

Monosodium-L-glutamateによる幼若ラットの白内障および 小水晶体形成に関する形態学的研究 (図8, 表1)

川村 真理*・東 範行*・高坂 新一** (*慶應義塾大学医学部眼科学教室)
(**慶應義塾大学医学部生理学教室)

要 約

発達期ラットにおいて monosodium-L-glutamate (MSG) の水晶体に与える影響を検討した。Wistar 系ラットを使用し生後8日および9日に2回MSGを5mg/g.b.w.皮下注射を行い経時的に徹照検査, 眼球および水晶体重量測定, 組織学的検査を施行した。その結果生後30日以降に水晶体混濁が出現し, 生後120日以降では75%以上の個体に高率に白内障が認められた。白内障はいずれも硝子体血管附着部と思われる水晶体後極部中央付近より始まり周辺部に拡大した。組織学的には初期には水晶体上皮に異常は認めず, 水晶体後部皮質のモルガニ小球が見られた。成熟白内障では水晶体上皮の膨化, 変性および皮質細胞の変性が著明であり, また前囊下に上皮細胞の異常増殖や線維性偽化生, 変性等が見られる個体もあった。眼球および水晶体重量は生後60日以降ではコントロールと比較して軽くなり, 生後220日では水晶体重量はコントロールの約68%となった。水晶体に変化の生ずる原因としては代謝性の要因, 網膜の変化や硝子体血管遺残の影響等が考えられるが, MSG投与ラットに見られる白内障は, さまざまな眼組織の発生異常に伴う先天白内障の形成機序を研究する上で有用であると考えられた。(日眼会誌 93:562-568, 1989)

キーワード: Monosodium-L-glutamate, ラット, 白内障, 小水晶体

Morphological Studies on Cataract and Small Lens Formation in Neonatal Rats Treated with Monosodium-L-glutamate

Mari Kawamura*, Noriyuki Azuma* and Shinichi Kohsaka**

Department of Ophthalmology and Department of Physiology**, Keio University School of Medicine*

Abstract

Changes in the transparency and size of lenses in rats were investigated following administration of monosodium-L-glutamate (MSG). MSG (5mg/g b.w.) was injected subcutaneously on the 9th and 10th days after birth. Morphological changes of the lenses were examined ophthalmoscopically and histologically. Ophthalmoscopically, localized opacity was apparent at the posterior pole of the lens corresponding to the attached portion of hyaloid artery at 1 months of age. The incidence of cataract increased with age, reaching more than 75% at 4 months of age. Morgagni's globules were histologically detected in the opacity of the posterior lens cortex. Degenerative changes of the lens epithelium were observed in the mature cataract. However, the capsules of the lens were well preserved. The size and weight of the lens were smaller than those of controls. Although the pathogenesis of the cataract and small lenses are not clear at the moment, these findings indicate that

別刷請求先: 160 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部眼科学教室 川村 真理
(平成元年2月3日受付, 平成元年4月4日改訂受理)

Reprint requests to: Mari Kawamura, M.D. Dept. of Ophthalmol., School of Med., Keio Univ.
35 Shinano-Machi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160, Japan

(Received February 3, 1989 and accepted in revised form April 4, 1989)

administration of MSG could be an etiologic factor in cataract formation in the developing rat. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 562-568, 1989)

Key words: Monosodium-L-glutamate, Rat, Cataract, Small lens

I 緒 言

1957年に Lucas & Newhouse¹⁾によって、Monosodium-L-glutamate (MSG) を発達期の動物に投与すると網膜内層に選択的な変性が生ずる事が見出され、以後形態学的な検討を始めとして多くの研究がなされている^{2)~4)}。しかしながらこれまでの眼組織における研究の多くは網膜についてのみの検討であり、他の組織の変化についてはほとんど調べられてはいない。

先に我々は発達期のラットに MSG を投与し、網膜以外の硝子体血管等の組織にも変化が生ずること⁵⁾や、小眼球が形成されること⁶⁾を報告した。また同時に水晶体の重量も軽くなり白内障が出現する事も見出した。MSG 投与による水晶体の変化については過去にはラットやマウスにおいて水晶体重量が軽くなること²⁾⁴⁾、ニワトリにおいて白内障が生ずるという記載⁷⁾はあるが、いまだに系統的検索は行われていない。今回我々はラットに MSG を投与することによる水晶体の重量の変化、ならびに白内障の出現について検討したので報告する。

