

老化促進モデルマウスの網膜色素上皮細胞と ブルッフ膜の加齢性変化

緒方奈保子, 大熊 紘, 金井 清和
南後 健一, 高田百合子, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

要 約

老化の動物モデルとして注目されている老化促進モデルマウス (Senescence Accelerated Mouse, SAM) の2, 5, 12カ月齢のものに付いて, 網膜色素上皮細胞及びブルッフ膜の形態学的変化を光顕及び電顕により観察し, その加齢性変化の過程を調べた。対照群として BALB/c マウスを用いて比較した。加齢性変化として網膜色素上皮細胞には基底側細胞膜嵌入の膨化, 隣接細胞間隙の開大, 胞体内のリポフスチン顆粒の増加, ブルッフ膜では膜の肥厚と弾性線維層の断裂, 外膠原線維層に異常線維の蓄積がみられ, これらの変化は加齢とともに顕著になった。また, これらの変化は眼底後極部に強くみられた。このような加齢性変化は SAM において, 対照動物と比較してかなり若い月齢より顕著にみられた。(日眼会誌 96: 180-189, 1992)

キーワード: 加齢性変化, 網膜色素上皮細胞, ブルッフ膜, 老化促進モデルマウス, 老化

Histological Changes in the Retinal Pigment Epithelium and Bruch's Membrane in Senescence Accelerated Mouse

Nahoko Ogata, Hiroshi Ohkuma, Kiyokazu Kanai, Kenichi Nango
Yuriko Takada and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

Senescence associated changes of the retinal pigmented epithelium (RPE) and Bruch's membrane were investigated in senescence accelerated mouse (SAM), which is an aging model mouse, by light and electron microscopy. The most characteristic changes in RPE were swelling of basal infoldings, extension of intercellular space and accumulation of lipofuscin granules. In Bruch's membrane, discontinuation of elastic layer and abnormal increase of fine fibrils in the outer collagenous layer were observed. The aging changes in SAM were severer in the posterior retina than in the peripheral one. Moreover, these changes were seen younger age than in those of the normal BALB/c mouse. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 180-189, 1992)

Key words: Aging changes, Retinal pigment epithelium, Bruch's membrane, Senescence accelerated mouse, Senescence

別刷請求先: 570 守口市文園町1 関西医科大学眼科学教室 緒方 奈保子
(平成3年3月22日受付, 平成3年6月3日改訂受理)

Reprint requests to: Nahoko Ogata, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University,
1 Fumizono-cho, Moriguchi 570, Japan

(Received March 22, 1991 and accepted in revised form June 3, 1991)

I 緒 言

黄斑部には加齢に伴い種々の変化が発生し、特に網膜色素上皮細胞及びブルッフ膜に加齢性が現れることが注目され、色素上皮とブルッフ膜の加齢性変化が形態学的に検討されてきた^{1)~9)}。一方、老化促進モデルマウス (senescence accelerated mouse, SAM) は、1981年竹田により確立、報告された。生後早期から老化所見を示すマウスの系統で促進老化を示すP系と正常老化を示すR系とがある¹⁰⁾。成長曲線、ゴンベルツ関数、生存曲線などの集団としての老化特性の解析の結果、P系の老化は正常な成長過程の後に老化が著しく進行する促進老化と規定され、正常老化の強調的表現と考えられている¹⁰⁾。P系の平均寿命は約9月、R系は約13月である¹⁰⁾。共通な老化徴候は活動性の低下、脱毛、被毛光沢の減退、被毛粗雑、眼瞼炎、脊椎前後弯増強、寿命短縮などがあげられる¹⁰⁾。さらにP1、P2、P3系は老化アミロイドーシスを呈することが知られ、老化とアミロイドーシスとの関係の研究モデルにもなっている¹³⁾。われわれはこのP1系を用いた。老化の基礎的研究は長時間を必要とすることから、短い寿命内で正常老化を強調した所見がわかるという点でSAMは有意義な系統と考えられ、現在多くの老化の研究に用いられている¹⁴⁾。

SAMに於ける眼科領域の加齢性変化として、眼瞼炎、角膜潰瘍、白内障が報告¹⁰⁾¹¹⁾され、人眼の加齢性変化、特に白内障の研究モデルとなることが指摘されている¹²⁾。しかし、今まで眼底所見については報告されていない。今回我々は、SAMのP1系について、網膜特に老化が著明に現れると従来より報告されている^{1~9)}網膜色素上皮細胞及びブルッフ膜を、組織学的に光顕及び電顕にて観察した。

II 実験方法

1. 実験動物

A. 老化促進モデルマウス (SAM-P1系) の生後8週齢、5カ月齢、12カ月齢。

B. 対照群として白色正常マウスであるBALB/cマウスの生後8週齢、5カ月齢、12カ月齢。

2. 試料作成方法及び観察方法

SAMとBALB/cの両マウスについてそれぞれ、生後8週、5カ月、12カ月に運動性、脱毛の程度などを観察したのち眼球摘出した。それぞれ各時期に付いて3頭5眼以上観察に用いた。

1) 光顕、電顕による観察：眼球摘出後直ちに2%グルタルアルデヒド液 (0.1M 磷酸緩衝液 pH 7.4) にて前固定し、細切後1%四酸化オスミウム液 (0.1M 磷酸緩衝液 pH 7.4) にて後固定、アルコール系列にて脱水、プロピレンオキサイドにて置換の後、エボン包埋し、光顕、電顕による観察を行なった。光顕による観察にはトリジンブルー染色を用いた。電顕は酢酸ウラニル、硝酸鉛の2重染色法を用いた。

2) ブルッフ膜の観察—珪タングステン酸 (Silicotungstic Acid: STA) 染色：超薄切片作成後、珪タングステン酸染色液 (酢酸ウラニル：2%、STA：4%、エタノール：50%) にて膠原線維を染色し、透過型電顕にて観察した。

III 結 果

1. 生後8週齢

光顕ではSAMの後極部及び赤道部の網膜色素上皮細胞にごくわずかに空胞がみられるところがあった (図1a, b, c)。BALB/cは網膜色素上皮細胞に変化をみなかった (図2a, b, c)。SAM, BALB/cとも網膜色素上皮細胞の高さは色素上皮基底膜から微絨毛基底膜までが後極部で約7 μ m、周辺部は約4 μ mであった。電顕で後極部を観察するとSAM, BALB/cともどの部の網膜色素上皮細胞にも基底側細胞膜嵌入の開大はなく、胞内に電子密度の高い2次ライソゾーム (L) が少数散在していた。胞内に脂肪滴様物質 (図1d中の*) がみられるものがあったが、その他はほぼ正常の網膜色素上皮の構造を保っていた (図1d, 図2d)。珪タングステン酸染色にて強拡大でブルッフ膜をみると、ブルッフ膜はほぼ5層構造を保っていて、厚さは約0.8 μ mで (図1e, 図2e)、SAMとBALB/cに明かな差をみなかった。

