

ラットガラクトース白内障 Diet-Reversal の形態学的研究 (図3)

堤 元信・田坂 宏・照林 宏文
 赤木 好男・宮本 嘉久・茨木 信博 (京都府立医科大学眼科学教室)
 横井 則彦・茶本 薫・岡本庄之助
 糸井 素一

Morphological Study of Diet-Reversal in Rat Galactose Cataract

Motonobu Tsutsumi, Hirofumi Terubayashi, Hiroshi Tasaka,
 Yoshio Akagi, Yoshihisa Miyamoto, Nobuhiro Ibaraki,
 Norihiko Yokoi, Kaoru Chamoto, Shounosuke Okamoto
 and Motokazu Itoi

Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

要 約

実験的ラットガラクトース白内障には、diet-reversal という特徴的な現象の存在が古くから知られている。これはガラクトース含有食餌飼育によりいったん発症した白内障が、ガラクトースを含まない通常食餌に変換することによって治癒する現象であり、アルドース還元酵素 (AR) 阻害剤のうちで、100%完璧に AR 阻害作用が成立したモデルとして位置づけられる。本研究では、2種類の濃度のガラクトース含有食餌投与を行い、それぞれの diet-reversal 像を形態学的に観察することが目的である。水晶体線維細胞の膨化と破壊は、赤道部、前皮質、後皮質の順に起こり、再生正常水晶体線維細胞による白内障の修復も赤道部、前皮質、後皮質の順に行われることが判明した。(日眼 92:297-301, 1988)

キーワード：ガラクトース白内障，食餌変換，アルドース還元酵素，アルドース還元酵素阻害剤

Abstract

We fed 25% and 50% galactose chow to SD-strain male immature rats (50g body weight) for 1 or 3 weeks, and then changed the galactose chow to normal chow (diet-reversal). This procedure of diet-reversal seemed to be similar to the administration of one drug, having a completely inhibitory effect on aldose reductase. After diet-reversal, we observed the lenses macro and microscopically. The liquefied anterior cortex was gradually replaced by normal regenerated lens fiber cells, but the posterior cortex showed the progression of destruction of lens fiber cells. Repair occurred from the equator, the anterior cortex, and the posterior cortex. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 297-301, 1988)

Key words: Galactose cataract, diet-reversal, Aldose reductase, Aldose reductase inhibitor

I 緒 言

糖尿病性白内障研究の実験モデルとしては、ラットにガラクトースを与えることにより生じるガラクトース白内障をよく用いる。この発症機序は、ガラクトー

スがアルドース還元酵素 (AR) によりガラクトールに代謝され、これが水晶体線維細胞内に蓄積し、この水晶体線維に膨化、さらに破壊が起こるためである。この一連の動きはポリオール浸透圧説としてまとめられている¹⁾。

別刷請求先：602 京都市上京区河原町通店小路上ル 京都府立医科大学眼科学教室 堤 元信
 (昭和62年9月7日受付)

Reprint requests to: Motonobu Tsutsumi, M.D. Dept. of Ophthalmol., Kyoto prefectural Univ. of Med.
 Hirokojiagaru, Kawaramachidōri, Kamigyo-ku, Kyoto 602, Japan

(Accepted September 7, 1987)

ラットガラクトース白内障には、ガラクトース含有食餌を普通食餌に変えるという非常に簡単な操作により、白内障部分が透明治癒化するという現象が以前より知られている (Diet-Reversal と呼ぶ)。本実験においては、体重50gの Sprague-Dawley 系幼若ラットを用い、与えるガラクトース食餌の濃度によって2種類のガラクトース白内障を作り、Diet-Reversal による治癒過程を肉眼的ならびに光学顕微鏡学的観察を行った。これらの形態学的観察の結果は、将来 AR 阻害剤などの白内障治療薬が臨床応用された場合、その治療薬の効果判定に役立つものと思われた。

II 方 法

本実験には生後3週齢(体重50g)の Sprague-Dawley 系幼若ラットを用い、2群に分けた。第1群は、25%ガラクトース食餌を1週間与え、軽度の白内障を作り Diet-Reversal を行った。第2群は、50%ガラクトース食餌を3週間与え、全白内障を作り Diet-Reversal を行った。第1群は食餌変換時、変換後1週目、3週目に水晶体を摘出し、肉眼的ならびに光頭的に観察した。第2群は食餌変換時、変換後2週目、4週目、8週目、12週目に水晶体を摘出し、肉眼的観察及び光頭的観察を行った。光頭的観察の方法は、摘出

