎的で、しかも重要なデータとなるはずである。したがって、今回我々は、可能な限り詳細に家兎結膜のゴブレット細胞の分布を検索した。

一方、ヒト結膜のゴブレット細胞の分布については、Kessing<sup>9)</sup>により詳細に報告されている。その分布は、下鼻側に多く上耳側に少ない。特に鼻側円蓋部が最も多く、角膜輪部が最も少ない。眼瞼結膜を瞼縁側・眼瞼側・円蓋部に分けると、円蓋部に向かうほど多く、眼球結膜を輪部側・球結膜側・円蓋部に分けると、同じく円蓋部に向かうほどゴブレット細胞が多いと報告されている。今回の実験の結果と比較すると、ヒトでは鼻側結膜が耳側結膜より多いのに比べ、ウサギでは、耳側・中央・鼻側に3分割したとき、三者に差がみられなかった。また、ヒトでは眼瞼結膜・眼球結膜ともに、円蓋部に近い地点ほど多いのに比べ、ウサギでは輪部および眼瞼縁に沿って帯状に多い部分があるため、ヒトとは逆に眼球結膜の輪部側・眼瞼結膜の瞼縁側が多くなっていた。特に眼瞼縁に沿った部分では、上・下、鼻側・耳側を問わず非常に多く観察された。ヒトとウサギの分布に関して共通していたことは、下半分の結膜にゴブレット細胞が多かった点のみであっ