2. 生後5カ月齢

SAMでは光顕で網膜色素上皮細胞には後極部で空胞がめだち (図3a)、赤道部にも一部空胞が見られたが (図3b)、周辺部にはごく少数であった (図3c)。空胞が多くみられた後極部の網膜色素上皮細胞を電顕でみると細胞間隙の開大 (V)、基底側細胞膜嵌入の膨化が明かであり、基底側細胞膜嵌入の一部は胸体内に強く嵌入していた。また、網膜色素上皮細胞の胞体内に電子密度の高い2次ライソゾーム (L) が増加しており、特に尖端部側に集合する傾向があった (図3d)。珪タングステン酸染色でブルッフ膜を観察すると、ブルッフ膜の肥厚と層構造の乱れがみられた。特に外膠

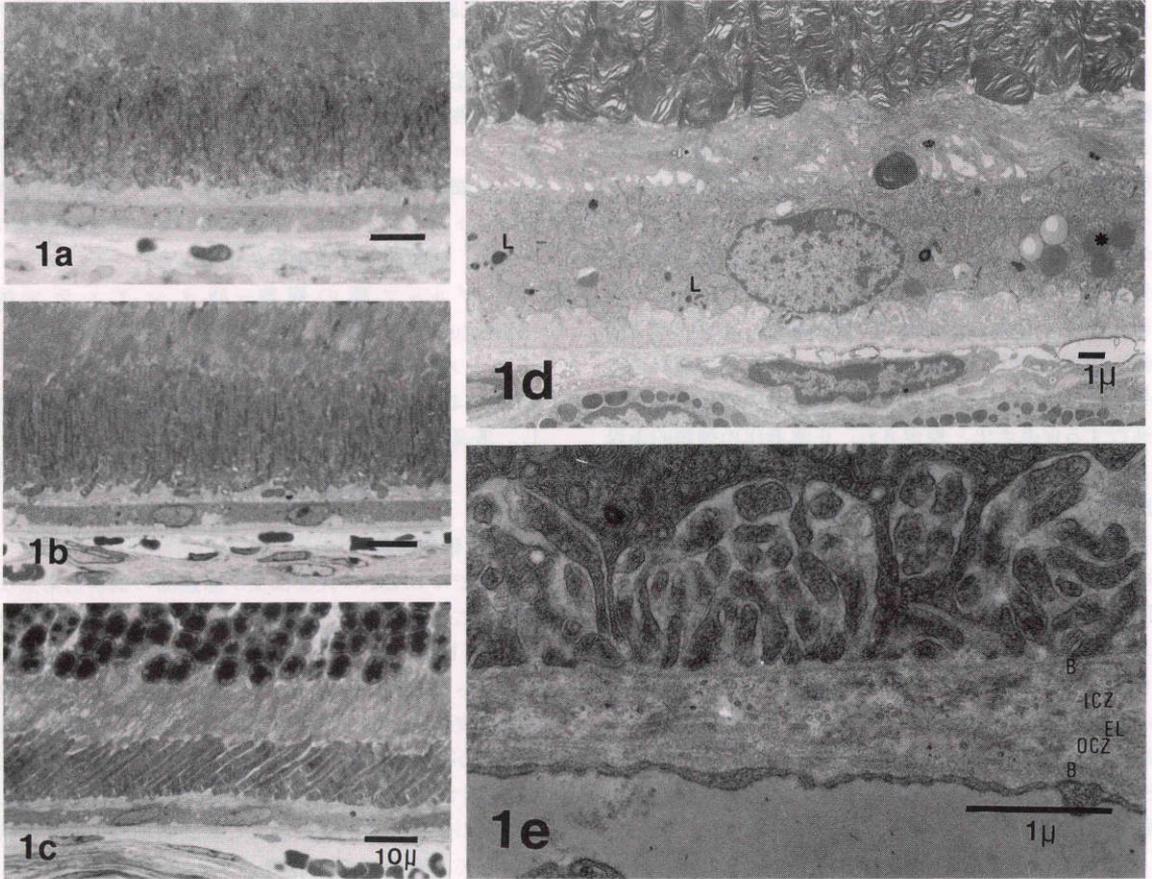


図 1 a, b, c : SAM 2 カ月齢の光顕写真(トルイジンブルー染色, $\times 700$). a : 後極部, b : 赤道部, c : 周辺部; 後極部及び, 赤道部の網膜色素上皮細胞にわずかに空胞形成をみるが, 周辺には変化をみない, 網膜色素上皮細胞の高さは後極部で約 $7 \mu\text{m}$, 周辺部で約 $4 \mu\text{m}$ である.

図 1 d, e : SAM 2 カ月齢の後極部電顕写真. d : 二重染色, 基底側細胞膜嵌入の開大はなく, 細胞内に 2 次ライソゾーム (L) が散在している. 脂肪滴 (*) もみられる. $\times 3500$, e : 珪タンングステン酸染色, ブルッフ膜は 5 層構造を示し, ブルッフ膜の厚さは約 $0.8 \mu\text{m}$ である. B : 網膜色素上皮及び脈絡膜毛細血管内皮細胞基底膜, ICZ : 内膠原線維層, EL : 弾性線維層, ECZ : 外膠原線維層. $\times 20000$

原線維層にその変化が強く, 脈絡膜毛細血管内皮細胞の基底膜下と外膠原線維層の間に基底膜と同程度の電子密度の物質が不均一に蓄積し, その間に微細線維様の物質が見られた(図 3 e). 一方, BALB/c マウスでは, 光顕, 電顕ともに BALB/c の生後 8 週のものとは比べて変化をみなかった(図 4 a, b, c, d, e).

