

## ガラクトース血症による先天性白内障—第3報—

堤 元信\*, 松本 康宏\*, 森 和彦\*, 池部 均\*  
照林 宏文\*, 赤木 好男\*, 谷本 剛\*\*

\*京都府立医科大学眼科学教室, \*\*国立衛生研究所

### 要 約

ガラクトース血症妊娠ラットから生まれる仔ラットの水晶体は白内障になることが知られている。本研究では、この白内障の形成が妊娠のどの時期に最も影響が大きいかを知る目的で、妊娠の3分の1期間(前期, 中期, 後期)のみにガラクトース食餌を与え、それらのラットから生まれた仔ラットの水晶体における組織学的変化を経時的に観察し、また水晶体内のガラクトチオール量を測定し、その推移を検討した。生直後では中期群に軽度、後期群は比較的強い白内障が観察された。これらは生後、経時的に改善していった。ガラクトチオール量は後期群の生直後のみ高値で、経過とともに急激に減少した。以上より、ガラクトース血症妊娠ラットから生まれる仔ラットに出現するガラクトース白内障は、妊娠後期3分の1期間の負荷によって生じることが確認された。また、水晶体線維の発達十分でない妊娠中期3分の1期間の負荷でも白内障は生じ、妊娠後期間に改善している可能性が示唆された。(日眼会誌 96:22-27, 1992)

キーワード: ガラクトース白内障, 先天白内障, ガラクトチオール, 妊娠期間, 水晶体線維

## Formation of Congenital Cataract in the Offspring of Galactosemic Rats

Motonobu Tsutsumi\*, Yasuhiro Matsumoto\*, Kazuhiko Mori\*, Hitoshi Ikebe\*  
Hirofumi Terubayashi\*, Yoshio Akagi\* and Tsuyoshi Tanimoto\*\*

\*Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine

\*\*National Institute of Hygienic Science

### Abstract

It has been established that lenses of offspring of galactosemic rats form sugar cataracts. In the present study, in order to clarify the critical period in pregnancy for the cataract formation, lenses of offspring of pregnant rats which were fed galactose diets at each of three terms of pregnancy, were examined histologically and biochemically. Severe cataract and a large amount of galactitol in the lenses were found in the offspring of rats fed a galactose diet in the last term of pregnancy. Moreover, focal cataract was found in the offspring of rats fed a galactose diet in the middle term. These results indicate that the critical period in pregnancy for cataract formation of the offspring is the last term of pregnancy and that cataract formation begins in the middle term in offspring of galactosemic rats. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 22-27, 1992)

Key words: Galactosemic cataract, Congenital cataract, Galactitol, Pregnant time, Lense fiber

別刷請求先: 602 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465 京都府立医科大学眼科学教室 堤 元信  
(平成3年4月26日受付, 平成3年7月9日改訂受理)

Reprint requests to: Motonobu Tsutsumi, M.D. Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine.

465 Kajii-cho, Hirokojiagaru, Kawaramachidōri, Kamigyō-ku, Kyoto 602, Japan  
(Received April 26, 1991 and accepted in revised form July 9, 1991)

## I 緒 言

ラットにガラクトース食餌を与えることにより、ガラクトース白内障が生じることが知られている。この発症の原因はアルドース還元酵素 (AR) の働きによりガラクトースが糖アルコールであるガラクトチトールに変化し、これが水晶体細胞内に蓄積するため、浸透圧差により水晶体線維の膨化、液化が生じ、さらに破裂が起こることによる<sup>1)~3)</sup>。この説を強く支持する事実は、白内障水晶体における糖アルコール量の増加、および AR 阻害剤 (ARI) による白内障発症抑制効果<sup>4)~6)</sup>である。また、妊娠期間中にガラクトース食餌を与え、母体ラットにガラクトース血症を起こした場合、同様の機序により生まれた仔ラット水晶体のガラクトチトール量の増加がみられ、形態学的にも白内障が生じることが知られている<sup>7)~9)</sup>。しかし、その妊娠期間中、白内障発症にどの時期が最も重要かは明確ではない。松本ら<sup>10)</sup>は妊娠期間を前半、後半の2期にわけ、後半期に形成された水晶体線維に高濃度のガラクトースが移行し、水晶体中の AR の働きによってガラクトチトールとなり、これが蓄積した結果、白内障が発症したことを証明した。今回、我々はラットの妊娠期間の約21日間を3期に分け、前期、中期、後期のいずれか7日間にガラクトース食餌、他の14日間は通常食餌を与えて、生まれた仔ラットの水晶体を形態学的、生化学的に調べ、ガラクトース食餌投与の妊娠時期による影響の差を検討した。

