

## Ochratoxin A による眼形成異常に関する研究 (IV)

—マウス胎仔の視神経乳頭部形成異常について—(図8)

大 鹿 智 (東海産業医療団中央病院眼科)

白 井 正一郎・馬 嶋 昭 生 (名古屋市立大学医学部眼科学教室)

Developmental Abnormalities of the Optic Disc Induced  
in Mouse Fetuses by Ochratoxin A

Satoru Ohshika\*, Shoichiro Shirai\*\* and Akio Majima\*\*

\*Department of Ophthalmology, Tokaisangyoiryodan Chuo Hospital

\*\*Department of Ophthalmology, Nagoya City University Medical School

## 要 約

妊娠7日のJcl:ICRマウスに ochratoxin A を腹腔内投与し、妊娠14日、16日、18日に開腹して胎仔を取り出した。胎仔の眼部の連続切片標本を作製して、視神経乳頭部の形成異常について組織学的に観察した。過剰増殖した眼杯内板(内板と略す)の眼茎内への陥入像、乳頭に接した内板が外反して乳頭部の胎生裂閉鎖不全を生じたもの、眼茎内に陥入した内板がさらに過剰増殖して眼茎裂閉鎖不全を起こした所見などが認められた。これらの異なった所見は、内板の過剰増殖が起こる時期と程度の差によって生じる同一スペクトル上の一連の形成異常と考えた。また、これらの異常はいずれも強膜篩状板の形成を阻害し、そのため、その程度に応じて乳頭部に小窩あるいは欠損などの様々な大きさの陥凹をもたらすものと結論した。(日眼 92:414—422, 1988)

キーワード: 視神経乳頭小窩, 視神経乳頭欠損, ochratoxin A, マウス胎仔

## Abstract

Pregnant Jcl:ICR mice were treated intraperitoneally with 2 or 3 mg/kg ochratoxin A on day 7 of pregnancy. The fetuses were removed by laparotomy on days 14, 16 or 18 of gestation. Then, the fetal eyes were histologically examined in serial sections to study developmental abnormalities of the optic disc. The fetal eyes of mice revealed various types and degrees of developmental abnormalities of the optic disc. These included invagination of the hyperplastic inner layer of the optic cup into the optic stalk, eversion of the hyperplastic inner layer adjacent to the optic disc with excessive mesenchymal tissue at the embryonic fissure, faulty closure of the embryonic fissure of the enlarged optic stalk with invagination of the inner layer of the optic cup, and heterotopic muscles in the enlarged optic stalk. These various abnormal findings were regarded as series of developmental abnormalities. These congenital optic disc anomalies were caused by a difference in the period and degree of overgrowth of the inner layer of the optic cup. We concluded that these anomalies impeding formation of the lamina cribrosa produced various excavations of the optic disc. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92:414—422, 1988)

別刷請求先: 476 東海市荒尾町丸根1 東海産業医療団中央病院眼科 大鹿 智 (昭和62年9月18日受付)

Reprint requests to: Satoru Ohshika, M.D. Department of Ophthalmology, Tokaisangyoiryodan Chuo Hospital 1 Marune, Arao-cho, Tokai 476, Japan

(Accepted September 18, 1987)

**Key words:** pit of the optic nerve head, coloboma of the optic nerve entrance, ochratoxin A, mouse fetus

## I 緒 言

視神経乳頭部に陥凹を生じる形成異常は臨床的に比較的多く、視神経乳頭小窩 (pit of the optic nerve head, 乳頭小窩と略す)、視神経乳頭欠損 (coloboma of the optic nerve entrance, 乳頭欠損と略す) をはじめ、朝顔症候群や傾斜乳頭などが知られている<sup>1)</sup>。これらの臨床像には移行型と考えられる症例もあり<sup>2)3)</sup>、発生機序について様々な意見が発表されているが<sup>4)~9)</sup> 確定的なものではなく、相互の関係についても同一スペクトル上の一連の疾患であるか否かで議論されている。

著者らは、従来から種々の外因を用いてマウスで実験奇形学的研究を行い、胎生期のいろいろな時期に眼部の異常所見を観察して臨床的に見られる様々な眼形成異常と比較検討し、その成立過程について考察を加え報告してきた<sup>10)~15)</sup>。Ochratoxin A はそれらの外因の中でも眼異常の発現頻度が非常に高く、眼形成異常の研究に極めて有用な催奇形因子である<sup>14)</sup>。

今回は ochratoxin A により成立したマウス胎仔の視神経乳頭部の種々の形成異常について、その発生機序および各々の異常の相互関係について検索し、臨床例との比較検討を行った。

## II 実験方法

実験動物として Jcl : ICR マウスを用い、未経産で発情期の雌を健康な雄と一晩同一飼育箱に入れ、翌朝腔栓を認めたものを妊娠 0 日とした。

妊娠 7 日に propylen glycol と蒸溜水の等量混合液に溶解した ochratoxin A (Makor Chemicals 製) を 2mg/kg または 3mg/kg 腹腔内に 1 回投与した。