3. 生後 12 カ月齢

12 カ月齢になると, 光顕で SAM の網膜色素上皮細胞の空胞形成は一層著明になり, 後極部でその所見が著しく, 細胞はその高さを増す傾向があり, 色素上皮

基底膜から微絨毛基底部までの高さは約 $9 \mu\text{m}$ であった(図 5 a), 赤道部にも空胞形成がみられたが(図 5 b), 周辺部には空胞形成はみられず, 細胞はやや扁平で, 高さは約 $3 \mu\text{m}$ であった(図 5 c). 後極部を電顕で見ると, 色素上皮の基底側細胞膜嵌入に膨化がみられるとともに, 胞体内に大きく嵌入し, 一部では胞体の中央部にまで達していた. 細胞間隙の開大は一層著明で, 先端部側の細胞間結合装置のみで細胞間の接着が保たれているところがあった. 色素上皮細胞が壊死した所見もみられた. 網膜色素上皮細胞内の 2 次ライソ

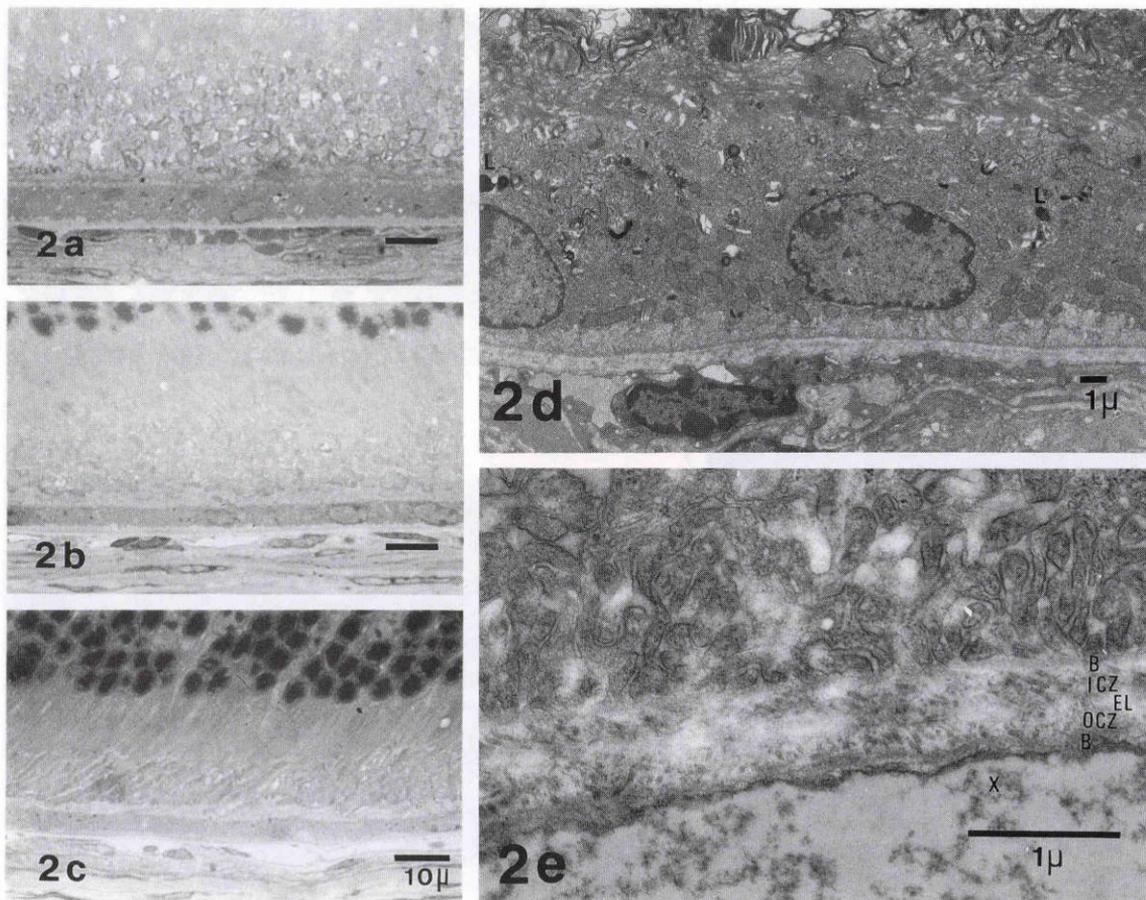


図 2 a, b, c : BALB/c 2 カ月齢の光顕写真(トルイジンブルー染色, $\times 700$)。a : 後極部, b : 赤道部, c : 周辺部 ; ともに網膜色素上皮細胞に異常をみない。網膜色素上皮細胞の高さは後極部で約 $7 \mu\text{m}$, 周辺部で約 $4 \mu\text{m}$ である。

図 2 d, e : BALB/c 2 カ月齢の後極部電顕写真。d : 二重染色, 基底側細胞膜嵌入に開大はなく, 細胞内に電子密度の高い 2 次ライソソーム (L) が少数散在している。 $\times 3500$, e : 硅タングステン酸染色, ブルッフ膜は, ほぼ 5 層構造を示し, ブルッフ膜の厚さは約 $0.8 \mu\text{m}$ であった。B ; 網膜色素上皮及び脈絡膜毛細血管内皮細胞基底膜, ICZ ; 内膠原線維層, EL ; 弾性線維層, ECZ ; 外膠原線維層。 $\times 20000$

ゾームは増加しており, 尖端部側に多かった(図 5 d)。

硅タングステン酸染色で観察するとブルッフ膜は不規則に厚くなり, 層構造の乱れ, 線維成分が増加していた。弾性線維層は連続性を失って断裂し, 外膠原線維層では脈絡膜毛細血管の内皮細胞の基底膜との間に微細線維状の物質が蓄積し著しく厚くなり, ブルッフ膜の厚さは約 $1.3 \mu\text{m}$ となっていた (図 5 e)。

BALB/c マウスにおいては, 網膜色素上皮はごく一部後極部で空胞化がみられた(図 6 a)が, 赤道部, 周辺部にはほとんど変化がなかった(図 6 b, c), 細胞の

高さは後極部で約 $8 \mu\text{m}$, 周辺部で約 $3 \mu\text{m}$ (図 6 a, c)であった。電顕でみると網膜色素上皮に細胞間隙の開大, 基底側細胞膜嵌入の開大がみられた(図 6 d)。ブルッフ膜(図 6 e)は内外膠原線維層の線維成分が増加し, 外膠原線維層には小管状物質や, 直径約 100 nm の微細線維の小集塊合があり, ブルッフ膜は厚みを増し, 約 $1.3 \mu\text{m}$ となっていた。

