

実験モデルとしてのストレプトゾトシン誘発糖尿病 白内障の再検討

小島 正美, 佐々木一之

金沢医科大学眼科学教室

要 約

ラットストレプトゾトシン誘発糖尿病白内障の標準実験モデル作成を目的として、汎用されるラット3種 (Sprague-Dawley: SD, Brown Norway: BN, Wistar: WIS) を供試動物とし、5週齢および7週齢ラットに Streptozotocin 70 mg/kg (静注一回投与) による糖尿病白内障を誘発し、その白内障進行過程を形態学的、生化学的両面より比較検討した。SD, WIS ラットでは白内障の初発所見が水晶体周辺部に水泡状変化を主体とするタイプと水晶体前 Y 字縫合部に限局した二つのタイプが認められた。BN ラットでは Y 字縫合の変化、および、小水泡を伴う水隙を初発所見とし、SD, WIS ラットに認められる変化とは異なるものであった。aldose reductase 活性はラット種間で差はなかったが、sorbitol dehydrogenase 活性は BN ラットが SD, WIS よりも高かった。形態、生化学両面より7週齢 BN ラットが本モデルとしては最も相応しいように思われた。(日眼会誌 97: 324-332, 1993)

キーワード: 糖尿病白内障, ストレプトゾトシン, アルドース還元酵素, ソルビトール脱水素酵素, ラット種

Reinvestigation of Streptozotocin Induced Diabetic Cataract as a Standard Experimental Model

Masami Kojima and Kazuyuki Sasaki

Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University

Abstract

In order to find an appropriate model of experimentally induced streptozotocin diabetic cataract rat for evaluation of the anti-cataract agents. Experimental diabetic cataracts were induced in 3 rat strains (Sprague-Dawley SD, Brown Norway BN, Wistar WIS), age 5 and 7 weeks old, by intravenous injection of 70 mg/kg streptozotocin. The cataract progression was followed by morphological and biochemical assessment. Two types of initial cataractous change were observed in SD and WIS rats which mainly consisted of water-vacuole formation in the peripheral area and a diffuse cloudiness progressing around the anterior Y-suture area. The initial change of BN rats was a Y-suture dissociation and fine water-clefts with dotlike vacuoles. Those initial changes in SD and WIS rats differed from those in BN. No difference in aldose reductase activities among the three strains was found, but BN rats had significantly higher sorbitol dehydrogenase activity than SD or WIS rats. It seems that 7-week-old BN rats are more suitable for experimental diabetic cataract models than SD or WIS. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 324-332, 1993)

Key words: Diabetic cataract, Streptozotocin, Aldose reductase, Sorbitol dehydrogenase, Rat strain

別刷請求先: 920-02 石川県河北郡内灘町大学 1-1 金沢医科大学眼科学教室 小島 正美
(平成4年6月22日受付, 平成4年9月7日改訂受理)

Reprint requests to: Masami Kojima Ph. D. Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University,
1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa 920-02, Japan

(Received June 22, 1992 and accepted in revised form September 7, 1992)

I 緒 言

ストレプトゾトシン(以下STZと略す)誘発ラット糖尿病白内障は抗白内障薬剤の薬効検索の実験モデルとして多用されている。しかし、本実験モデルを使用した研究報告をみるとSTZの投与量、投与方法、供試動物の週齢、ラット種など、それぞれ一定したものではなく報告者によりまちまちである。実験糖白内障についてはvon Heynigen¹⁾がgalactose, xylose, およびalloxan誘発糖尿病ラットの水晶体中よりpolyolを発見したのに続き、Kinoshita²⁾により水晶体中におけるsorbitol経路が確立された。その発症機序については比較的明確に説明され現在に至っている。しかし、STZ誘発糖尿病は、その投与量によっては異なった糖尿病状態が惹起される³⁾ことや、水晶体に出現する白内障性混濁の進行状態はSTZの投与量如何で混濁の出現時期や形態が異なることも知られてきた⁴⁾。ラットの週齢の相違によりガラクトース誘発糖白内障の発症形態が異なるとの報告⁵⁾もあり、供試動物の週齢によって水晶体中の酵素活性が変化することによるものと考えられる⁶⁾。供試動物の週齢は実験結果を左右する重要な因子と考えて良い。ラット糖尿病白内障を抗白内障薬評価のための実験モデルとして使用する場合、統一したモデルが今後は必要になると考える。