## II 実験方法

Sprague-Dawley 系ラット16匹の妊娠を確認した後、4匹ずつ4群に分けた。そのうちの3群に対し、前期(妊娠1~7日)、中期(妊娠8~14日)、後期(妊娠15~21日)に50%ガラクトース食餌を与え、他の期間に通常食餌を与えた(前期群、中期群、後期群)。残りの1群に対しては、妊娠全期間に通常食餌を与えてコントロール群とした。これらの妊娠ラットから生まれた仔ラットの水晶体を全身麻酔下において生直後、3日目、7日目に経時的に摘出し、それぞれの片眼を形態学的観察を目的に用い、他眼は生化学的検討を目的に、Hayman ら<sup>11)</sup>の方法に準じ液体ガスクロマトグラフィー法によりガラクトチトール量測定を行った。形態学的観察の方法は、摘出水晶体を4% paraformaldehyde を含む0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.4)にて3日間固定し、続いてアルコール系列で脱水

後、メタクリル樹脂に包埋した。さらにこのブロックの1 $\mu$ m切片を作成し、トルイジンブルー染色後、光学顕微鏡による観察を行った。

## III 結 果

コントロール群の妊娠ラットから生まれた仔ラット水晶体は、生直後、3日目、7日目ともに形態学的に白内障は認められず、正常水晶体であった。妊娠前期群ガラクトース血症の仔ラット水晶体も、形態上白内障は認められず、コントロール群との差異はなかった(図1)。妊娠中期群の仔ラット水晶体は生直後において、前囊下皮質にのみ小さい領域で液化部分が存在し、軽度の白内障が認められた(図2a)。しかし、これは3日目になると液化部分はほとんど消失し、7日目においては形態上正常の水晶体にもどっていた(図2b)。妊娠後期群の仔ラット水晶体は、生直後において赤道部付近は正常線維だが、後縫合部から前囊下皮質

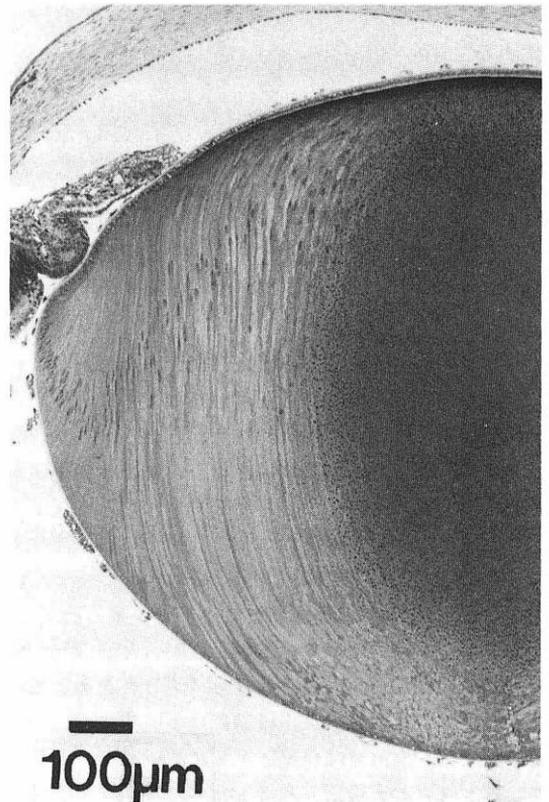


図1 前期群の生直後の仔ラット水晶体の光顕像、線維の液化、膨化などは認められず、コントロール群との差異はない。(トルイジンブルー染色、 $\times 75$ )