IV 考 按

網膜色素上皮とブルッフ膜の加齢性変化について形

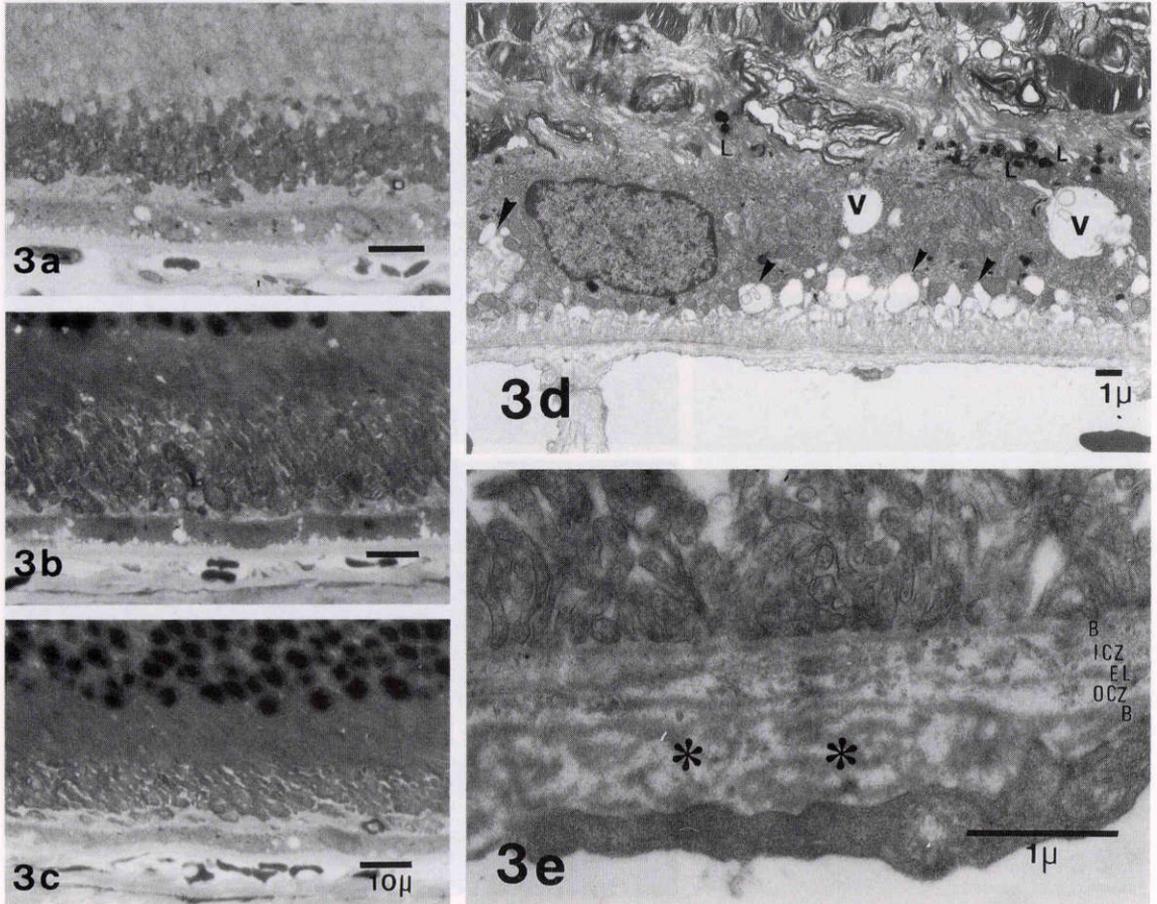


図 3a, b, c: SAM 5 カ月齢の光顕写真(トルイジンブルー染色, $\times 700$). a: 後極部, b: 赤道部, c: 周辺部; 網膜色素上皮細胞は後極部で空泡がめだち, 赤道部では一部空泡化が見られるが, 周辺部にはごく少数である.

図 3d, e: SAM 5 カ月齢の後極部電顕写真. d: 二重染色, 基底側細胞膜嵌入の膨化, 特にその上部での膨化が明らかで, 一部, 基底側細胞膜嵌入の高さが高くなっている(矢印). 隣接細胞間隙は開大し, 空隙を形成している(V). 胞体内には電子密度の高い2次ライソゾーム(L)が増加し, 先端部側に多い. $\times 3500$, e: 硅タングステン酸染色, ブルッフ膜は肥厚と層構造の乱れがみられる. 脈絡膜毛細血管内皮細胞の基底膜と外膠原線維層の間に基底膜と同程度の電子密度の物質が不均一に蓄積し, その間に微細線維様の物質の存在が見られた(*). B; 網膜色素上皮及び脈絡膜毛細血管内皮細胞基底膜, ICZ; 内膠原線維層, EL; 弾性線維層, ECZ; 外膠原線維層. $\times 20000$

態学的に検討したが, SAM における網膜色素上皮細胞の加齢による変化は, 8 週齢では異常を見なかったが, 5 カ月齢で基底側細胞膜嵌入の開大があった. さらに, 12 カ月齢では基底側細胞膜嵌入の開大が大きくなり, 5 カ月齢では後極部にみられたものが, 12 カ月齢では赤道部にまでみられた. しかし, 周辺部にはこのような変化はみられなかった. 網膜色素上皮の基底

側細胞膜嵌入には ATPase が存在し, この部位は物質輸送ときわめて関係が深く¹⁵⁾, その開大は網膜色素上皮細胞とブルッフ膜を通して脈絡膜との物質輸送に何らかの変化をもたらす可能性があると思われる. 加齢が進むにつれ, 基底側細胞膜嵌入が高くなり, 所々, 細胞の中央部にまで達しているところがみられた. このような加齢による色素上皮細胞の基底側細胞膜嵌入