本検討では、代表的なラット3種に同一方法により糖尿病を誘発するとともに、これら供試動物の週齢を変えて、そこに見られる白内障の形態、生化学的变化を比較したものである。

II 実験材料および方法

供試動物には5および7週齢のSprague-Dawley(以下SDと略す)、Brown-Norway(以下BNと略す)、Wistar(以下WISと略す)ラットを使用した。5週齢の3種ラット、および、7週齢の3種ラットにつき以下の検討を2回に分けて行った。各ラット種とも、それぞれ20匹のラットを用いた。検討に先立ち、細隙灯顕微鏡下に水晶体、および角膜に混濁がないことを確認した上で、正常および糖尿病誘発群の2群に分けた。群分けにはラットの体重を考慮し、正常および糖尿病群の平均体重がほぼ同等になるようにした。糖尿病群はpH 4.5のクエン酸緩衝液に溶解した2% Streptozotocin(以下STZ)溶液を70 mg/kgの容量で尾静脈より一回投与し、糖尿病を誘発した。STZの溶解は投与直前に行った。STZ投与6日目に血糖を測

定(Glucose B-Test[®]和光純薬)し、持続性高血糖(300 mg/dl以上)⁷⁾が確認できたラットを糖尿病白内障モデルとして実験に供した³⁾。

水晶体の観察はSD、WISラットにはMydrin-P[®]で、BNラットは1% atropin sulfateで十分に散瞳し⁷⁾、細隙灯顕微鏡で観察後、Scheimpflugカメラ(EAS-1000[®]ニデック)でスリット像および徹照像を撮影した。Scheimpflugカメラで撮影した水晶体は人眼と同様の方法⁸⁾で解析を行い、水晶体混濁程度を撮影画像濃度をデジタル変換したCCT(computer compatible tapes)値をもって比較した。ラット水晶体の混濁進行の判定は著者ら⁹⁾の提案する混濁分類を参考にした。摘出水晶体の生化学解析は1. 水晶体1個を試料とする方法と、2. 1個の水晶体を分割してそのそれぞれを試料とする方法による。

1. 全水晶体を試料とした酵素活性の検討

糖尿病誘発9, 15, 22日目に各ラット種の正常群、糖尿病群から無作為に各3匹ずつラットを選び、CO₂ガスで屠殺、生化学的検討の試料とした。摘出水晶体は直ちに湿潤量を測定後、-20℃の冷凍庫で翌日まで凍結保存した。凍結水晶体は室温で融解後、水晶体1gに対し49倍量(w/v)の蒸留水を加え、氷冷下で超音波ホモジナイザー(USP-50[®]島津)を用いて乳化し、これを12,000 g, 30分(4℃下)間遠心して水可溶性蛋白(以下WSと略す)分画と水不溶性蛋白(以下WIと略す)に分離した。WI分画は500 μlの蒸留水を加えて10分間震盪後、再び遠心(12,000 g, 10分)し、上清を吸引除去する方法により3回洗浄し、凍結乾燥の後、重量を測定してWI量とした。水可溶性蛋白分画はal-dose reductase EC 1,1,1,21(以下ARと略す)、solbitol dehydrogenase EC 1,1,1,14(以下SDHと略す)、およびWS量の測定試料とした。酵素活性の測定法はAR活性にはHymannら¹⁰⁾に従い、SDH測定はSDH combination kit(Boehringer)を、WS蛋白測定はBio-Rad protein assay[®](Bio-Rad)を使用した。

生化学的検討の結果は各試料を2回測定し、その平均値を国際単位(I.U.)の比活性($U = \mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$)で表し試料の値とした。生化学的測定値はt検定により検討を加えたが、各群の試料がラット3匹6眼であることを考慮し、参考値とするに止めた。

2. 層間解析法による酵素活性の検討

細隙灯顕微鏡検査により糖尿病誘発22日目の各ラット種より混濁形態の異なる水晶体2眼(混濁形態が同一の場合は混濁進行の程度が最も大きく異なるも

の)を選択し、前報¹¹⁾に従って層間解析による検討を加えた。摘出水晶体は湿潤量測定後、冷凍庫(-20℃)で1~2時間凍結し、凍結状態(-6℃)のまま、直径3mmのトレパンを用いて水晶体赤道部(水晶体直径の20%)と中央部円柱(水晶体直径の80%)に分割した。水晶体中央部円柱は水晶体前極側から0.5mm厚で後極部に向かってBonn Sectioning Equipment¹²⁾で薄切した。上述の操作によって水晶体を6分割(赤道部、水晶体中央部の5層)し、個々の水晶体分割片につき実験1と同様の方法により生化学物質を測定した。