妊娠 14 日、16 日または 18 日に屠殺し、ただちに開腹して胎仔を取り出し、双眼実体顕微鏡下で外表観察を行った。その後 2% グルタルアルデヒドと 5% ホルマリン混合液 (pH 7.2, 0.15M 磷酸緩衝液) で固定し、眼部を切り出してパラプラストに包埋した。前額断の眼部連続切片 (5~7 $\mu$  厚) を作製して、ヘマトキシリン・エオジン重染色を行い、光学顕微鏡で観察した。

## III 結 果

外表観察結果<sup>14)</sup>と、胎生各時期の視神経乳頭部の正

常所見<sup>15)</sup>についてはすでに記載した。組織学的観察を行った胎仔のうち胎生 14 日の観察胎仔数 115 例中 3 例 3 眼、胎生 16 日の 89 例中 5 例 6 眼、胎生 18 日の 419 例中 11 例 15 眼に視神経乳頭部の形成異常を認めた。

観察された視神経乳頭部形成異常は主に次の 4 種類に大別された。

### 1. 眼茎内への眼杯内板の陥入

過剰に増殖した眼杯内板組織 (内板と略す) が眼茎内に陥入した形成異常で (図 1~3)、胎生裂閉鎖不全はみられず、脈絡膜毛細血管は乳頭部に達するまで形成されていた。この種の異常所見は胎生 14 日の胎仔 2 例 2 眼、胎生 16 日の 3 例 3 眼、胎生 18 日の 6 例 7 眼に観察された。

### 2. 視神経乳頭部に接する胎生裂閉鎖不全

乳頭に接する部で内板が過剰増殖し、眼茎外へ外反していた。内板が外反した部分では網膜色素上皮層となる眼杯外反 (外板と略す) が存在せず、脈絡膜毛細血管も形成されていなかった (図 4~6)。また、開存したままの胎生裂から過剰な間葉組織が眼杯内に侵入している例もみられた (図 4, 6)。この型の異常は胎生 14 日に 1 例 1 眼、胎生 16 日に 2 例 2 眼、胎生 18 日に 4 例 6 眼認められた。

### 3. 上記の 1 と 2 とが合併したもの

内板が一侧では乳頭に接して外反し、他側では眼茎内に陥入していた (図 7)。このような異常は胎生 16 日と 18 日に各 1 眼ずつ観察された。

### 4. 眼茎部の胎生裂閉鎖不全

眼杯が前後に伸展し、視神経乳頭部と判断された狭窄部の後方に内板が大量に陥入して嚢胞状の膨瘤を形成していた (図 8)。陥入した内板は眼茎部の胎生裂でさらに外反しており、その部分の胎生裂は閉鎖不全を生じていた。視神経線維は陥入、外反した内板から発して、視交叉へと進展していた。この型の異常は胎生 18 日に 2 例 3 眼が観察されたが、そのうちの 1 眼では眼杯後方の膨瘤部に接して外眼筋が認められた。