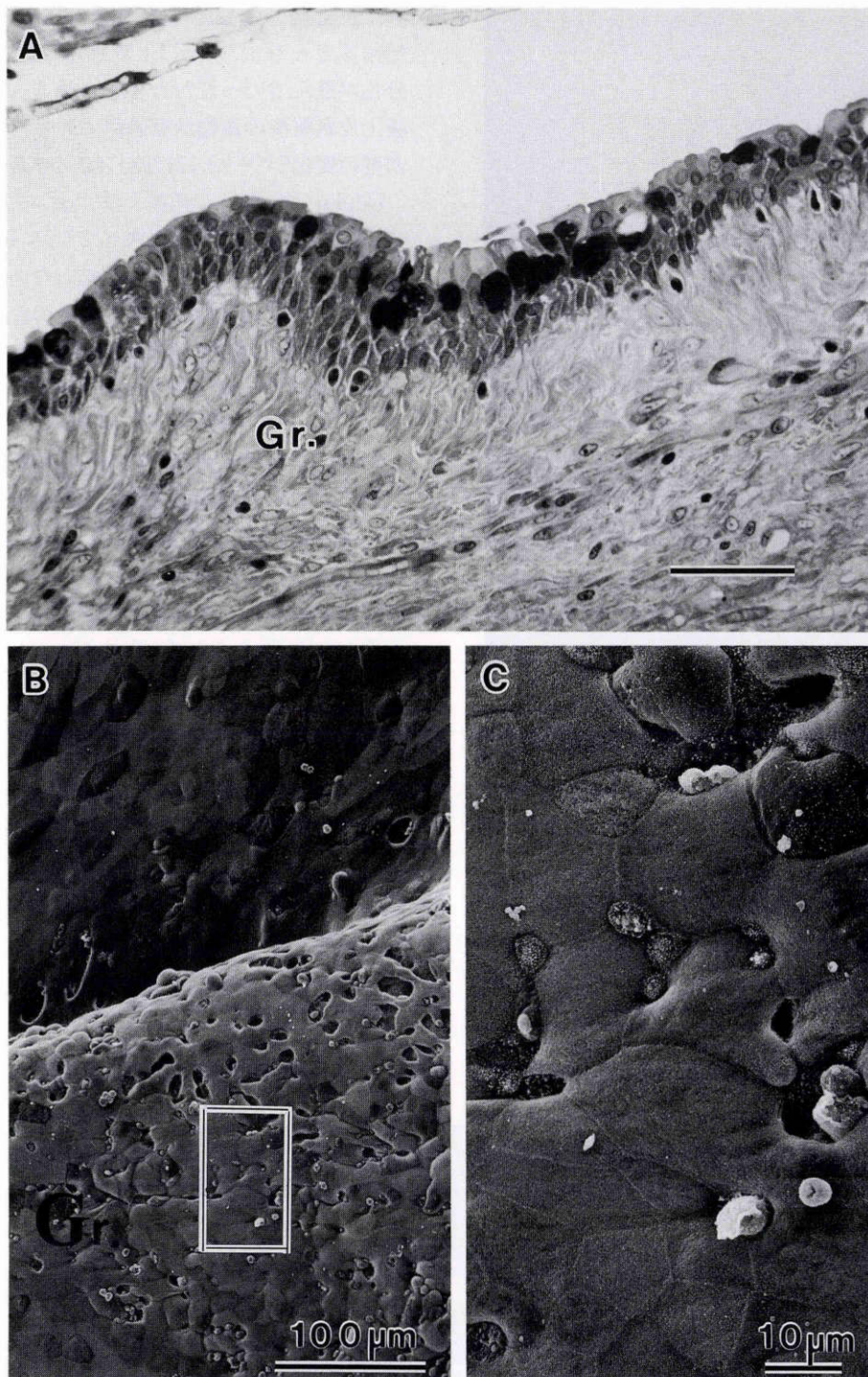


図8 移植後 14 日目の移植片に多数のゴブレット細胞を認める。  
 A: PAS 染色, Gr. は移植片結膜, バーは 50  $\mu\text{m}$ , B: 走査電顕所見, バーは 100  $\mu\text{m}$   
 C: 黒枠部の強拡大, バーは 10  $\mu\text{m}$

た.このような動物種によるゴブレット細胞の結膜上における分布の違いは,眼球の構造上の違い,例えば瞬膜の有無,角膜曲率半径の違い,主涙腺・副涙腺開口部の位置の違いなどによるものなのか,または,瞬目の多少,涙液分泌量の違いなど機能的な相違によるものなのか,理由は明らかではない.

以上のような正常家兎結膜におけるゴブレット細胞の

詳細な分布をふまえて,実験的結膜移植を施行し,術後移植片上のゴブレット細胞がどのような挙動を示すのかを検討してみた.その結果をみると,術後3日目までに移植した結膜片の上皮層内からゴブレット細胞は全く消失していた.移植後は手術侵襲によりゴブレット細胞からムチンが一斉に放出され,また,上皮の細胞分裂が盛んになるため,ゴブレット細胞への分化が行われず,結果として





図9 移植後7日目に移植片から伸展した上皮細胞内にゴブレット細胞を認める。  
走査電顕所見. パーは10 μm

ゴブレット細胞が消失したと考えられる。移植後7日目から14日目には、移植片結膜およびhost側の結膜から広範囲にわたり結膜上皮が伸展していた。そして、移植片上にも、伸展した上皮細胞層内にもゴブレット細胞が多数観察されるようになった。これは、この時期になると結

膜上皮細胞の分裂能は、移植後早期に比べ徐々に低下し始めるとともに、一部の上皮細胞はゴブレット細胞への分化が進んでいったためと思われる。これらの経過は、結膜上皮剥離後の創傷治癒過程におけるゴブレット細胞の密度の変化<sup>(6)(8)(12)(13)</sup>とほぼ同じ傾向であると考えられた。

Ocular surfaceの角膜上皮におけるstem cellについては、Schermerら<sup>14)</sup>が報告しているものの、結膜上皮についてはあまり研究がなされていない。また、結膜上皮層内のゴブレット細胞についてもその起源は全く知られていない。ただ、小腸や空腸の上皮層内のゴブレット細胞については、腸陰窩の底にstem cellが存在する<sup>15)</sup>といわれている。今回の実験からは、ある種の上皮細胞がゴブレット細胞に分布するのか、あるいは結膜のどの上皮細胞からもゴブレット細胞が分化するのかわからなかった。しかし、移植片上の上皮層内にゴブレット細胞が多かったことを考えると、移植片上に元々あったゴブレット細胞あるいは通常の上皮細胞から、新しいゴブレット細胞が分化したと考えられる。それがstem cellかtransient amplifying cell<sup>16)</sup>かは、当然のことながら不明であった。

慢性炎症など、上皮の増殖能が増す疾患では、ゴブレット細胞が減少すると考えられている<sup>17)</sup>。ゴブレット細胞が減少すれば、当然、涙液中のムチンも減少してocular surfaceの防御能が低下してしまう。こうなると炎症はさらに悪化し、上皮細胞の増殖能も増すという悪循環をなす。その悪循環を断ち、ocular surfaceの構造や機能を再構築するためにも一つの方法として結膜移植が考えられる。このような観点から、今後結膜移植を改めて見直す必要があると思われた。