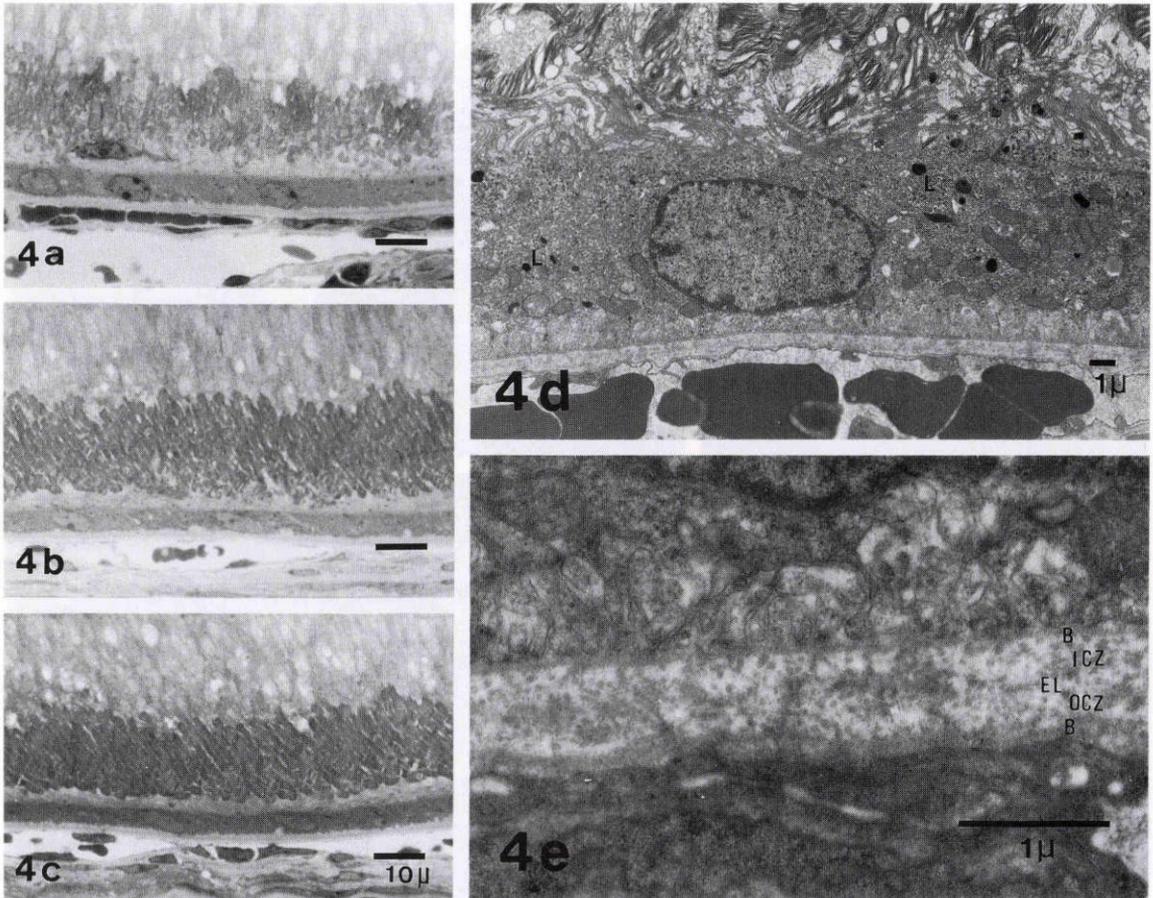


図4a, b, c: BALB/c 5カ月齢の光顕写真(トルイジンブルー染色, $\times 700$)
 a: 後極部, b: 赤道部, c: 周辺部; 網膜色素上皮細胞に空胞変性をみない。
 図4d, e: BALB/c 5カ月齢の後極部電顕写真, d: 二重染色, 基底側細胞膜嵌入の膨化はみられない。電子密度の高い2次ライソゾーム(L)が細胞内に散在している。
 $\times 3500$, e: 硅タングステン酸染色, ブルッフ膜は5層構造を保っており, 異常物質の沈着をみない。B: 網膜色素上皮及び脈絡膜毛細血管内皮細胞基底膜, ICZ: 内膠原線維層, EL: 弾性線維層, ECZ: 外膠原線維層, $\times 20000$

の変化は, Mishima⁸⁾⁹⁾や, 近藤¹⁶⁾による報告と類似の所見であった。

さらに, 細胞間隙が開大し, 初期には隣接細胞間隙の一部の離開であったが生後月齢と共にその離開が強くなった。12カ月齢では, 開大は大きく, 尖端部側の細胞間結合装置のみで細胞は接着していた。このような離開は後極部に明かで, 進行すると赤道部にもみられたが, 周辺部にはみなかった。さらに, 12カ月齢では後極部でしばしば網膜色素上皮細胞の壊死崩壊がみられた。このような細胞間隙の離開も以前の報告⁸⁾⁹⁾¹⁶⁾と同様の所見であった。加齢により色素上皮の細胞数

が減少し, 部位として黄斑部に著明であるとの報告³⁾¹⁷⁾がある。細胞数の減少はこのような色素上皮細胞の壊死によるものであろう。網膜色素上皮の加齢による形状変化として, 後極部では細胞形状が不規則になるといわれている²⁾が, 崩壊した色素上皮を隣接する細胞が移動によって覆うためと考えられる。その他, 網膜色素上皮細胞は, 後極部で加齢とともに幅が狭く, 高さが高くなり, 周辺部では細胞形状が多形で, 高さが低く, 空胞ができるとの報告がある²⁾。SAM 2カ月齢と12カ月齢を比較すると網膜色素上皮細胞は後極部で高さが高くなり, 周辺部では扁平化の傾向があった。