## IV 考 按

乳頭小窩は先天性に視神経乳頭内に小陥凹を生じる疾患で、原始上皮乳頭の形成異常によって発生すると考えられている<sup>7)9)</sup>。

図 1~3 に見られた眼茎内に陥入した内板は、正常



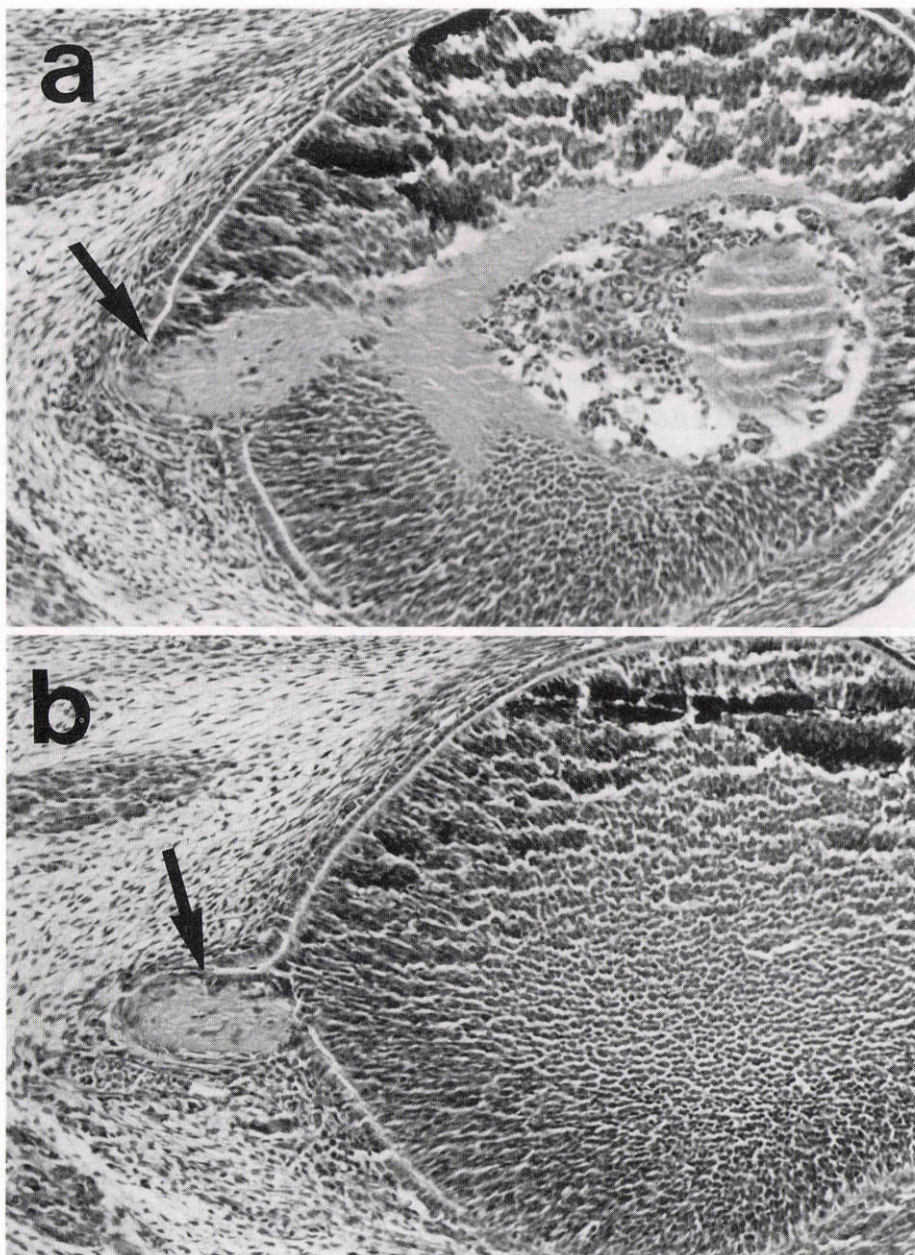


図1 ×100, H.E.染色, ochratoxin A 3mg/kg 投与, 胎生14日. a: 視神経乳頭部での切片標本, 眼茎入口部に眼杯内板組織が陥入している(矢印). b: aと同一眼の別の切片標本, 眼茎内に陥入した眼杯内板(矢印)が明らかである.

な網膜への分化, 發育を妨げられ, いずれグリア組織となるか, 退行変性を生じて萎縮消失すると推測される. また乳頭部に形成される強膜篩状板は, 内板が陥入した部分で形成を阻害され, 眼内圧に対する抵抗が弱くなって深い陥凹を形成しやすくなると考えられ

る. このようなマウスで観察された視神経乳頭の形成異常像は, 臨床的に報告されている乳頭小窩の組織像<sup>8)9)16)~18)</sup>と類似している. 臨床的に乳頭小窩は乳頭耳側に多いが<sup>9)19)</sup>, マウス胎仔でも内板の眼茎内への陥入は視神経乳頭の耳側に多く観察された. このよう