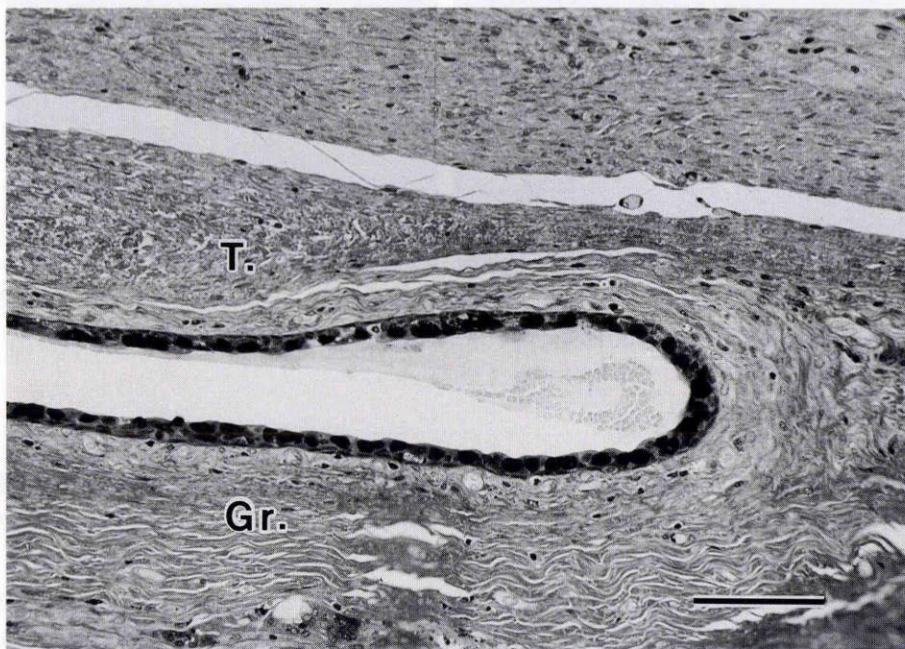


図10 移植後14日目に移植片から伸展した上皮細胞層内に多数ゴブレット細胞を認める。  
PAS染色. Gr. は移植片結膜. T は瞼縁側. パーは100 μm



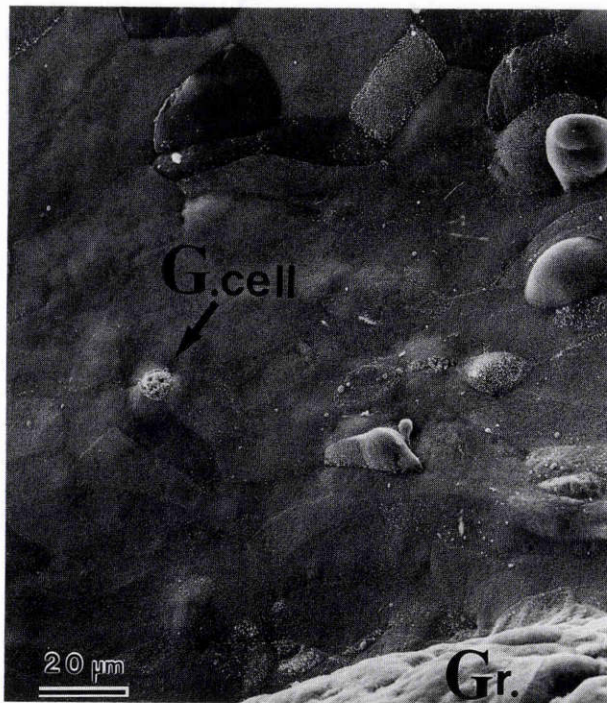


図11 移植後14日目に移植片から伸展した上皮細胞内にゴブレット細胞を認める。走査電顕所見。G. cellはゴブレット細胞。Gr.は移植片結膜。バーは20 μm

表2 自己結膜移植後のゴブレット細胞の挙動

	移植後3日目	7日目	14日目
移植片上のゴブレット細胞	(-)	(+)	(++)
移植片から伸展した上皮細胞層	僅か	広範囲	広範囲
伸展した上皮細胞層内のゴブレット細胞	(-)	(+)	(++)

(+) : 1~4個/100×100 μmのゴブレット細胞を認める。

(++) : 5個以上/100×100 μmのゴブレット細胞を認める。

近年、ゴブレット細胞を制御し得る可能性のある因子がいくつか報告されている。甲状腺ホルモンや適当な濃度のCaイオンは、*in vitro*においてゴブレット細胞の分化を刺激する<sup>18)~20)</sup>。また、ビタミンAは*in vivo*においても同様に作用するといわれている<sup>21)22)</sup>。壊されたocular surfaceの再構築に、結膜移植術とともにこれらの因子の臨床応用の可能性を検討することも今後の課題であると思われた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲下さいました眼科学教室金井 淳教授に深謝いたします。また、本論文の要旨は第98回日本眼科学会総会(1994年4月、横浜)において報告した。

#### 文 献

1) Thoft RA: Conjunctival transplantation. Arch Ophthalmol 95: 1425-1430, 1977.