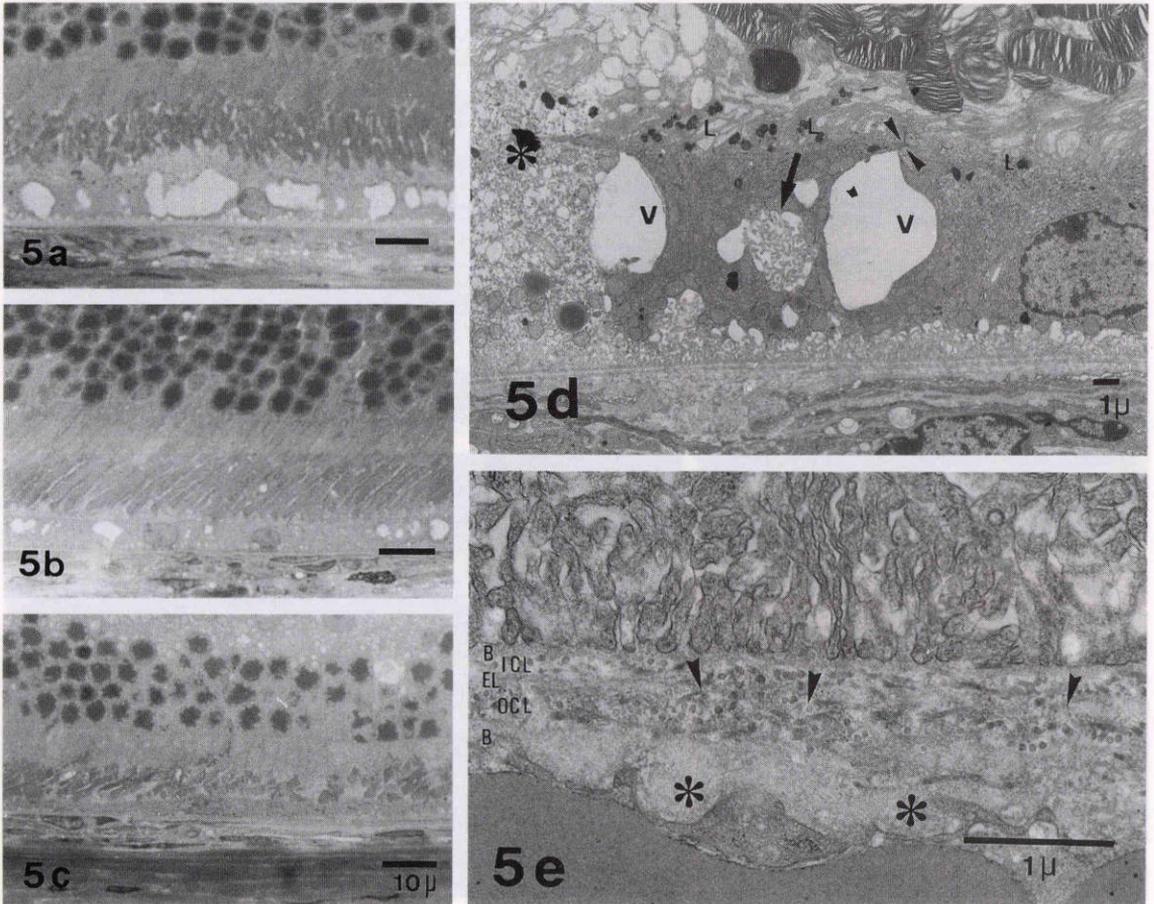


図 5a, b, c: SAM 12 カ月齢の光顕写真(トルイジンブルー染色, $\times 700$)。a: 後極部, b: 赤道部, c: 周辺部; 網膜色素上皮細胞は後極部で空胞形成が一層著明であり, 赤道部にも同様の変化がみられるが, 周辺部では変化をみない。後極部網膜色素上皮細胞の高さは約 $9\mu\text{m}$, 周辺部の高さは約 $3\mu\text{m}$ である。

図 5d, e: SAM 12 カ月齢の後極部電顕写真。d: 二重染色, 基底側細胞膜嵌入の膨化がみられるとともに, 基底側細胞膜嵌入の高さが高くなり, 細胞の高さの中央部にまで達しているところもある(大矢印)。細胞間隙の開大(V)は一層大きくなり, 先端部側の細胞間結合装置(小矢印)のみで細胞間の接着が保たれているところがある。色素上皮の崩壊(*)がみられる。色素上皮細胞内の2次ライソゾーム(L)は増加し, 先端部側に多くみられる。 $\times 3500$, e: 硅タングステン酸染色, ブルッフ膜の5層構造は乱れ, 弾性線維層は部分的にはっきりしなくなっていた(矢印)。線維成分が増加し, 脈絡膜毛細血管内皮細胞基底膜と外膠原線維層の間に微細線維状の物質の蓄積(*)がみられ, 外膠原線維層は著しく肥厚している。ブルッフ膜の厚さは約 $1.3\mu\text{m}$ である。B: 網膜色素上皮及び脈絡膜毛細血管内皮細胞基底膜, ICZ: 内膠原線維層, EL: 弾性線維層, ECZ: 外膠原線維層。 $\times 20000$

加齢変化されるメラニン顆粒の減少^{18)~20)}はSAMが白色マウスであるため観察できなかったが, 加齢に伴い, 5カ月齢以降では2次ライソゾームが色素上皮の先端部側に多くみられた。加齢マウスでは先端部側

のリポフスチン顆粒が2次ライソゾームの大半を占めるようになると報告されており¹⁸⁾, この2次ライソゾームのほとんどはリポフスチン顆粒と思われた。また, 先端部側に集合した2次ライソゾームが細胞外に