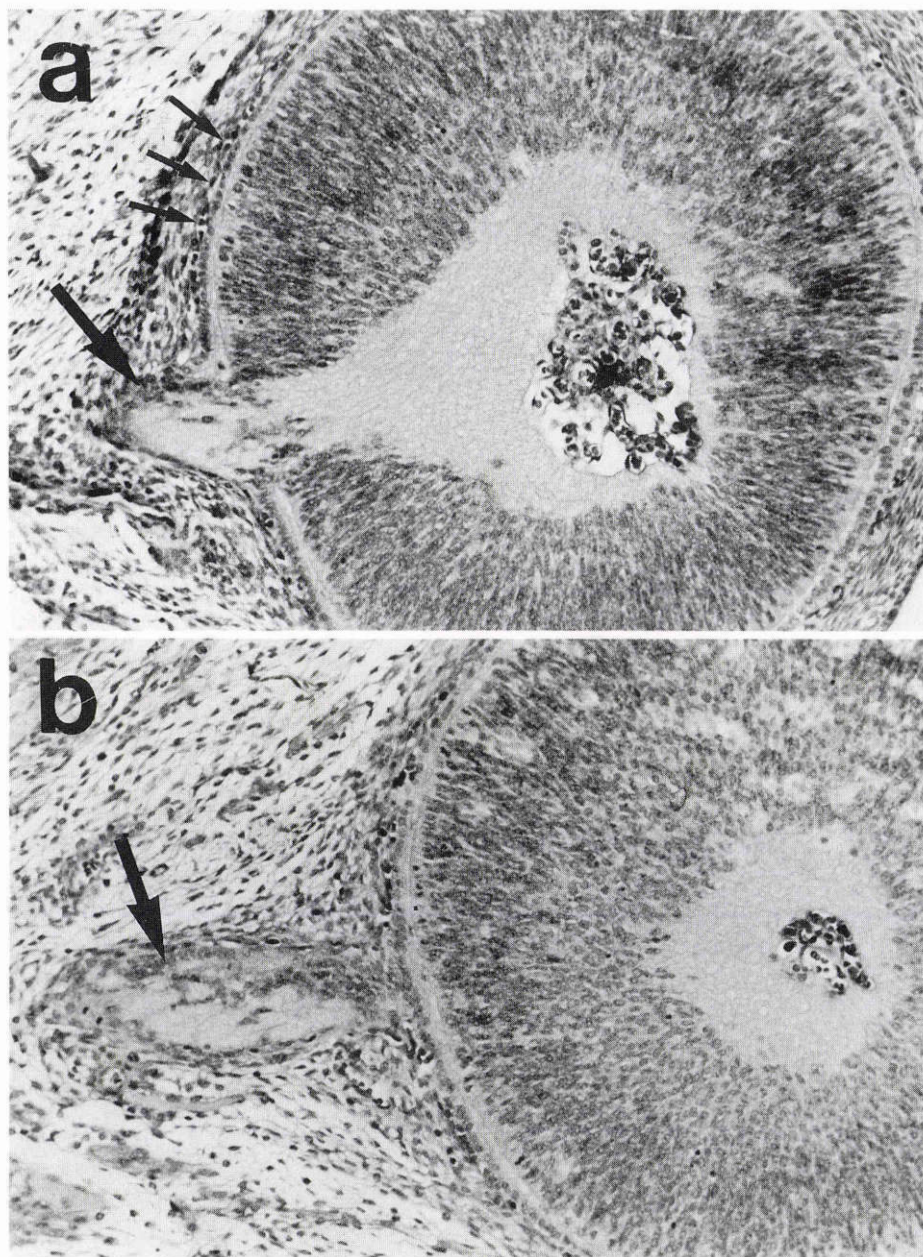


図2 ×100, H.E.染色, ochratoxin A 3mg/kg 投与, 胎生16日. a: 眼茎内に眼杯内板組織が陥入している(矢印). 眼杯外板周囲に脈絡膜血管が観察できる(小矢印). b: a と同一眼の別の切片標本, 眼茎内に陥入した眼杯内板(矢印).

なマウス胎仔の観察結果からも、乳頭小窩の発生機序は眼茎内への内板の異常陥入であることが示された。

マウス胎仔に見られた乳頭での内板の陥入は、内板の過剰増殖を伴っていた。この過剰増殖が生じた時に胎生裂がすでに閉鎖されておれば、過剰な内板は神経

節細胞から発生した神経線維に沿って眼茎内に陥入すると推測される。内板の陥入が眼茎耳側で多いのは、眼杯前端から乳頭部に到る長さが鼻側より耳側で長く、従って内板を形成している細胞数も多く存在するので、他の方向より過剰増殖の程度あるいは頻度が高



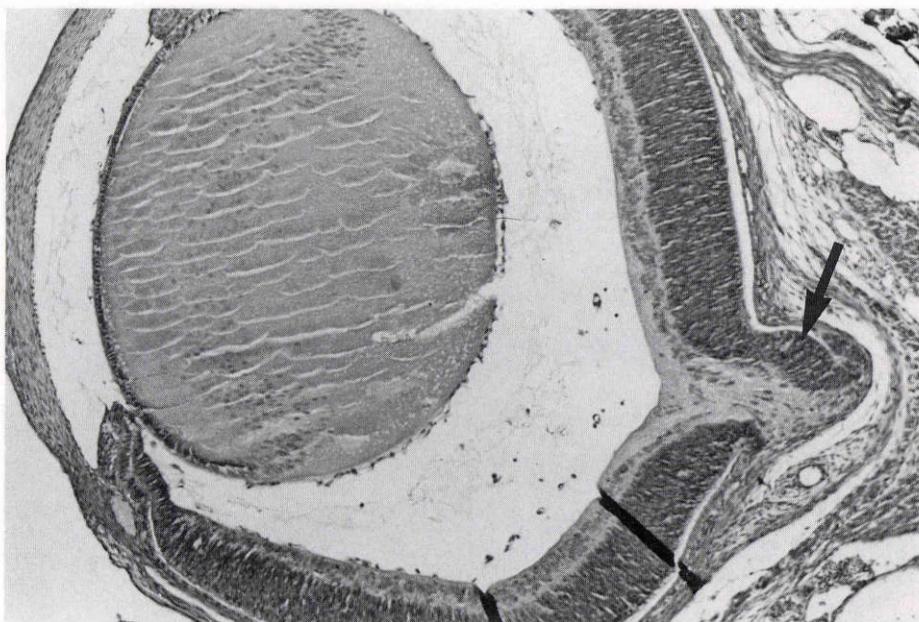


図3 ×50, H.E.染色, ochratoxin A 2mg/kg 投与, 胎生18日, 視神経鞘内に眼杯内板組織が陥入している (矢印).