II 材料および方法

材料は Wistar 系ラット (雄性のみ) を使用した。方法は、前報⁶⁾で示した如く MSG 投与による眼球および網膜、視神経の変化は生後 8 日および 9 日 (出生当日を 0 日として数えた) の 2 回の投与を行った場合に著明であったため、今回は同様に生後 8 日および 9 日に MSG の 5mg/gb.w 皮下注射を行った。またコントロールとしては同日齢に同量の生理的食塩水の皮下注射を行った。

各ラットを 10 個体ずつのグループにわけ、生後 30 日、60 日、90 日、120 日、180 日目に検眼鏡検査および徹照法によって白内障の有無の検査を施行した後に、眼球を摘出して角膜横径、眼球横径および前後径、眼球湿重量ならびに水晶体湿重量を測定した。このうち生後 30 日、90 日、180 日においては摘出した眼球を 2% パラフォームにて 2 日間固定した後パラフィンに包埋した。これらの 3 μ の切片を作成し HE 染色、PAS 染色を施行し光学顕微鏡下に観察を行った。

III 結 果

1) 検眼鏡的所見

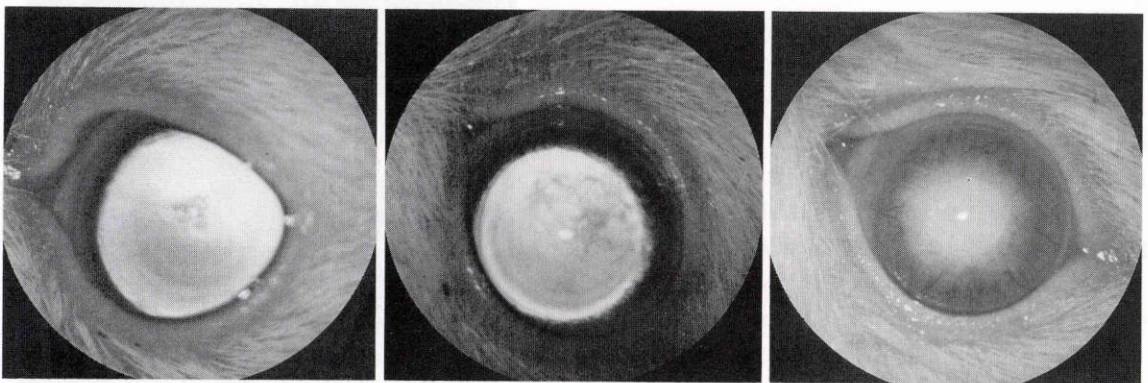


図 1

図 1 MSG 投与ラット (生後 30 日) の水晶体徹照所見。後極部中央に限局した混濁が見られる。

図 2

図 2 MSG 投与ラット (生後 120 日) の水晶体徹照所見。混濁の周辺部への拡大が見られる。

図 3

図 3 MSG 投与ラット (生後 180 日) の水晶体徹照所見。成熟白内障も認められる。

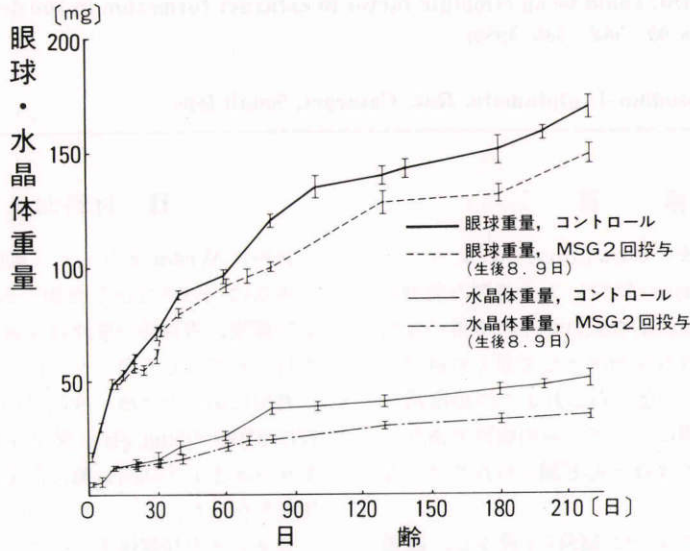


図4 眼球および水晶体重量の変化

前報⁹⁾にて報告した如く、眼底が透見できた全ての個体に生後30日以後、網膜動静脈の狭細、視神経乳頭の蒼白および陥凹が認められた。

生後30日では10個体(20眼)中1眼にのみ水晶体の混濁が認められた。また14眼に水晶体後面まで連なる硝子体血管の遺残が認められた。硝子体血管はいずれも赤色を呈しており、血流のあることが伺われた。混濁の見られた個体では混濁は水晶体後極部中央に小さく見られ、硝子体血管付着部ともほぼ一致していた(図1)。