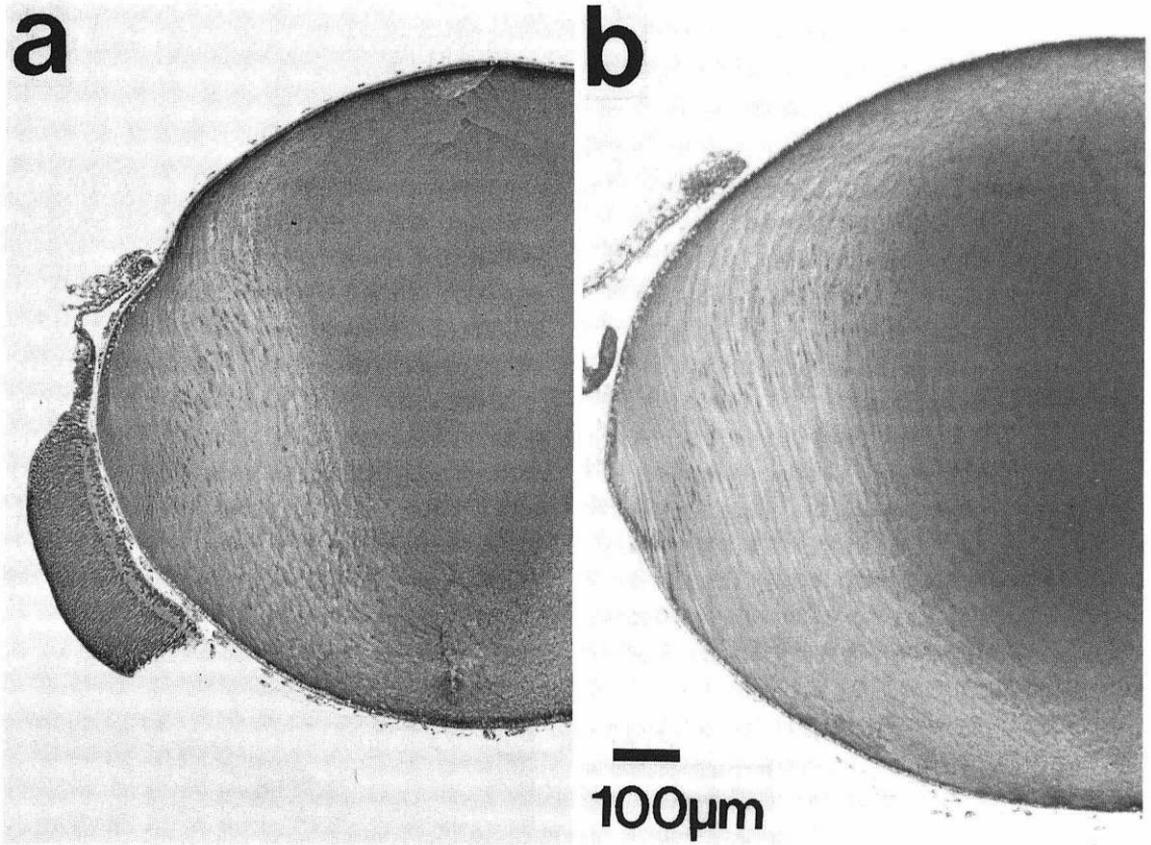


図2 中期群の仔ラット水晶体. a: 生直後. 前囊下にのみ小さい領域で液化部分が認められる. その他の領域は正常像を示す. b: 7日目. 液化部分は消失し, 線維の液化, 膨化所見は認められない. (トルイジンブルー染色,  $\times 75$ )

にかけて液化が強く認められた(図3a). しかしこれも経過とともに赤道部から正常線維に置き替わり, 白内障が修復され, 液化部分が前方に限局されていった. つまり, 3日目では水晶体の前囊下および後囊下皮質にまだ液化部分が存在するが, 7日目になると後囊下皮質はほとんど正常線維になり, 前囊下にのみ液化部分が認められた(図3b).

また, 仔ラット水晶体内ガラクトitol量の測定で, コントロール群では全く検出されなかった. 妊娠前期, および中期群も, 生直後, 3日目, 7日目を通じてほとんど検出されなかった. 後期群は生直後において検出されたが, 検出量は経過とともに減少して, 7日目になるとほとんど検出されなくなった(図4, 図5).

#### IV 考 按

ラット糖白内障の発症原因は, 糖がARの働きによ

り糖アルコールに変化し, これが水晶体線維に蓄積することが本質であり, これは osmotic-polyol 説と呼ばれる<sup>1)-3)</sup>. この事実は, ラットに糖含有食餌を与えると水晶体の糖アルコールが増加することにより白内障が進行し, さらにARI投与により白内障発症が抑制されること<sup>4)-6)</sup>が根拠となっている. 今回の実験において, ガラクトース先天性白内障の形成を考えると, 上記の事実をふまえて考察する必要がある.