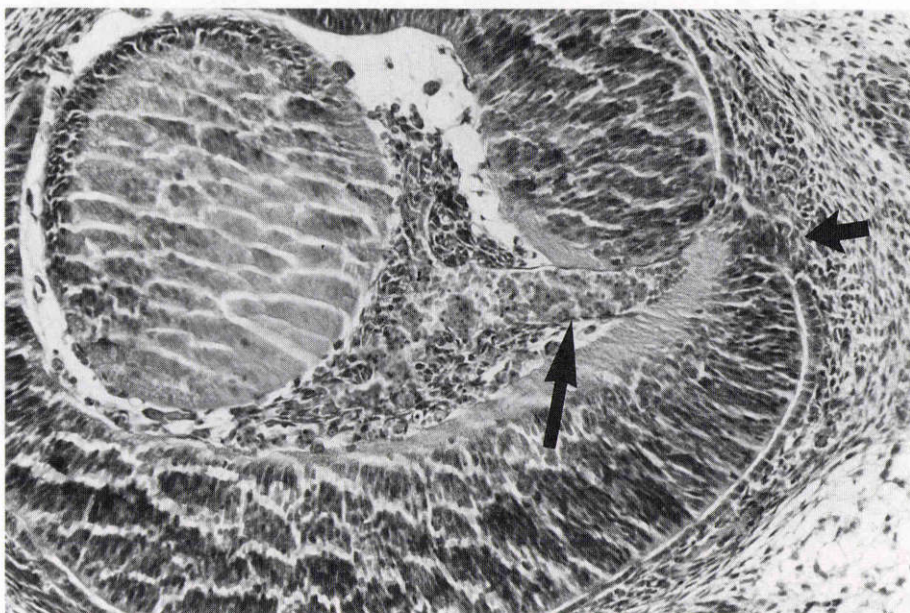


図4 ×100, H.E.染色, ochratoxin A 2mg/kg 投与, 胎生14日, 乳頭部に接して外反した眼杯内板 (小矢印), 硝子体動脈 (大矢印) および胎生裂から侵入した過剰な間葉組織.



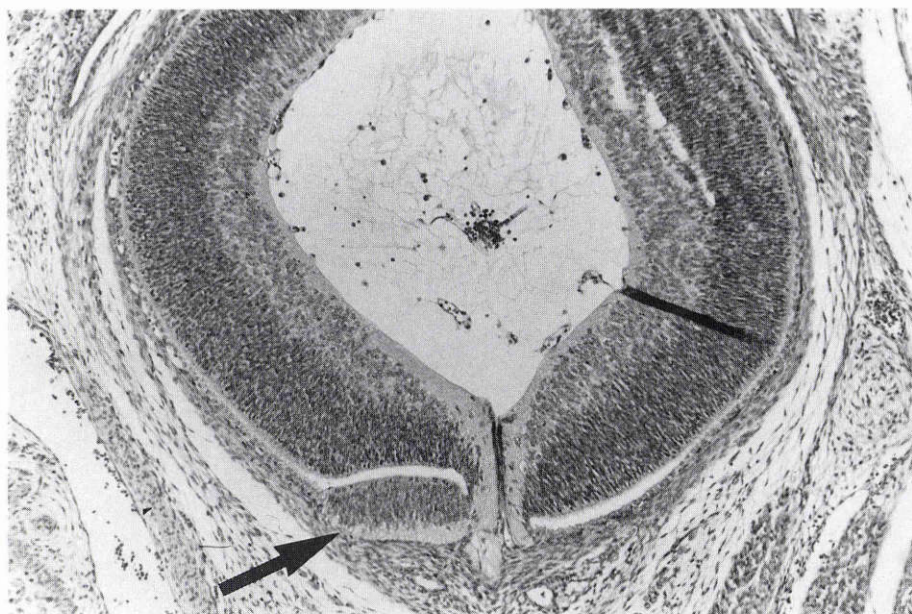


図5 ×50, H.E.染色, ochratoxin A 3mg/kg 投与, 胎生16日. 乳頭部に接した眼杯内杯の外反 (矢印).