生後60日では20眼中2眼に水晶体後極部混濁が認められた。また10眼に水晶体後面まで連なる赤色の硝子体血管遺残が見られた。水晶体混濁の見られた2眼ではいずれも硝子体血管は遺残しており、その混濁は同様に硝子体付着部付近に一致していた。

さらに生後90日では20眼中7眼、120日では20眼中15眼、180日では20眼中17眼に白内障が認められた。これらは初期は後極部中央のみの混濁であったが、多くは生後120日以降に後極部全体に混濁がおよび(図2)、さらに生後90日では1眼、120日では3眼、180日では4眼が眼底透見不能の成熟白内障となった(図3)。また、生後180日では混濁のために多くは硝子体血管が確認できない状態であったが、少なくとも4眼では遺残が認められた。

コントロール群では水晶体の混濁は1個体も認められなかった。また硝子体血管については生後90日でも

乳頭上に本幹の一部を認める個体はあったものの、水晶体後面まで血管が連なっている所見は認められなかった。

2) 眼球重量と水晶体重量

図4に示すように眼球重量、水晶体重量とも生後30日ではMSG投与群とコントロール群の間に差は見られなかった(図4)。生後60日ではMSG投与群の方が

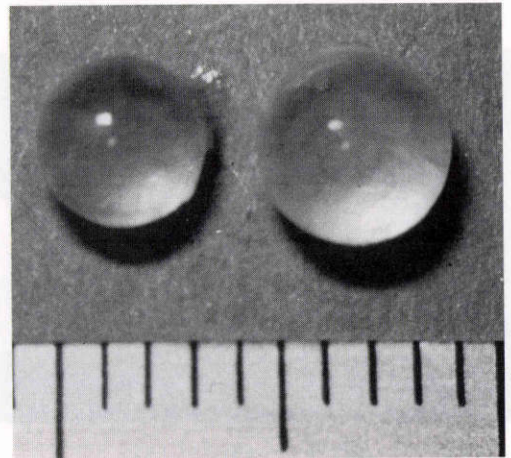


図5 水晶体の肉眼的所見 左;MSG投与ラット(生後180日),右;コントロールラット(生後180日)。MSG投与を行ったラットの水晶体は、右側のコントロールラットと比較して著明に小さくなっている。



図6 後極部白内障の組織所見 (MSG 投与ラット, 生後30日). 後極部の水晶体皮質細胞にいわゆるモルガン小球が認められるが, この時期には水晶体上皮細胞にはほとんど変化は認められない. (HE 染色, ×10)

表1 MSG 投与ラットにおける白内障発現率

日齢	生後				
白内障出現	30日	60日	90日	120日	180日
白内障出現眼数 ()内は成熟白内障	1(0)	2(0)	7(1)	15(3)	17(4)
白内障出現率 [%]	5	10	35	75	85

(各日齢 n=20眼)

眼球重量および水晶体重量は軽い傾向にあったが統計的には有意差を認めなかった。生後90日以降はMSG投与群では水晶体は肉眼的にも明らかに小さく(図5), 重量もt検定にて有意($p < 0.05$)に軽減していた。成熟白内障となった個体では, 水晶体重量はむしろやや重くなる傾向にあったが, それでもこの時期のコントロール眼と比較すると軽減していた。

3) 光学的顕微鏡所見

HE染色標本では, 初期には水晶体上皮細胞に変化は見られなかったが, 後方の皮質細胞に膨化や変性が見られ, モルガン小球を多数認めた(図6)。この所見は混濁が軽度な個体では水晶体後極部中央に局限していたが, 混濁の著明な個体においては水晶体赤道部付近にまで認められた。水晶体後嚢の形態を明瞭に観察