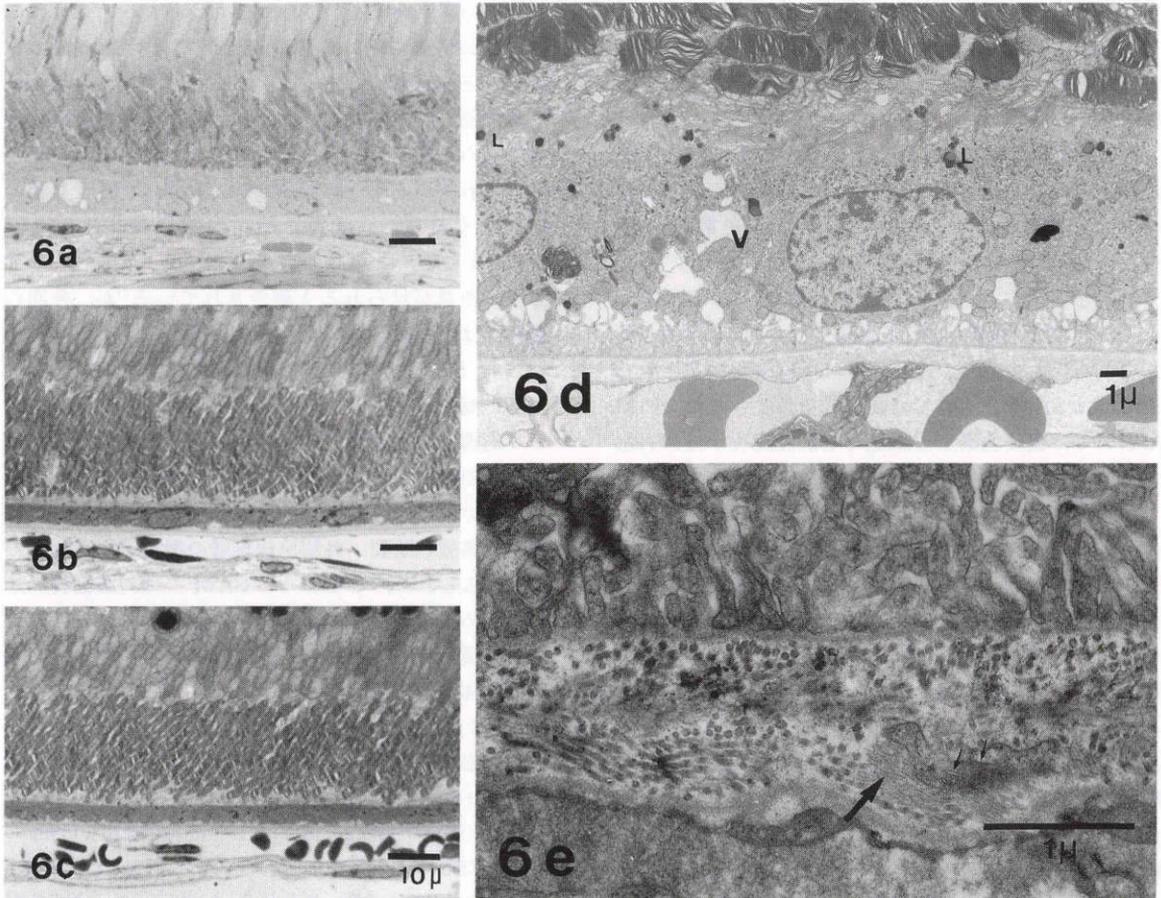


図 6a, b, c: BALB/c 12 カ月齢の光顕写真 (トルイジンブルー染色, $\times 700$). a: 後極部, b: 赤道部, c: 周辺部; 網膜色素上皮は後極部には空胞化がみられるが, 赤道部, 周辺部では変化をみない, 後極部網膜色素上皮細胞の高さは約 $8 \mu\text{m}$, 周辺部の高さは約 $3 \mu\text{m}$ である.

図 6d, e: BALB/c 12 カ月齢の後極部電顕写真. d: 二重染色, 細胞間隙の膨化(V), 基底側細胞嵌入の開大がみられた. 2次ライソゾーム(L)が増加し, 先端部側に多くみられる. $\times 3500$, e: 硅タングステン酸染色, ブルッフ膜は線維成分が増加し, 外膠原線維層に小管状物質(小矢印)が認められ, 微細線維の集合(大矢印)があり, 厚みを増している. ブルッフ膜の厚さは約 $1.3 \mu\text{m}$ である. B: 網膜色素上皮及び脈絡膜毛細血管内皮細胞基底膜, ICZ; 内膠原線維層, EL; 弾性線維層, ECZ; 外膠原線維層. $\times 20000$

放出される可能性が指摘されている¹⁶⁾. また, リポフスチン顆粒は視細胞外節円板の消化不完全による細胞内残渣であり, 色素上皮の障害¹⁸⁾を現わす目安になっている.

網膜色素上皮細胞の加齢変化として, ヒト網膜色素上皮細胞においても基底側細胞膜嵌入の開大⁴⁾⁸⁾, 細胞間隙の離開⁴⁾⁸⁾, リポフスチン顆粒の増加^{3)4)8)18)~24)}が知られているが, 我々の所見もそれとほぼ同様であった.

黄斑部は常に光をうけるため, その部の色素上皮は他の部より貪食と消化が旺盛で, 高齢者の色素上皮では残渣が多くなってリポフスチン顆粒が多く見られ¹⁸⁾¹⁹⁾, 障害が著明に現われるといわれている^{4)~7)20)25)}. マウスでも変化が後極部に著明で, 周辺部にほとんど見られなかったことは, 光が加齢性変化を促進することを示唆している.

その他, 加齢によりみられる所見としてはドルーゼ

ンがある²⁾⁻⁴⁽⁶⁾⁻⁸⁽²⁵⁾²⁶⁾。これは色素上皮の崩壊産物に由来するといわれている²⁷⁾²⁸⁾が、今回のマウスの観察では近藤ら¹⁶⁾と同様にドルーゼン様物質を観察することはできなかった。

BALB/CにおいてもSAMと同様の変化がみられたが、それは12カ月齢になってはじめてみられ、SAMの5カ月齢の変化と同程度と思われた。正常CF-1系マウスの網膜色素上皮細胞では細胞間隙の開大は12カ月齢ごろから見られたと報告があり⁹⁾¹⁶⁾、BALB/cとほぼ同様に、顕著な変化を観察したのは24カ月を要している⁹⁾¹⁶⁾。いずれにしても、加齢性変化がみられるまでにはSAMと比較して長期間を必要とした。SAMにおいては網膜色素上皮細胞の加齢性変化が5カ月齢より出現し、12カ月齢で一層著明となった。

ブルッフ膜の加齢性変化として一般には、光顕ではヘマトキシリン・エオジン染色で好塩基性となり、厚さが増す。初期には内膠線維層に変化が表れ、小さい空胞、電子密度の高い微細顆粒状物質、粗大な顆粒物が蓄積し、線維成分が増加するといわれている¹⁾⁸⁾²³⁾。進行すると加齢性変化は外膠原線維層にも表われ、電子密度の高い微細顆粒状物質や、電子密度の高い無構造物質が蓄積し、外膠原線維層が厚くなり、弾性線維層は連続性を失う¹⁾⁸⁾²³⁾。SAMのブルッフ膜には5カ月齢には、5層構造の乱れがあり、部分的に、弾性線維層の断裂がみられた。しかし、内膠原線維層の変化は少なく、むしろ外膠原線維層に中等度の電子密度の物質が貯留し、12カ月齢になると脈絡膜毛細血管内皮細胞の基底膜と外膠原線維層の間に微細顆粒状及び微細線維状物質が充満し、外膠原線維層が厚くなった。一般に加齢性変性により組織にアミロイドが沈着すると報告されている²⁹⁾。SAMは全身性アミロイドーシスを起こすモデル動物であり、アミロイドは細胞間の間質に沈着することから、この脈絡膜毛細血管内皮細胞の基底膜と、外膠原線維層の間に蓄積した微細線維状及び微細顆粒状の物質はアミロイドである可能性が高い。このような物質の存在は網膜への物質輸送を妨げ、網膜色素上皮細胞の変性をもたらすと思われた。BALB/cのブルッフ膜には、5カ月齢では特に変化なかったが、12カ月齢で外膠原線維層に小管状構造物の存在がみられるとともに、約100nmの微細胞線維の集合がみられた。ブルッフ膜の加齢性変化もSAMでは、BALB/cに比較し、明かに若い月齢より加齢性変化が見られた。今までに報告されているブルッフ膜の加齢は、早期には内膠原線維層にみられるが、今回の

所見は内膠原線維層の変化が乏しかったが、末期にみられた弾性線維層、外膠原線維層の変化は従来の報告¹⁾⁸⁾²³⁾とほぼ類似していた。ブルッフ膜の加齢性変化は黄斑部に最も強く表われ、弾性線維層の断裂は後極部で認められるが、赤道部や周辺部ではみられないと報告されている¹⁾。弾性線維層の断裂はブルッフ膜の脆弱をもたらし、網膜下新生血管に発生につながる³⁰⁾³¹⁾もので、ときに加齢変化でブルッフ膜内への血管侵入所見が見られると報告されている⁷⁾が、今回の観察では新生血管はみなかった。