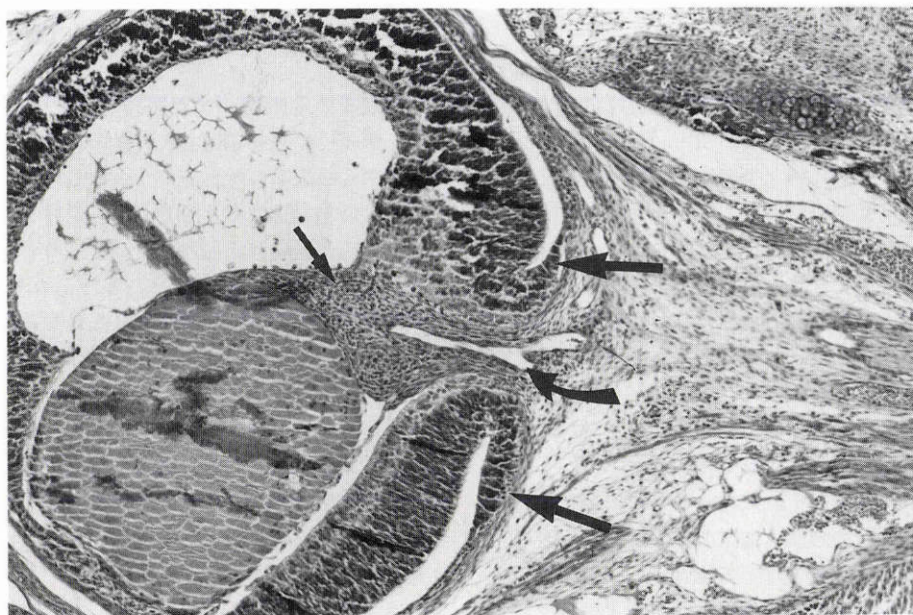


図6 ×50, H.E.染色, ochratoxin A 3mg/kg 投与, 胎生18日. 乳頭部に接して外反した眼杯内板 (大矢印), 胎生裂から眼内に侵入した間葉組織 (小矢印) と硝子体動脈 (曲矢印).



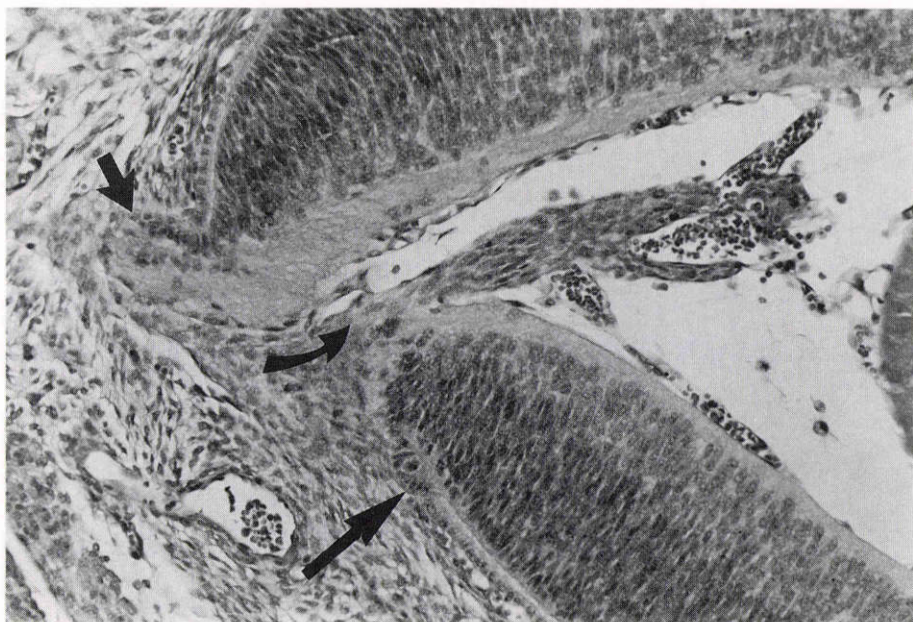


図7 ×100, H.E.染色, ochratoxin A 3mg/kg 投与, 胎生16日. 乳頭部に接して外反した眼杯内板(大矢印)と眼茎内に陥入した眼杯内板(小矢印). 胎生裂から硝子体腔に侵入した間葉組織(曲矢印).

くなりやすく, このため耳側で内板の異常陥入を起こし易いと考えられる.

乳頭欠損は検眼鏡的にみて陥凹の下方が最も深くなっている臨床例が多く<sup>1)5)</sup>, 胎生裂の後端部分に限局した閉鎖不全が原因とされている<sup>7)</sup>. しかし臨床的に, 乳頭から連続した脈絡膜欠損で乳頭欠損を伴っていない例は多く, 乳頭部の陥凹がどのようにして生じるのか明らかではない. 乳頭欠損に特徴的な大きく深い陥凹をもたらす要因として, 乳頭小窩に関して述べた強膜篩状板の形成不全がここでも関与していると推測される.

図4と6に見られたように, 胎生裂から眼杯内に侵入した過剰な間葉組織が乳頭に接して胎生裂部に残存し, 神経線維層下に封入される可能性がある. このような状態では, 網膜とそれに続く脈絡膜の分化, 発育が障害され, さらに強膜も通常の胎生裂閉鎖不全の場合より高度の形成不全となって脆弱化し, 同時にこの部分に接する乳頭部に誘導されるべき強膜篩状板の形成も阻害されて, 結果として乳頭下方部分を中心とした深い陥凹を生じると考えられる.

図7のように, 内板が乳頭周囲の一侧では眼茎内に陥入し, 他側では眼茎外で外反した所見は, 臨床的報

告にもある乳頭小窩と乳頭欠損の合併例<sup>2)20)</sup>に相当する形成異常であり, その成立機序を実験奇形学的に証明し得たと考える.