III 結 果

1. 供試動物の週齢、種と血糖値

5週齢ラット、糖尿病誘発6日目の血糖値はSD: 706±97 mg/dl (正常群: 147±12), WIS: 584±121 mg/dl (正常群: 127±21), BN: 416±11 mg/dl (正常群: 96±11)といずれのラット種ともに正常群に比して高血糖を示した。平均血糖値はラット種により異なり、正常群、糖尿病群ともにSD>WIS>BNの順で高かった。7週齢ラット糖尿病誘発6日目の血糖値はSD: 496±187 mg/dl (正常群: 102±5), WIS: 545±102 mg/dl (正常群: 78±15), BN: 524±52 mg/dl (正常: 79±6)と正常群に比べて高血糖値を示した。正常SDラットの血糖値はBN, WISに比し高かったが、BN, WIS間には差はなかった。3種ラットの糖尿病状態での血糖値はWIS>BN>SDの順であった。

2. 形態学的検討

1) 細隙灯顕微鏡所見

細隙灯顕微鏡による水晶体の初発変化は極大散瞳下の虹彩直下に認められる羽毛状の線状変化(図1A)と水晶体中央部Y字縫合の顕性化に続く周辺部の小胞様変化であった(図2)。

i) 5週齢ラット

5週齢ラットに誘発した糖尿病9日目の細隙灯検査ではSDラットの20眼中8眼(40%)に水晶体赤道部周辺に水胞状、または線状の微細な初期変化が観察された。WISラットでは18眼中8眼(44%)に同様の変化を認めた。BNラットでは20眼中10眼(50%)に水晶体前極部Y字縫合部の顕性化と赤道部より水晶体中心部へ向かう微細な小水泡を伴う水隙を認めた。この混濁形態はSDおよびWISに認められたものとは異なっていた。糖尿病誘発15日目のSDラットは14眼中10眼(71%)に白内障性変化を認め、この混濁形

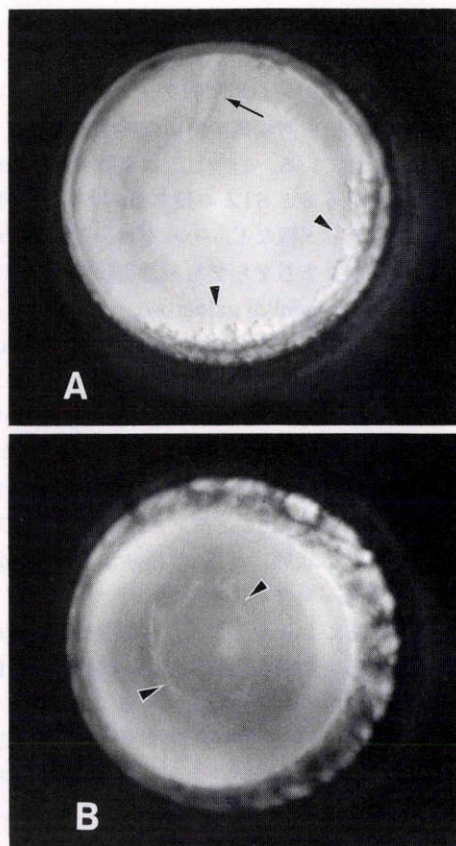


図1 SDおよびWISラットの糖尿病白内障の初発変化。

A: 水胞状変化を主体とするタイプ(矢じり: 水胞状変化, 矢印: 水隙) B: 水晶体中央部の変化を主体とするタイプ(矢じり: 変化部位) SD: Sprague-Dawley, WIS: Wistar