水晶体を4%paraformaldehydeを含む0.1Mリン酸緩衝液(pH7.4)にて固定し、続いてアルコール系列で脱水し、メタクリン樹脂に包埋した。1 μ mの薄切切片を作成し、トルイジン青染色後、顕微鏡観察を行った。

III 結 果

1. 第1群

ガラクトース食餌を普通食に変換した時点で摘出した水晶体は、肉眼的には皮質白内障を呈した。顕微鏡観察では、水晶体線維の膨化、液化が赤道部皮質から前囊下ならびに後囊下皮質にかけ広がっていた。なお赤道部皮質の変化が最も強く、他の皮質の変化は軽度であった(図1a)。Diet-reversal 1週間後では、膨化、液化した水晶体線維は赤道部の bow region より生じる再生水晶体線維により内側の核部の方向に押し込まれていた。さらに Diet-reversal 3週間後には、皮質全域の膨化、液化した水晶体線維は再生水晶体線維により置換され、肉眼的にも光頭的にも正常水晶体像を呈し、白内障治癒がほぼ完了したと考えられた(図1b)。

2. 第2群

50%ガラクトース食餌を3週間与えて生じる白内障は、第1群での白内障に比べその程度が強く、肉眼的に全白内障を呈していた(図2a)。顕微鏡でも、赤道部

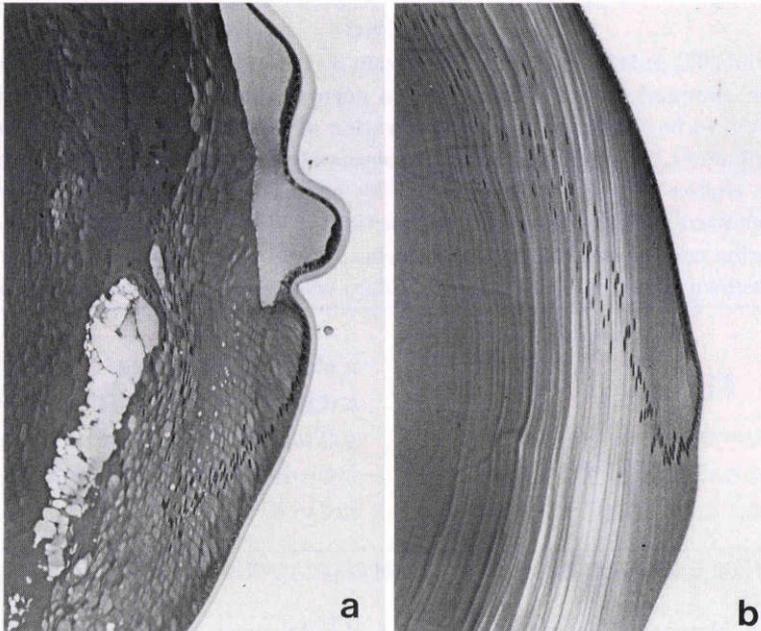


図1 25%ガラクトース食餌を1週間与えた後、普通食餌に変換した群($\times 120$)。a: 変換時。b: Diet-reversal 3週間後。

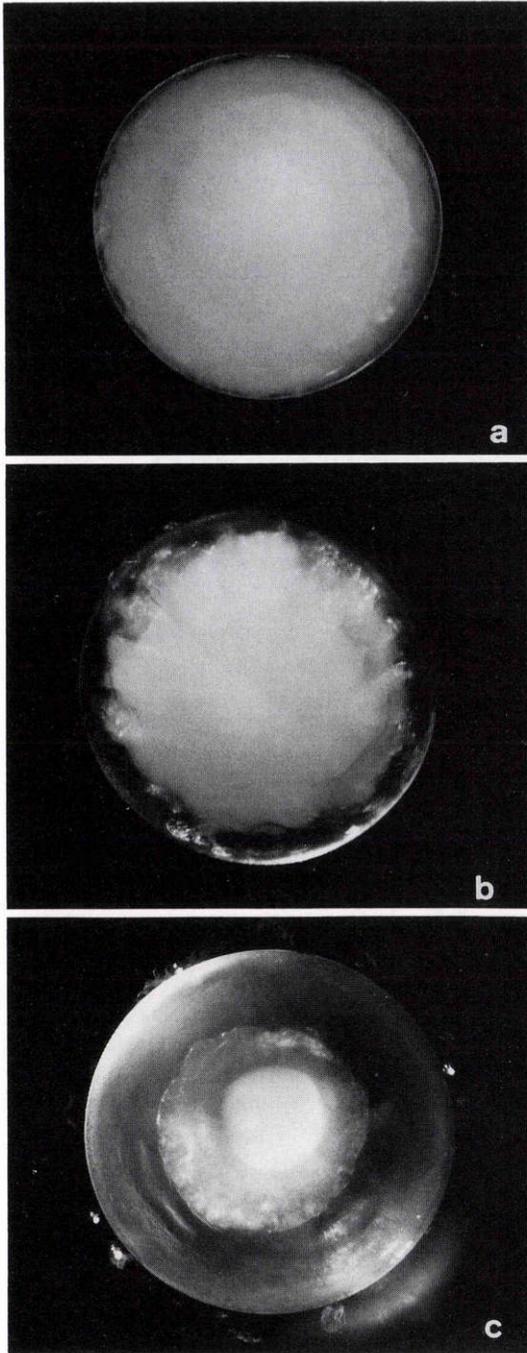


図2 50%ガラクトース食餌を3週間与えた後、普通食餌に変換した群の肉眼的観察(×13)。a: 変換時の全白内障。b: Diet-reversal 2週間後、表層の皮質に透明部分が見られる。c: Diet-reversal 12週間後、核部以外は透明治癒している。

最表層皮質に水晶体線維細胞形態をとる部分がわずかに存在するものの、再生水晶体線維の伸びは悪く、その内側は強い液化像を呈していた(図3a)。