- 2) Shapiro MS, Friend J, Thoft RA: Corneal re-epithelization from the conjunctiva. Invest Ophthalmol Vis Sci 21: 135-142, 1981.
- 3) Wolff E: The mucocutaneous junction of the lidmargin and the distribution of the tear fluid. Trans Am Ophthalmol Soc 66: 291-308, 1946.
- 4) 北野周作: Ocular surface—その生理と病態—. 日眼会誌 91: 1-26, 1987.
- 5) Record RE: The tear film. In: Duane TD, et al (Eds): Biomedical Foundations of Ophthalmology. Vol 2. Chap. 3. Harper and Row, Philadelphia, 1985.
- 6) 檀上真次, Friend J, Thoft RA: 角膜上皮剥離創傷治癒時の角膜輪部、結膜上皮部位別増殖能と杯細胞密度について。眼紀 39: 400-404, 1988.
- 7) Kinoshita S, Friend J, Thoft RA: Goblet cell proliferation in transdifferentiation of conjunctival to corneal epithelium in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 24: 1008-1014, 1983.
- 8) 檀上真次, Friend J, Thoft RA: 結膜上皮創傷治癒時における杯細胞と結角膜上皮のMitosisについて。眼紀 38: 1420-1425, 1987.
- 9) Kessing SV: Mucous gland system of the conjunctiva. A quantitative normal anatomical study. Acta Ophthalmol Supp 95: 7-131, 1968.
- 10) Steuhl KP: Ultrastructure of the conjunctival epithelium. In: Straub W (Ed): Developments in Ophthalmology. Vol 19. Karger, Basel, 1989.
- 11) Huang MC, Tseng SCG, Green WR: Distribution of conjunctival goblet cells in normal rabbits. ARVO abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci 25: 322, 1984.
- 12) Geggel HS, Friend J, Thoft RA: Conjunctival epithelial wound healing. Invest Ophthalmol Vis Sci 25: 860-863, 1984.
- 13) Kinoshita S, Kiorpes T, Friend J, Thoft RA: Goblet cell density in ocular surface disease. A better indicator than tear mucin. Arch Ophthalmol 101: 1284-1287, 1983.
- 14) Schermer A, Galvin S, Sun TT: Differentiation—related expression of a major 64K corneal keratin *in vivo* and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. J Cell Biol 103: 49-62, 1986.
- 15) Cheng H, Leblond CP: Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. Am J Anat 141: 537-562, 1974.
- 16) Huang AJW, Tseng SCG: Corneal epithelial wound healing in the absence of limbal epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 32: 96-105, 1991.
- 17) Thoft RA, Friend J, Kinoshita S, Nicolic L, Foster CS: Ocular cicatricial pemphigoid associated with hyperproliferation of the conjunctival epithelium. Am J Ophthalmol 98: 37-42, 1984.



18) **Black BL, Moog F**: Goblet cells in embryonic intestine: Accelerated differentiation in culture. *Science* 197: 368—370, 1977.

19) **Black BL, Smith JE**: Regulation of goblet cell differentiation by calcium in embryonic chick intestine. *FASEB J* 3: 2653—2659, 1989.

20) **Hennings H, Michael D, Cheng C, Steinert P, Holbrook K, Yuspa SH**: Calcium regulation of growth and differentiation of mouse epidermal cells in culture. *Cell* 19: 245—254, 1980.

21) **Huang AJ, Tseng SC, Kenyon KR**: Change of paracellular permeability of ocular surface epithelium by vitamine A deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 633—639, 1991.

22) **Obinata A, Kawada M, Endo H**: Induction of epidermal mucous metaplasia by culture of recombinants of undifferentiated epidermis and retinol—treated dermis in a chemically defined medium. *Dev Biol* 123: 59—62, 1987.



Figure 1. Micrograph showing the induction of epidermal mucous metaplasia in culture of recombinants of undifferentiated epidermis and retinol-treated dermis in a chemically defined medium. The image shows a dense field of cells with varying morphologies, characteristic of mucous metaplasia.

Figure 2. Micrograph showing the induction of epidermal mucous metaplasia in culture of recombinants of undifferentiated epidermis and retinol-treated dermis in a chemically defined medium. The image shows a dense field of cells with varying morphologies, characteristic of mucous metaplasia.