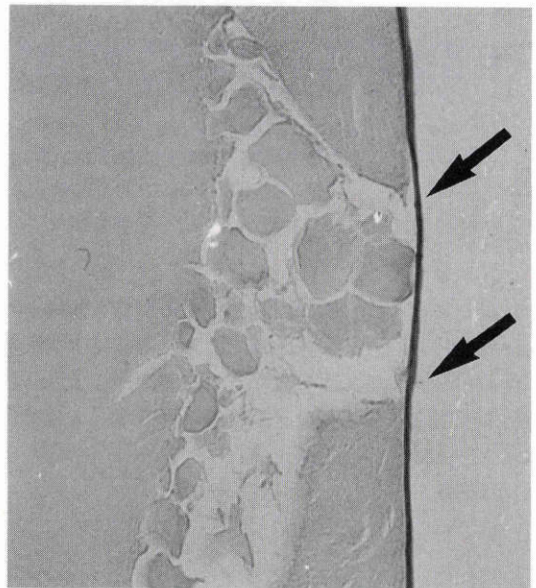


図7 同後極部拡大所見. 水晶体後嚢は良く保たれ(矢印), 断裂あるいは水晶体内への組織の侵入は見られない. (PAS 染色, ×66)

する目的で連続切片にPAS染色を施行したが, 後嚢には菲薄化や断裂は見られず, 硝子体内の組織が後嚢

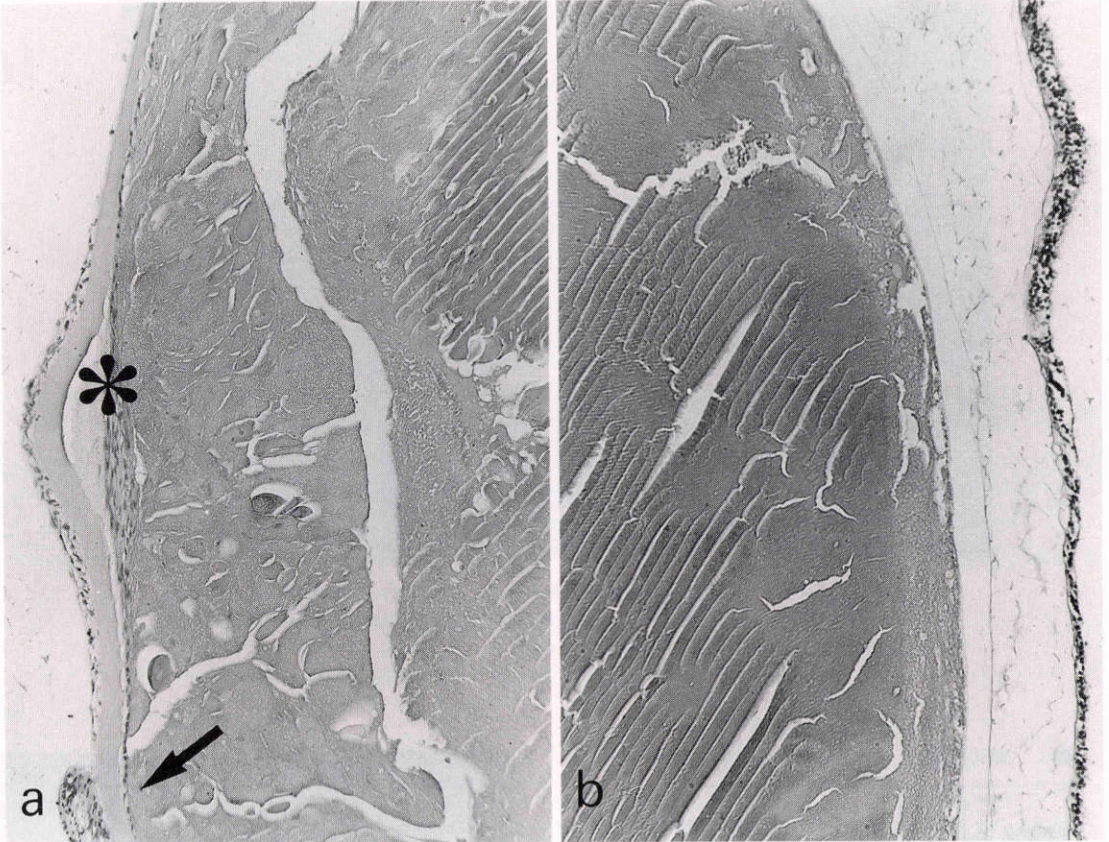


図8 成熟白内障の組織所見 a 水晶体前極部, b 水晶体後極部 (MSG 投与ラット, 生後180日). 成熟白内障では水晶体上皮細胞の膨化, 変性が著しく, 皮質細胞にも変性が認められる. また水晶体前囊下には細胞の異常増殖や線維性偽化生 (星印), 虹彩後癒着 (矢印) も見られる. (HE 染色, $\times 33$)

を破壊して水晶体内部に侵入している所見も認められなかった(図7). また成熟白内障では水晶体上皮細胞にも著明な膨化や変性が見られ, 皮質細胞の変性も見られた. さらに前囊下の上皮細胞の異常増殖と線維性偽化生や変性等の, 前囊下白内障を伴う個体も認められた(図8-A, B).

IV 考 按

MSG 投与動物における水晶体の変化については1975年の Laszczyk によるニワトリの白内障発現の報告⁷⁾があるが, それ以外はほとんど研究されていない. 今回の研究では MSG に対して最も感受性の高いと考えられる⁸⁾生後8日および9日に投与を行い水晶体に与える影響を経時的に検討した. その結果ラットにおいては小水晶体が形成され, また白内障も出現するこ

とが判明した. 白内障の出現時期は生後30日以降であり, その出現頻度は成長と共に増加し, 特に生後120日以降には全体の7割以上にまでおよんだ.

水晶体の混濁は, 初期はいずれも後極部中央付近の皮質に始まり, 遺残している硝子体血管の付着部にほぼ一致し, あたかも Mittendorf 斑のような所見を呈していた. 混濁は周辺部に向かって拡大し一部の個体では生後90日頃より成熟白内障となった. 組織学的には初期の白内障出現時期には水晶体上皮細胞には変化はほとんど認めず, 水晶体後部皮質線維にモルガニ小球が認められた. その後成熟白内障となると水晶体皮質線維の変性はさらに著明となり, 水晶体上皮細胞にも膨化や変性が見られるようになった. さらに水晶体前囊下に上皮細胞の異常増殖や線維性偽化生など, 前囊下白内障^{9)~10)}が認められる個体もあった. しかしな