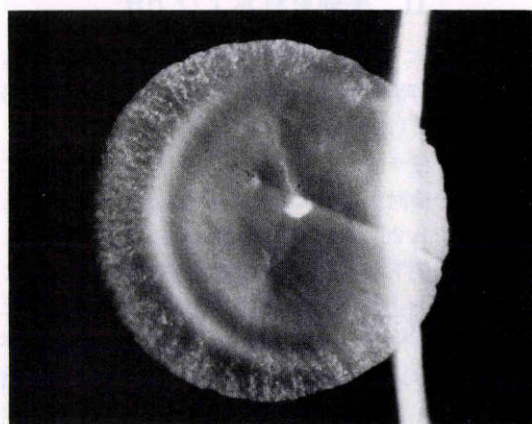


図2 BNラットの初発変化。

Y字縫合部の顕性化および、小水泡状変化を伴う赤道部から水晶体中央部に向かう水隙。BN: Brown Norway

態は水泡状変化を主体とするもの(図 1 A)が 10 眼中 6 眼(60%), 残りの 40%が Y 字縫合部を囲む形状の混濁であった(図 1 B). WIS ラットは 14 眼中 11 眼(79%)に白内障性変化を認め、86%が赤道部の水泡状混濁を主体とするもので、14%が中央部の混濁タイプであった。BN ラットでは 14 眼中 14 眼(100%)に白内障性変化を認めた。糖尿病誘発 22 日後の細隙灯顕微鏡所見では、3 種すべてのラットの水晶体に混濁が認められた。SD ラットは赤道弓状部から水晶体中央部にかけて三日月状の混濁が皮質浅層から深層部付近にびまん性に観察されるものが 8 眼中 6 眼(75%)で、水晶体中央部の Y 字縫合部を囲む形で限局した混濁形態を示すものが 25%(2/8 眼)認められた。SD ラットでこの時期に水泡状混濁を認めたものはなかった。WIS ラットは水晶体周辺部の水泡状変化と楔状の水隙が車軸状に散在する混濁タイプが 8 眼中 6 眼(75%)にみられたが、混濁の深度は皮質浅層部に限局したものであった。2 眼には皮質浅層部、水晶体中央に限局した混濁が見られた。

BN ラットでは 8 眼中 6 眼(75%)が微細な車軸状混濁が見られたが、一部に水泡状変化の形成を認めた。2/8 眼は Y 字縫合部周辺に微細な点状変化を認めたのみで、水晶体変化の深度は前囊直下に限局したものであった。

ii) 7 週齢ラット

7 週齢ラットの糖尿病誘発 9 日目の白内障性変化の発現率は SD では 20 眼中 1 眼(5%)が水晶体周辺の一部に水泡状変化を示した。BN は 20 眼中 5 眼(25%)に Y 字縫合の顕性化が見られた。WIS では変化を認めたものはなかった。糖尿病誘発 15 日目には SD ラットの 12 眼中 5 眼(42%)が白内障性変化を示した。このうち 1 眼のみに水泡発現が見られたが、他は Y 字縫合部周辺の変化であった。BN ラットは 14 眼中 4 眼(29%)で Y 字縫合周辺に微細な変化を認めた。WIS ラットでは 14 眼中 5 眼(36%)に Y 字縫合部の変化、または周辺部から水晶体中央部へ向かう楔状の水隙を認めた。糖尿病誘発 22 日後では SD ラットの全例(6/6 眼)に白内障性変化を認めた。混濁のタイプは水泡状のものが 2 眼、Y 字縫合周辺部の混濁が 4 眼であった。BN ラットでも全例(8/8 眼)に白内障性混濁を認めた。混濁の形態は Y 字縫合部の変化と周辺部からの微細な水隙で、水泡状の変化を示したものはなかった。WIS ラットも全例(8/8 眼)に混濁を認め、発現した混濁形態は BN ラットとほぼ同様で水泡状変化はなかった。

2) 画像解析

3 種の 5 週、および 7 週齢ラットの混濁進行を、水晶体前囊直下の画像濃度から比較した結果、BN ラッ

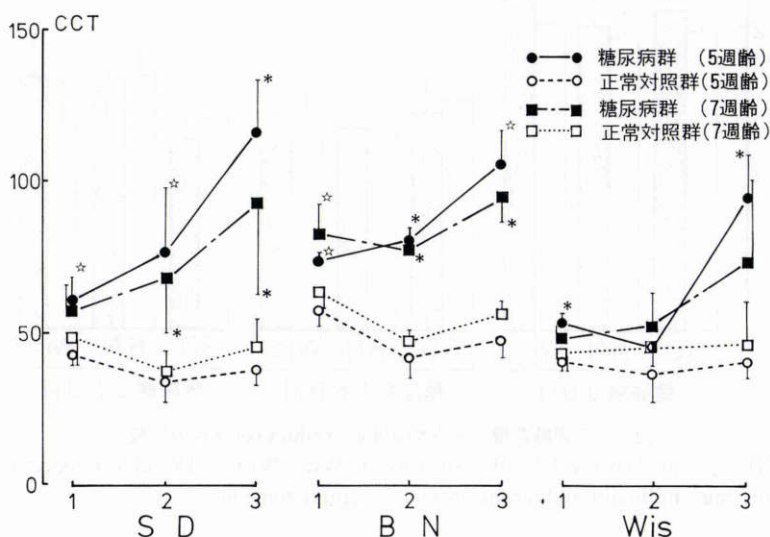


図 3 水晶体前囊下の画像濃度の推移。

1 : 糖尿病誘発 9 日後, 2 : 糖尿病誘発 15 日後, 3 : 糖尿病誘発 22 日後. CCT : computer compatible tapes. SD : Sprague-Dawley, BN : Brown Norway, WIS : Wistar, ☆ : $p < 0.05$, * $p < 0.01$.