Diet-reversal 2週間後では、肉眼的に赤道部表層より透明部分の出現が認められた(図2b)。光顕的には、この透明部分に相当して再生した水晶体線維細胞が赤道部表層皮質に見られ、前囊下と後囊下の方向に伸びているのが観察できた。

肉眼的観察ではDiet-reversal後4週、8週、12週と経過するに従って、赤道部より始まった透明化は前囊下皮質、後囊下皮質へと順々に拡大し、12週間後では核部のみに白濁を残し、他の部分は完全に透明化した(図2c)。光顕観察でも、赤道部皮質の再生した水晶体線維は膨化、液化が起こらず上下に長く伸び、前囊下皮質、後囊下皮質の順に正常化する像が観察された。とくにDiet-reversal 12週間後では、核部を除き大部分に正常水晶体線維が認められた(図3b)。

IV 考 按

筆者らは、数種のアルドース還元酵素阻害剤(ARI)が実験的ラットガラクトース白内障の発症を抑制、阻止(予防効果)し、さらに透明治癒できる(治療効果)ことを報告してきた^{2)~6)}。そして、アルドース還元酵素(AR)がラットガラクトース白内障の起因酵素であり、polyol-osmotic説に基づいて発症することはほぼ確証されている。

形態学的にラットガラクトース白内障の発症過程を見ると、まず白内障は赤道部皮質の表層に初発し、続いて前囊下皮質、最後に後囊下皮質に生じ、決して水晶体全体に同時に発症するのではない事はよく理解できる⁷⁾。本実験結果から判明したことは、Diet-reversalによるガラクトース白内障治癒過程においても、同様に、赤道部、前囊下、後囊下皮質の順に透明化が起こる事である。これらの所見から考えてみると、前極から後極に達する非常に長い1本の水晶体線維細胞において、部位によるなんらかの異なる代謝の存在が想像できた。

ガラクトース白内障のDiet-reversalによる修復は、ガラクトース蓄積によって膨化あるいは破壊された水晶体線維細胞が生き変わるのではなく、赤道部bow regionにおいて作られる再生水晶体線維が液化領域を内側の核部に押し込み、占有し、最終的に治癒させることが今回の形態学的研究により確認できた。ARIによるガラクトース白内障治癒過程も同様に、ARIは