前期投与群から生まれた生直後仔ラットの水晶体は, コントロール群と形態学的に差がなく, 水晶体重量も有意な差は認められなかった. 妊娠前期の胎仔水晶体は水晶体板の時期であり, 水晶体線維形成がまだ行われておらず, この時期における母体へのガラクトース負荷は仔ラット水晶体に対し影響を及ぼさない. 生化学的に生直後仔ラット水晶体のガラクトitol量を測定してもコントロール群との有意な差は認め

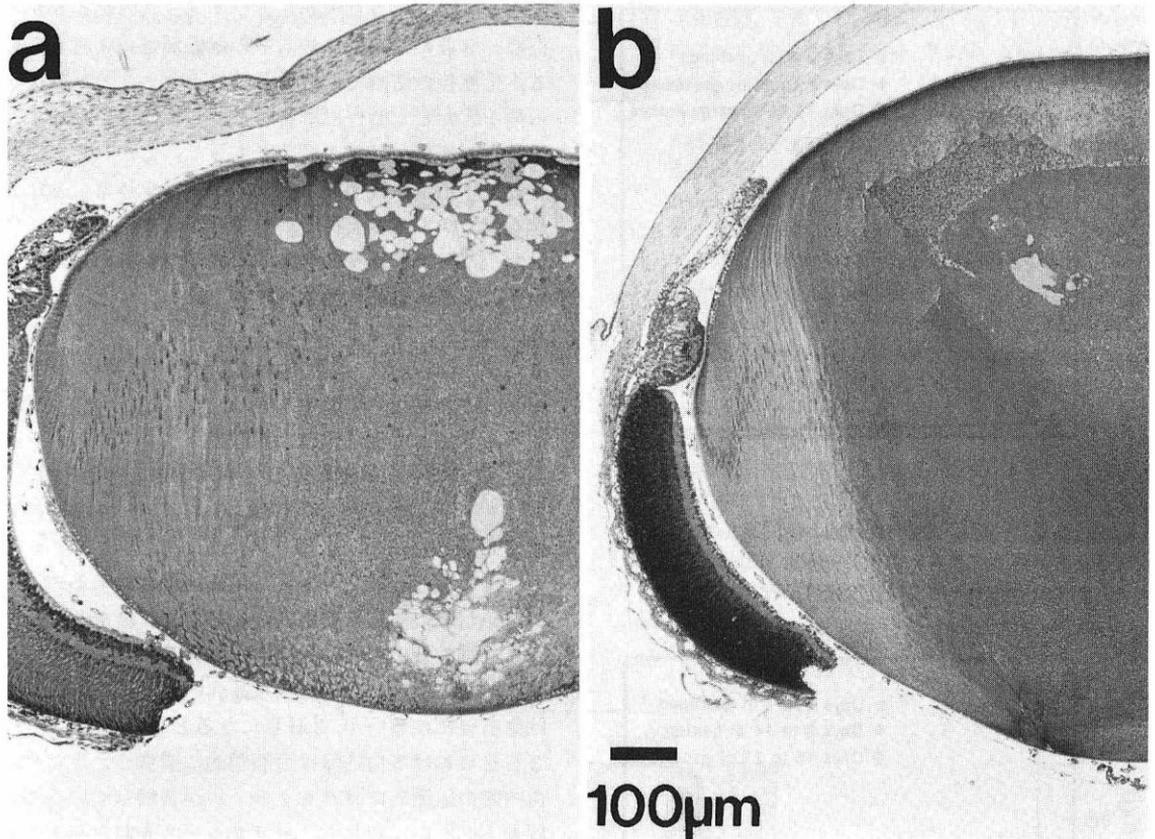


図3 後期群の仔ラット水晶体。a：生直後、赤道部付近は正常線維を認めるが、後縫合部から前囊下皮質にかけて液化領域が強く認められる。b：7日目、前囊下に液化部分が残っている。後囊下皮質は正常線維が伸びてきている。(トルイジンブルー染色、 $\times 75$ )