がら、この前囊下の所見についてはMSG投与による白内障の進展の結果というよりもむしろ虹彩後癒着も見られることから、何らかの原因で生じた虹彩炎等に伴う二次的な反応^{9)~10)}と考えられた。また、いずれの時期においても水晶体後囊には非薄化や断裂などの異常は認められなかった。

Laszczykの報告⁷⁾は、ニワトリの生後50時間の受精卵中にMSGを0.325~1.27g/卵投与し、孵化後7日から12日の間に検索を行った結果、77%の個体に白内障が出現したと言うものであり我々の値に類似していた。しかしながら、早期よりの水晶体上皮細胞と皮質線維の変性、破壊が主体であり、また網膜やその他の組織には変化は見られなかったとのことである。この点は我々の結果とは異なっていたが、この混濁の違いが種の差によるものか、あるいはMSGの投与量や時期の違いによるものかは今後検討すべき問題であると思われる。

また水晶体重量に関しても検討した結果、眼球重量と同様に生後60日以降ではコントロールと比較して軽い傾向にあり、生後220日ではコントロール群の約68%の重量となっていた。Cohen²⁾もMSG投与マウスにおいて水晶体重量の変化を検討しているが、コントロールの約65%になったとしており、今回の所見と類似している。白内障発症の有無にかかわらず同様の重量の経時的変化を認めたことから、皮質細胞の破壊による変化よりも、主に小水晶体の程度によって重量が軽減したものと考えられた。一方、成熟白内障になるとその重量はやや重くなる傾向があったが、これは白内障進行に伴う含水量の増加¹¹⁾による所見と思われる。

従ってMSG投与によって白内障および小水晶体が形成されるなど水晶体全体に大きな変化が生ずることが今回明らかになった。MSGが直接水晶体に毒性を示すことは否定できないが、ニワトリでは発達期の早期に網膜を除去することによって水晶体線維の発達に障害が生ずるとする報告¹²⁾もある。MSGの大きな作用は網膜内層の変性であり、網膜の変化に引き続いて二次的に水晶体全体の発達が障害された可能性もあるものと思われる。