眼茎部の胎生裂がまだ閉鎖されず開存している時に, 眼茎内に過剰増殖した内板が陥入すると, 陥入した内板は眼茎部の胎生裂からさらに外反して, 図8のような所見を呈すると思われる. 膨瘤部に接して存在した筋肉は膨瘤部表面に付着したものと推測され, このような所見は Willis ら<sup>21)</sup>が報告した特異な形成異常あるいは桐淵ら<sup>22)</sup>が発表した奇異な運動をする乳頭異常に相当するものである. 膨瘤部に外眼筋が存在することは, その筋によって膨瘤部が眼球と独立して運動し得るので, 桐淵らの症例に見られた奇異な運動を説明する胎生学的所見である. またこれらの形成異常は乳頭欠損の特殊な型と言うことができ, 特に深い陥凹を有する乳頭欠損例の中には, マウスによる実験結果のように眼茎部の胎生裂閉鎖不全から生じる可能性がある.

内板と外板が均衡を保ちながら増殖して眼杯を形成する過程で, 内板は多層構造をとるように肥厚する. このことは, 外板に比べ内板の細胞増殖が旺盛であることを意味し, 内板は過剰増殖を来しやすい傾向にあ



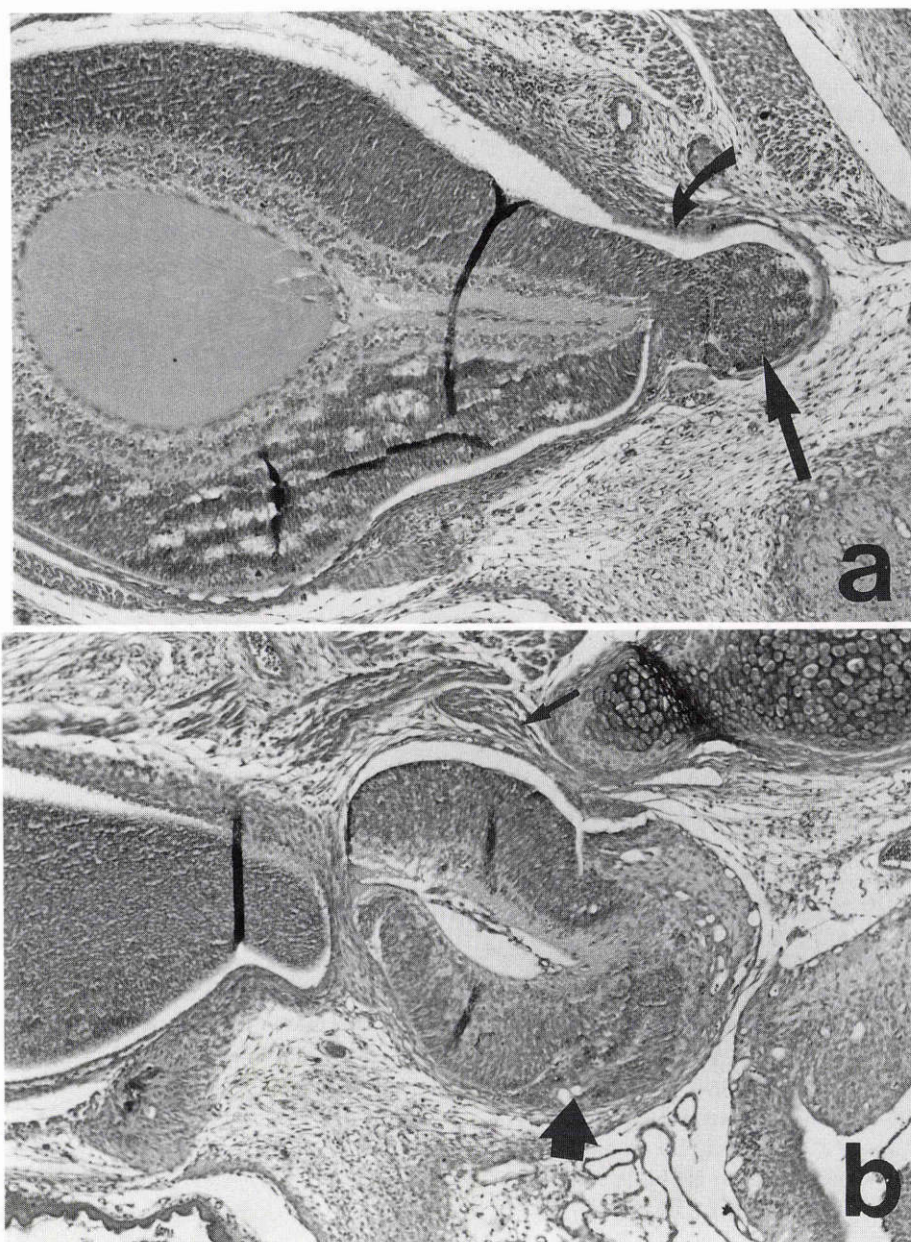


図8 ×50, H.E.染色, ochratoxin A 2mg/kg 投与, 胎生18日。a: 乳頭部(曲矢印)から眼茎内に陥入した眼杯内板組織(直矢印)。b: 同一眼の別の切片標本。眼杯内板が陥入して嚢胞状の膨瘤となった眼茎部に認められる胎生裂閉鎖不全(太矢印)。膨瘤部に接して形成された筋組織(細矢印)。