られなかった。

中期投与群から生まれた生直後仔ラットの水晶体は、前囊下皮質の前囊と接さない部分に水晶体線維の破壊が認められた。後囊下皮質は形態学的に正常線維であり、ガラクトース負荷の影響は前囊下皮質の限られた部分のみに認められた。この形態は、ラットの白内障が治癒する過程で、前皮質から後皮質にかけて生じた白内障が、赤道部から前後に伸張した正常線維に押し込まれ、修復していく状態に類似する<sup>12)</sup>。水晶体線維の破壊された部分の前囊側には、正常線維が存在することから、この場合と同様の過程が妊娠後期に起こっていることが予想される。つまり、中期にガラクトースで負荷することにより、水晶体線維の形成過程、あるいはその前の過程でガラクトースが蓄積し、線維の膨化、さらに線維の破壊が起こり、後期に母体に対し通常食を与えることで胎仔水晶体の白内障が治癒

に向かった可能性が強い。

水晶体板は胎生11日目に陥入し、水晶体胞になり、さらに水晶体胞の後壁細胞が伸張することにより水晶体線維の形成が行われる。14日目には実質性の水晶体胞になり、それ以降は二次水晶体が水晶体上皮から形成される<sup>13)14)</sup>。従って、胎仔水晶体の水晶体胞の後壁の細胞が、線維状に伸張する前後に蓄積したガラクトースが線維の膨化、および液化を引き起こしたと考えられる。

この群の生直後の水晶体線維の破壊部分は生後3日目には形態学的に観察することはできなくなり、正常線維に修復されていた。

ガラクトース量に関しては、生直後の水晶体ではすでにほとんど検出不能になっていた。つまり、食餌正常化による白内障の修復過程では、形態学的修復よりガラクトースの減少が先行する。

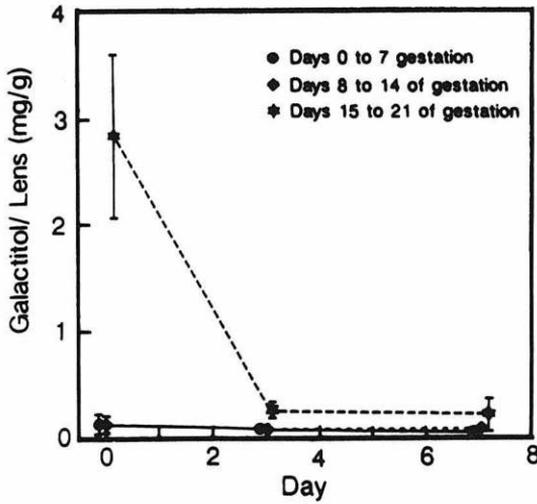


図4 前期群(●), 中期群(◆), 後期群(★)の仔ラット水晶体中のガラクトール量(水晶体重量あたり)の平均値と標準偏差の経時的変化。

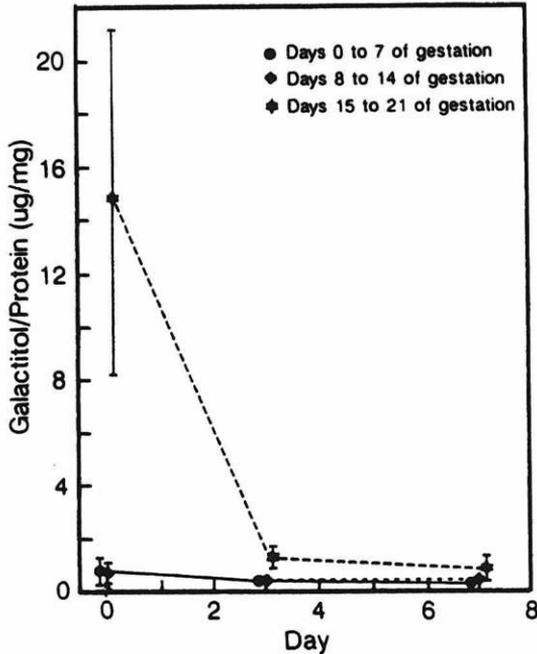


図5 前期群(●), 中期群(◆), 後期群(★)の仔ラット水晶体中のガラクトール量(蛋白質質量あたり)の平均値と標準偏差の経時的変化。

つぎに後期投与群においては、生直後仔ラットの白内障は顕著であり、後縫合部から前囊下皮質にいたる特異な白内障を形成していた。この群では、水晶体線

維の形成が開始されてからガラクトース負荷がかかるため、3群のなかでは最もその影響が強いと考えられる。生直後の時点では、7日間のガラクトース負荷が母体をとおして胎子に影響を及ぼした直後のため水晶体線維の膨化、破壊が顕著であった。しかし、赤道部付近では正常線維が観察され、これは成体ラットにおけるガラクトース負荷後の正常線維<sup>12)</sup>よりも目立っていた。これは成体ラットよりも胎仔ラットの水晶体のほうが水晶体線維の増生が旺盛であるためと考えられる。3日目、7日目になると正常部分のしめる範囲がさらに増加した。これは成体ラットにおける diet-reversal の変化に類似する<sup>12)</sup>。