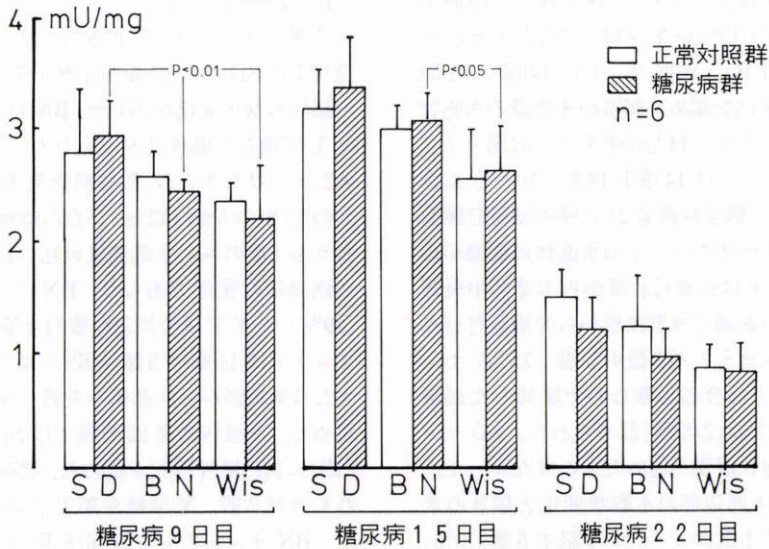


図4 5週齢各種ラットの aldose reductase 活性の比較.

SD: Sprague-Dawley, BN: Brown Norway, WIS: Wistar, AR: aldose reductase, mU/mg=milliunits/milligram protein, U= μ mol/min/mg. 統計的解析は一群3匹6眼の値よりt検定を行い参考値として表示.

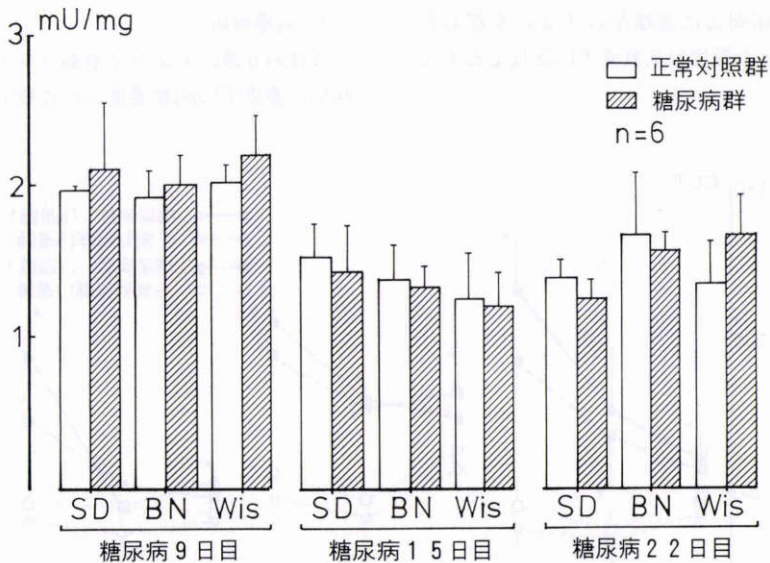


図5 7週齢各種ラットの aldose reductase 活性の比較.

SD: Sprague-Dawley, BN: Brown Norway, WIS: Wistar, AR: aldose reductase, mU/mg=milliunits/milligram protein, U: μ mol/min/mg.