る。胎生裂が閉鎖される時に、内板と外板の均衡が崩れると、その時期や程度に応じてさまざまな視神経乳頭部形成異常を生じうる。乳頭に接する眼杯後端や眼茎に胎生裂閉鎖不全を生じたものは乳頭欠損になり、

眼茎内へ内板が陥入したものは乳頭小窩となり、これらは胎生裂の形成や閉鎖機序と関連して生ずる同一スペクトル上の一連の形成異常であると結論する。

本研究は昭和59年度科学研究費補助金一般研究(A)課題



番号59440075の援助を受けた。また本論文の一部は第88回日本眼科学会総会で報告した。

# 文 献

- 1) **Brown GC, Tasman WS**: Congenital anomalies of the optic disc. New York, Grune & Stratton Inc, 127—157, 1983.
- 2) **Savell J, Cook JR**: Optic nerve colobomas of autosomal-dominant heredity. Arch Ophthalmol 94: 395—400, 1976.
- 3) **東 範行, 植村恭夫**: 乳頭周囲領域の拡大と陥凹を伴う視神経乳頭部先天異常. 臨眼 35: 599—605, 1985.
- 4) **Brown GC, Shields JA, Goldberg RE**: Congenital pits of the optic nerve head 2: Clinical studies in humans. Ophthalmology 87: 51—65, 1980.
- 5) **Duke-Elder S**: System of Ophthalmology, Vol 3, Part 2. London, Henry Kimpton, 472—481, 1963.
- 6) **Duke-Elder S**: System of Ophthalmology, Vol 3, Part 2. London, Henry Kimpton, 672—683, 1963.
- 7) **Mann I**: Developmental Abnormalities of the Eye (2 ed), Philadelphia, JB Lippincott, 113—116, 1957.
- 8) **Payne BF**: Coloboma of the optic nerve in the human embryo. Am J Ophthalmol 24: 395—402, 1941.
- 9) **Brown GC, Tasman WS**: Congenital anomalies of the optic disc. New York, Grune & Stratton Inc, 97—126, 1983.
- 10) **竹内 廣, 橋本 勝, 白井正一郎**: X線による眼形成異常に関する実験的研究 II: 200R 照射によるマウス胎仔および出生後の眼異常の成立について. 日眼 81: 1180—1189, 1977.
- 11) **Shirai S**: Eye abnormalities in mouse fetuses caused by simultaneous irradiation of X-rays and ultrasound 2: Developmental abnormalities of the eye. Cong Anom 18: 269—279, 1978.
- 12) **白井正一郎, 湯口修次, 馬嶋昭生**: X線と超音波同時照射による眼形成異常に関する研究 I: 硝子体と視神経の形成異常について. 眼紀 30: 487—493, 1979.
- 13) **白井正一郎, 湯口修次, 馬嶋昭生**: X線と超音波同時照射による眼形成異常に関する研究 IV: 視神経乳頭部形成異常について. 眼紀 32: 689—692, 1981.
- 14) **白井正一郎, 大鹿 智, 湯口修次他**: Ochratoxin A による眼形成異常に関する研究 I. 日眼 88: 627—634, 1984.
- 15) **大鹿 智, 白井正一郎, 湯口修次他**: Ochratoxin A による眼形成異常に関する研究 II: 視神経無形成について. 眼紀 35: 937—945, 1984.
- 16) **Coats CG**: The pathology of coloboma at the nerve entrance. Roy Lond Ophthalmic Hosp Rep 17: 178—224, 1908.
- 17) **Seefelder R**: Ein pathologisch-anatomischer Beitrag Zur Frage der Kolobome und umschriebenen Grubenbildungen am Sehnerveneintritt. v Graefes Arch Ophthalmol 90: 129—137, 1915.
- 18) **Ferry AP**: Macular detachment associated with congenital pit of the optic nerve head: Pathologic findings in two cases simulating malignant melanoma of the choroid. Arch Ophthalmol 70: 345—357, 1963.
- 19) **Kranenburg EW**: Crater-like holes in the optic disc and central serous retinopathy. Arch Ophthalmol 64: 912—924, 1960.
- 20) **Brown GC**: Optic nerve hypoplasia and colobomatous defect. J Pediatr Ophthalmol 19: 90—93, 1982.
- 21) **Willis R, Zimmerman LE, O'Grady R, et al**: Heterotopic adipose tissue and smooth muscle in the optic disc. Arch Ophthalmol 88: 139—146, 1972.
- 22) **桐淵利次, 平田 勲, 知原秀樹他**: ひょうたん型眼球を呈した1例. 臨眼 39: 393, 1985 (抄).

(第88回日眼総会原著)