一方、白内障の生ずる過程を観察すると、大部分が水晶体後極部の皮質線維から混濁が始まっておりMSG投与による白内障形成の特徴とも思われた。また硝子体血管本幹が遺残して、比較的後期まで水晶体後面に付着していた個体も多く認められた。早期の水晶体の混濁の多くが硝子体血管の付着部付近より始

まっていたことは、この硝子体血管の遺残が白内障形成のきっかけとなったことを強く示唆する所見である。第一次硝子体過形成遺残等では増殖組織が後囊を破って水晶体内に侵入して、その部位より白内障が生ずる⁹⁾¹⁰⁾事があるが、今回は多数の個体の連続切片の検討を行っても水晶体後囊には変化は見られなかった。硝子体血管は発達期の初期には、水晶体を包む血管膜となって水晶体を栄養しているが、水晶体の発達がほぼ完了する後期には消退する。しかしながら通常は消退するべき時期に遺残していれば、血管が付着していること自体によって、あるいはMSGに直接の毒性があるとすればそれが移行することによって水晶体後部の代謝にまず変化をきたし、続いて混濁が形成され、次第に成熟白内障や小水晶体など水晶体全体としての変化に広がった可能性もあるとも考えられる。

今回、MSG投与によって白内障および小水晶体が高率に発生することが明らかになり、その原因としては水晶体への直接の影響も考えられたが、網膜、硝子体血管等周囲組織の変化に伴う二次的なものである可能性が高いと思われた。今後水晶体細胞への毒性の有無や、網膜、硝子体血管の変化との関連をより明確にすることが重要と考えられる。従来ヒトにおいてはさまざまな眼先天異常に先天白内障が合併することが知られているが、その関連については明らかにはされてはいない。MSG投与による白内障形成が網膜、硝子体血管の変化に伴うものであれば、発達期の周囲組織と水晶体の発育障害の関係を解明する上で有用な研究材料になるものと思われる。

(稿を終えるにあたり、御校閲いただきました植村恭夫教授に深謝致します。本論文の要旨は第53回日本中部眼科学会において口演致しました。)

文 献

- 1) Lucas DR, Newhouse JP: The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *AMA Arch Ophthalmol* 58: 193-201, 1957.
- 2) Cohen AI: Electron microscopic study of the modification by monosodium glutamate of the retinas of normal and "rodless" mice. *Am J Anat* 120: 319-356, 1967.
- 3) Olney JW: Glutamate induced retinal degeneration in neonatal mice. Electron microscopy of the acutely evolving lesion. *J Neuropath Exp Neurol* 18: 455-474, 1969.
- 4) Hasson HA: Scanning electron microscopic studies on the long term effects of sodium

- glutamate on the rat retina. *Virchows Arch Abt B Zellpath* 4: 357—367, 1970.
- 5) 東 範行, 川村真理, 高坂新一: Monosodium-L-glutamate による幼若ラットの網膜・視神経の変性に関する形態学および免疫組織化学的研究. *日眼* 93: 47—54, 1989.
 - 6) 川村真理, 東 範行, 高坂新一: Monosodium-L-glutamate による幼若ラットの小眼球形成に関する実験的研究. *日眼* 93: 553—561, 1989.
 - 7) **Laszczyk WA**: Development of cataract as the effect of glutamic acid administration to chick embryo. *Ophthalmic Res* 7: 432—439, 1975.
 - 8) **Yanoff M, Fine BS**: *Ocular Pathology, A Text and Atlas*, Philadelphia, Harper & Row, 435—472, 1982.
 - 9) **Naumann GOH, Apple, DJ**: *Pathology of the Eye*, Berlin, Springer-Verlag, 509—555, 1980.
 - 10) **Spencer WH**: *Ophthalmic Pathology, An Atlas and Textbook*, Philadelphia, WB Saunders, 423—479, 1985.
 - 11) 岩田修造 編著: 水晶体, その生化学的機構. 東京, メディカル葵出版, 361—391, 1986.
 - 12) **Coulombre AJ, Coulombre JL**: Growth of the lens fiber mass. (*Abstracts*) *Anat Rec* 154: 335, 1966.
-