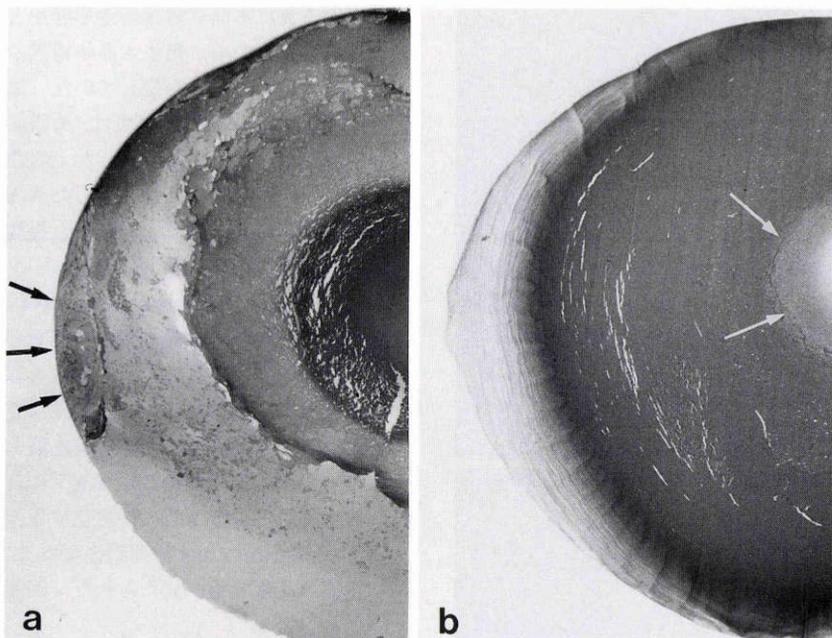


図3 50%ガラクトース食餌を3週間与えた後、普通食餌に変換した群(×45)。a: 変換時、水晶体線維(矢印)は赤道部表層にわずかに認められる。b: Diet-reversal 12週間後、核部以外の皮質は正常水晶体線維によって置き代わっている。

蓄積したガラクトールを分解代謝するのではなく、再生水晶体線維がARの存在下で破壊されるのを防止し、この再生した正常水晶体線維細胞の働きを守るのが、大きな作用機序である⁶⁾。従って、Diet-reversalによる白内障治癒とARI投与による白内障治療は、再生水晶体線維細胞の働きが透明治癒化の本質であり、等価と考えられた。すなわちこのDiet-reversalという操作は、100%AR抑制効果のあるARI投与と同じ効果を有するものであると想像できた。

ラットガラクトース白内障の発症様式には、急速進行赤道部発症型と緩徐進行皮質表層型がある⁷⁾。本実験で用いた2種のガラクトース白内障は前者の型に相当する。軽症の白内障はDiet-reversalにより比較的容易に透明治癒しうることが確認できたが、50%ガラクトース食餌という強い刺激による重症の白内障は、完璧に透明治癒化するのが困難であり、核の混濁は残存することが観察できた。後者の型の白内障の中には、ヒト糖尿病性白内障の特徴である後囊下混濁の形で発症する例があり⁸⁾、動物モデルとして将来糖尿病性白内障の治療薬研究において大きな助けになると確信している。次に、私達はこの型の白内障に対するDiet-reversalやARIの効果を検討する予定である。

以上のようにDiet-reversalによる白内障治癒過程を形態学的に詳細に検討することは、将来の新しい白内障治療薬としてのARIの効果判定の実験モデルとして、重要であると思われる。

本論文の要旨は第91回日本眼科学会総会にて講演した。

文 献

- 1) Kinoshita JH: Mechanisms initiating cataract formation. Proctor lecture. Invest Ophthalmol 13: 713—724, 1974.
- 2) 赤木好男, 田坂 宏, 中路 裕他: ラットガラクトース白内障に対する Aldose reductase (AR) 阻害剤の効果. 日眼会誌 89: 1276—1281, 1985.
- 3) 田坂 宏, 赤木好男, 中路 裕他: Aldose Reductase 阻害剤, Eisai E-1008 のガラクトース白内障に対する効果, その3. 眼紀 37: 797—802, 1986.
- 4) 赤木好男, 秋宗万理, 中路 裕他: Aldose Reductase 阻害剤(ICI. 128, 436)その1. ラットガラクトース白内障に対する効果. 眼紀 37: 991—995, 1986.
- 5) 赤木好男, 田坂 宏, 中路 裕他: ラット糖白内障とアルドース還元酵素阻害剤(ARI). あたらしい眼科 3: 1467—1470, 1986.
- 6) 宮本嘉久, 赤木好男, 田坂 宏他: アルドース還元酵素阻害剤(E-1008 エーザイ)点眼のガラクトー

ス白内障治療効果, その5. 点眼剤濃度差の比較検討. 眼紀 38: 900—906, 1987.

- 7) 赤木好男, 田坂 宏, 田辺稔邦他: 幼若および成熟ラットガラクトース白内障発症様式. 眼紀 37: 803—808, 1986.

- 8) 岡本庄之助, 照林宏文, 赤木好男他: アルドース還元酵素阻害剤による糖尿病性白内障の治療. 1. 糖尿病性白内障モデルの作成. 日眼会誌(投稿中). (第91回日眼総会原著)