以上、SAMでは、加齢に伴い網膜色素上皮細胞は後極部で高さが高くなり、周辺部で扁平化し、5カ月齢より網膜色素上皮細胞の基底側細胞膜嵌入の膨化、細胞間隙の開大、リポフスチン顆粒の増加がみられた。ブルッフ膜は、加齢により厚くなり、線維成分の増加、弾性線維層の断裂、外膠原線維層の微細線維状物質の蓄積がみられた。このようにSAMでは対照動物に比べきわめて早期から一般に報告されている加齢性変化が、網膜色素上皮細胞とブルッフ膜に観察され、それは黄斑部に強く現われ、加齢により一層著しくなった。SAMにおいては、眼底でも正常老化の強調所見がみられ、眼の老化、老化と眼底疾患を研究する上で有意義なモデルマウスとなると思われた。

本校の要旨の一部は、第93回日本眼科学会総会(1989年5月、京都)において緒方が発表した。本研究には、平成2年度文部省科学研究費、奨励研究(A)02771235の援助を受けた。記して深謝致します。

稿を終えるにあたり、老化促進モデルマウスを配布された京都大学胸部疾患研究所竹田俊男教授に感謝致します。

文 献

- 1) Hogan MJ, Alvarado J: Studies on the human macula. IV. Aging changes in Bruch's membrane. Arch Ophthalmol 77: 410-420, 1967.
- 2) Friedman E, Tso MO: The retinal pigment epithelium. II. Histologic changes associated with age. Arch Ophthalmol 79: 315-320, 1968.
- 3) Tso MO, Friedman E: The retinal pigment epithelium. III. Growth and development. Arch Ophthalmol 80: 214-216, 1968.
- 4) Hogan MJ: Role of the retinal pigment epithelium in macular disease. Trans Acad Ophthalmol 76: 64-80, 1972.
- 5) Gass DMJ: Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. III. Senile disciform macular degeneration. Am J Ophthalmol 63: 617-645, 1967.

- 6) **Gass GDM**: Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 90: 206—217, 1973.
- 7) **Sarks SH**: Aging and degeneration in the macular region. A clinicopathological study. *Brit J Ophthalmol* 60: 324—341, 1976.
- 8) **Mishima H, Hasebe H, Kondo K**: Age changes in the fine structure of the human retinal pigment epithelium. *Jpn J Ophthalmol* 79: 315—320, 1978.
- 9) **Mishima H, Hasebe H**: Some observation in the fine structure of age changes of the mouse retinal pigment epithelium. *Albrecht V Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 22: 476—485, 1978.
- 10) **Takeda T, Hosokawa M, Takeshita S, et al**: A new murine model of accelerated senescence. *Mech Aging Dev* 17: 183—194, 1981.
- 11) **Hosokawa M, Takeshita S, Hoguchi K, et al**: Cataract and other ophthalmic lesions in senescence accelerated mouse (SAM). Morphology and incidence of senescent associated ophthalmic changes in mice. *Exp Eye Res* 38: 105—114, 1984.
- 12) **Hosokawa M, Ashida Y, Tsuboyama T, et al**: Cataract in senescence accelerated mouse (SAM). 2. Development of a new strain of mouse with late-appearing cataract. *Exp Eye Res* 47: 629—640, 1986.
- 13) **Takeshita S, Hosokawa M, Irino M, et al**: Spontaneous age-associated amyloidosis in senescence accelerated mouse (SAM). *Mech Aging Dev* 20: 113—120, 1982.
- 14) **Hosokawa M, Hosono K, Higuchi A, et al**: Immune responses in newly developed short-lived SAM mice. I. Age-associated early decline in immune activities of cultured spleen cells. *Immunology* 62: 419—423, 1987.
- 15) **Bok D, Heller J**: Transport of retinol from the blood to the retina: An autoradiographic study of the pigment epithelial cell surface receptor for plasma retinol-binding protein. *Exp Eye Res* 22: 395—402, 1976.
- 16) **近藤和義**: マウス網膜色素上皮細胞の加齢に関する超微構造的研究 I, 定量的解析について. *日眼会誌* 83: 707—720, 1979.
- 17) **Dorey CK, Wu G, Ebenstein D, et al**: Cell loss in the aging retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1691—1699, 1989.
- 18) **Feeney L**: Lipofuscin and melanin of human retinal pigment epithelium. Fluorescens, enzyme cytochemical, and ultrastructural studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17: 583—600, 1978.
- 19) **Feeney BL, Hilderbrand ES, Eldridge S**: Aging human RPE: Morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 195—200, 1984.
- 20) **Freaney BL, Burns PR, Gao C**: Age-related macular changes in human over 90 years old. *Am J Ophthalmol* 109: 265—278, 1990.
- 21) **Young RW**: Visual cells and concept of renewal. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 15: 700—725, 1976.
- 22) **Wing GL, Blanchard GC, Weifer JJ**: The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17: 601—607, 1978.
- 23) **水野計彦, 星野元宏**: 網脈絡膜の Aging に関する病理組織学的研究—第3報—電子顕微鏡による黄斑部色素上皮の観察. *日眼会誌* 88: 641—652, 1984.
- 24) **Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, et al**: Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 145—152, 1986.
- 25) **Friedman E, Smith JR, Kuwabara T**: Senile choroidal patterns and drusen. *Arch Ophthalmol* 69: 220—230, 1963.
- 26) **Kornzweig AL**: Changes in choriocapillaries associated with senile macular degeneration. *Ann Ophthalmol* 9: 753—764, 1977.
- 27) **Farks TG, Sylvester V, Archer D**: The ultrastructure of drusen. *Am J Ophthalmol* 71: 1196—1205, 1971.
- 28) **Burns RP, Feeney-Burns L**: Clinicomorphologic correlations of drusen of Bruch's membrane. *Trans Am Ophthalmol Soc* 78: 206—225, 1980.
- 29) **Wright JR, Calkins E, Breen WJ, et al**: Relationship of amyloid to aging. Review of literature and systematic study of 83 patients derived from a general hospital population. *Medicine* 48: 39—60, 1969.
- 30) **Hogan MJ**: Bruch's membrane and disease of the macula. *Trans Ophthalmol Soc UK* 87: 113—161, 1967.
- 31) **Sarks SH**: New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. *Brit J Ophthalmol* 57: 951—965, 1973.