トは5週齢, 7週齢ともに糖尿病誘発9日より糖尿病群は正常群に比して画像濃度の上昇を認めた. SDラットは5週齢では糖尿病誘発9日より, 7週齢では

糖尿病誘発15日以降で差が見られた. WISラットでは5週齢の糖尿病誘発群では, 糖尿病誘発9日目と22日目に正常, および糖尿病群間に若干の差を認めたが,

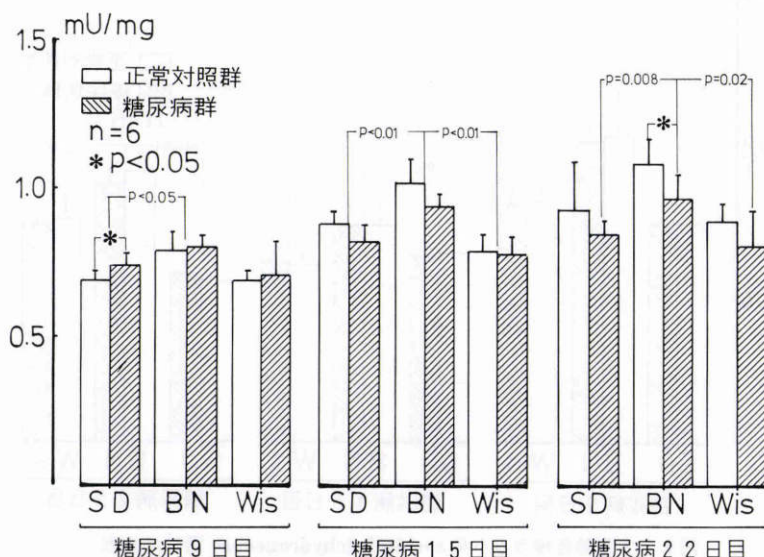


図 6 5 週齢各種ラットの sorbitol dehydrogenase 活性の比較。

SD: Sprague-Dawley, BN: Brown Norway, WIS: Wistar, SDH: sorbitol dehydrogenase. mU/mg=milliunits/milligram protein, U= μ mol/min/mg. 統計的解析は一群 3 匹 6 眼の値より t 検定を行い参考値として表示。

7 週齢では差はなかった。ラットの週齢による白内障混濁進行の相違が最も顕著に認められたのは SD ラットであった (図 3)。

3. 生化学的検討

1) 全水晶体解析

i) 5 週齢ラット

5 週齢ラットを供試動物とし、全水晶体を試料とした各種ラット AR 活性は正常、糖尿病群ともに全実験期間を通して SD>BN>WIS の順に活性が高かった。糖尿病誘発 9 日目の各群の酵素活性は糖尿病群と正常群に差はなかった。糖尿病誘発 15 日後では 3 種ラットともに糖尿病群の AR 活性が正常群より高い傾向を示したが、有意な差ではなかった。糖尿病誘発 22 日目では 3 種ラットともに正常群の AR 活性が糖尿病群より高い傾向を示した (図 4)。

ii) 7 週齢ラット

7 週齢ラットにおいては、各種ラット間における AR 活性に差は認められなかった。正常、糖尿病群間の AR 活性の比較では、糖尿病誘発 9 日目に糖尿病群が正常群より高い傾向を示したが、全実験期間を通じて両群に差は見られなかった (図 5)。

3 種ラットの SDH 活性の相違は 5 週齢、7 週齢と

ともに BN ラットは SD, WIS に比較して全実験期間を通して正常、糖尿病群ともに活性が高かった。SD, WIS ラットはほぼ同程度の活性を示した。正常群と糖尿病群間での SDH の比較では糖尿病誘発 9 日目では、両群ともほぼ同程度の活性を示したが、糖尿病誘発 15, 22 日目では糖尿病群の活性が正常群より低い傾向を示した例が多かった (図 6, 7)。

WS 蛋白質量は全実験期間を通じてラット種による含有量の差はなかった。糖尿病、正常群間における WS 量の比較では糖尿病誘発 9 日後より糖尿病群で WS 量が減少しはじめ、糖尿病誘発 15 日以降では正常、糖尿病群間に若干の差が見られた群もあった。AR 活性は、5 週齢ラットでは 7 週齢ラットより活性が高い傾向を示したが、SDH は週齢による差は認めなかった。WI, WS 含有量の糖尿病群、正常群間の差、あるいは、ラット種による差は認められなかった。

2) 層間解析法による検討

層間解析法による AR 活性の分布は、赤道部 $\geq$ 水晶体前極部>後極部>核部の順に活性が高く、活性値の局在が認められた。正常、糖尿病群ともに BN, WIS ラットともにほぼ同様の分布形態を示した。糖尿病群では水晶体中央部の AR 活性が正常群に比べて上昇