水晶体における糖代謝は解糖系、ペントースリン酸回路、ソルビトール回路が関与していると考えられる。ガラクトースはこれらのうち、ソルビトール回路に関連するARによって、糖アルコールであるガラクトチトールになる。糖アルコールは細胞膜に対する透過性が低いために、正常細胞内に生じたガラクトチトールは容易に細胞外に拡張しない<sup>15)</sup>。

しかし、後期群において水晶体のガラクトチトール量は生直後には多いが、3日目になると急激に減少する。3日目における白内障は形態学的に観察されるため、白内障の組織内にガラクトチトールが蓄積していることは考えにくい。むしろ、ガラクトース食餌を与えた直後は、形態的に正常の水晶体線維にガラクトチトールが多く含まれ、線維の膨化が強くなると比較的早期にガラクトチトールは細胞外に漏出すると考えられる。つまり、生直後にガラクトチトールを含んでいた水晶体線維は3日目までにほとんどが線維の膨化、液化を起こしたということもできる。

以上より、結論としてガラクトース血症妊娠ラットから生まれた仔ラットに出現する白内障は、妊娠後期3分の1がもっとも重要であることが明確となった。しかし、それ以前の妊娠中期でも水晶体内に蓄積したガラクトチトールは、白内障形成に関与することが考えられた。

本論文の要旨は、第94回日本眼科学会総会において発表した。

#### 文 献

- 1) Kinoshita JH, Merola LO: Hydration of the lens during the development of galactose cataract. Invest Ophthalmol 3: 577-584, 1964.
- 2) Kinoshita JH: Cataract in galactosemia. Invest Ophthalmol 4: 786-799, 1965.
- 3) Kinoshita JH: Mechanism initiating cataract

- formation. Proctor lecture. Invest Ophthalmol 13: 713—724, 1974.
- 4) 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.
  - 5) 赤木好男, 秋宗万里, 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.
  - 6) 池部 均, 赤木好男: ガラクトース血症による先天白内障. 眼紀 40: 2737—2741, 1989.
  - 7) **Bannon SL, Higginbottom RM, Kaan HW, et al:** Development of galactose cataract in the albino rat embryo. Arch Ophthalmol 33: 224—228, 1945.
  - 8) **Segal S, Bernstein H:** Observations on cataract formation in the newborn offsprings of rat fed a high-galactose diet. J Pediat 62: 363—370, 1963.
  - 9) **Unakar NJ, Smart T:** Regression of cataracts in the offspring of galactose fed rats. Ophthalmic Res 11: 52—64, 1979.
  - 10) **松本康宏, 池部 均, 照林宏文, 他:** ガラクトース血症による先天性白内障, 第2報. 眼紀 41: 560—565, 1990.
  - 11) **Hayman S, Low MF, Merola LO, et al:** Aldose reductase activity in lens and other tissue. Biochem Biophysiol Acta 128: 474—482, 1966.
  - 12) **堤 元信, 田坂 宏, 照林宏文, 他:** ラットガラクトース白内障 Diet-reversal の形態学的研究. 日眼会誌 92: 297—301, 1988.
  - 13) **Christie GA:** Developmental stages in somite and post-somite rat embryos, based on external appearance, and including some features of the macroscopic development of the oral cavity. J Morph 114: 263—286, 1964.
  - 14) **馬場敏生:** Rat の胎生期における水晶体形成に関する研究, 走査電子顕微鏡的観察ならびに X 線マイクロアナリシス. 日眼会誌 85: 530—542, 1981.
  - 15) **Wick AN, Drury DR, Monte VD, et al:** Action of insulin on the permeability of cells to sorbitol. Am J Physiol 166: 421—424, 1951.
-