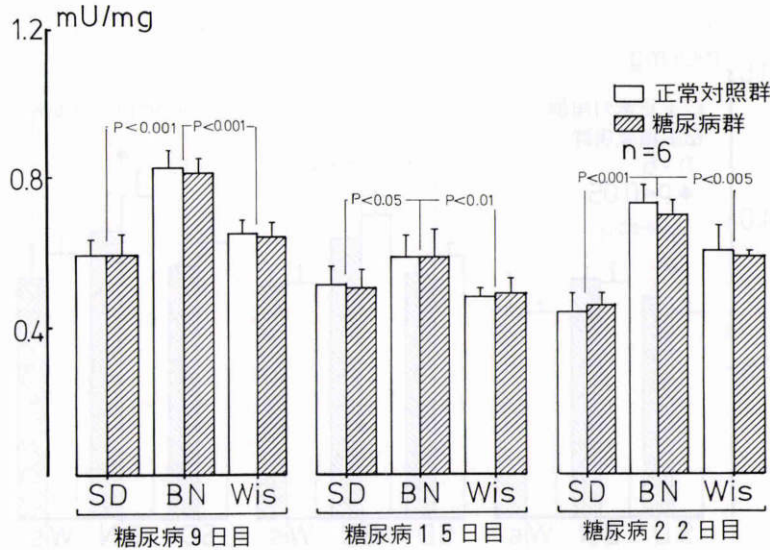


図7 7週齢各種ラットの sorbitol dehydrogenase 活性の比較。

SD: Sprague-Dawley, BN: Brown Norway, WIS: Wistar, SDH: sorbitol dehydrogenase. mU/mg=milliunits/milligram protein, U= μ mol/min/mg. 統計的解析は一群3匹6眼の値よりt検定を行い参考値として表示。

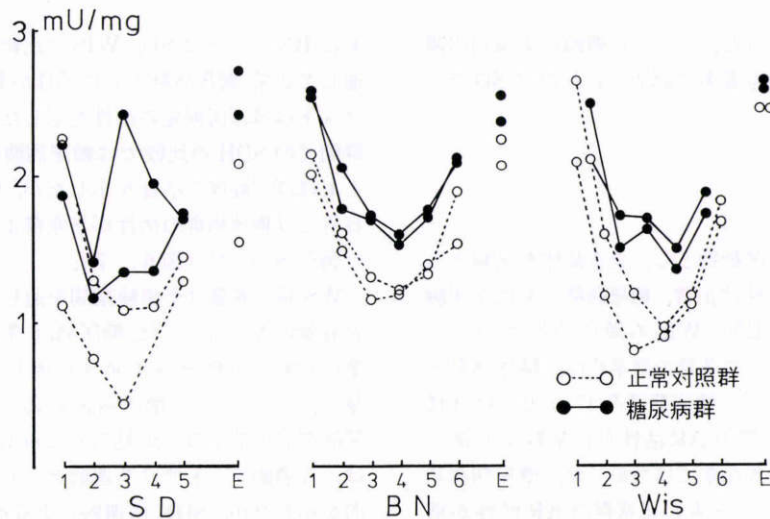


図8 7週齢ラット水晶体の層間解析法による aldose reductase 活性の比較。

1~5: 水晶体部位 (1: 水晶体前囊部, 3: 水晶体核部, 5: 水晶体後囊部), E: 水晶体赤道部. SD: Sprague-Dawley, BN: Brown Norway, WIS: Wistar, AR: aldose reductase. mU/mg=milliunits/milligram protein, U= μ mol/min/mg.

していたが、赤道部ではこの差は明らかでなかった。
SD ラットでは糖尿病群の赤道部の AR 活性が上昇していたが、水晶体中央部では明確な差は認められな

かった (図8)。

IV 考 按

STZによる糖尿病発症の作用機序は膵臓ランゲルハンス島の β 細胞を選択的に破壊することにより発症するとされており、その投与方法、投与量、使用する動物の種類によって糖尿病誘発率が異なることが知られている。Junodら³⁾はWistarラット(体重170, 230 g)を供試動物として、6種類のSTZ量(25, 35, 45, 55, 65, 100 mg/kg)を投与して、そこに誘発される糖尿病状態を比較し、65 mg/kgが至適量としている。投与するSTZ量に依存して糖尿病状態が誘発されることより、糖尿病白内障の程度も変わることが当然予想される。今回の検討ではSTZ量、および投与方法(静脈注射一回投与)を一定にして、ラットの種、および週齢を変えて検討した。STZ量を70 mg/kgとした理由は著者らはこれまでにSDラットの70 mg/kg STZ投与による検討を数多く経験しており、更にその白内障進行過程を詳細に分類⁸⁾していることによる。本実験の目的としたところは、糖尿病誘発の条件を一定にし、汎用されるラット3種類(SD, BN, WIS)を供試動物として、多様される2つの週齢(5, 7週齢)に糖尿病白内障を誘発したときの白内障の進行の相違を検討することにより、形態、生化学両面から標準的な実験糖尿病白内障モデルを求めようとするところにある。

今回検討したSD, WISラットは白内障性変化の初発所見が赤道部周辺より水泡状または線状変化を示すもの(図1A)と、水晶体前極Y字縫合部の顕性化に始まり縫合を中心とした微細小胞状の混濁が出現し、Y字縫合部囲む形状の混濁(図1B)の二種の混濁形態を示した。著者ら⁸⁾のSDラット糖尿病白内障の分類基準では前者をタイプA、後者をタイプBと呼んでいる。この二つのタイプ混濁形態は白内障の初期段階のみで、糖尿病誘発一か月以降ではこの二種類の混濁タイプはほぼ同様の混濁進行になる⁹⁾。本実験のもう一つの目的は同一条件で誘発した糖尿病白内障に二種類の混濁形態が認められる原因を探ることにもあった。

糖尿病白内障の発症機序はKinoshitaをリーダーとした一連の研究²⁾⁽¹⁰⁾⁽¹³⁾により詳細に検討されている。すなわち、糖尿病、あるいはガラクトース血症の白内障発症の起因为質は糖であり、AR活性によって糖は糖アルコールに変換される。生成された糖アルコールは膜透過性が悪く、また水晶体中での代謝速度が遅いため水晶体中に蓄積される。水晶体中に蓄積された糖

アルコールは浸透圧の上昇を招き、水晶体外から水を吸引し、最終的には水晶体線維の膨潤を引き起こす¹³⁾とされている。したがって、糖尿病白内障の本態は水晶体への水の侵入に要約されると考える。タイプAの混濁出現率が多かった5週齢ラットの糖尿病誘発6日目の血糖測定ではSD, WISラットがBNに比べて高く、白内障の混濁形態もSD, WISラットのみで二種類の混濁を認めたことにより、血糖と二種類の混濁出現率の相関を検討したが、血糖値と混濁タイプには相関は認められなかった。

糖尿病白内障の起因酵素と言われているAR活性を3種のラット間で比較したが、5週齢ラット間ではSDラットがBN, WISに比べて高い活性を示し、BNとWIS間ではBNの方が、若干高い活性を示した(図4)。一方、糖尿病誘発初期段階で二種類の混濁形態を示したのはSD, WISラットのみであり、WISラットよりAR活性が高かったBNラットには混濁の二様性が見られなかった。このことは、AR活性の相違だけで混濁の二様性を説明することに無理があると考え、次に生成された糖アルコールを代謝するSDHの活性を3種ラット間で比較したところ、5週齢、7週齢の2つの実験系において、そのSDH活性ではBNラットはSD, WISラットより正常、糖尿病群ともに活性が高く、7週齢ラットでは全実験期間を通してBN群は他の二群に比して活性が高い傾向が示された(図7)。この結果からBNラットはSD, WISに比べて糖アルコールが水晶体中に蓄積され難い性状を有していることが想像され、これが白内障混濁の形状に二様性が認められる一因と考えたい。また、SD, WISラットにおいて二種類の混濁出現率が5週齢と7週齢を比較すると減少しているが、この原因は加齢または成長に伴う水晶体の酵素活性の変化⁶⁾⁽¹⁴⁾によるものと推察するが、この結論を出すには今後さらに検討を続けていきたい。

3種ラットの水晶体混濁過程を画像解析により検討した結果では、BN, SDラットはいずれの週齢を用いても、糖尿病9日目より(7週齢SDは15日目より)全実験期間を通して、糖尿病群と正常群の画像濃度に明らかな変化をとらえることができた。糖尿病群の画像濃度の標準偏差を3種ラットで比較するとBNラットに比べSD, WISラットではその標準偏差値が大きかった。この差はalbinoラットでは虹彩などからの乱反射が画像の精度を低下させていること¹⁵⁾とSD, WISラットには二様性の混濁が認められたこと

が原因と考える。

AR 活性, および WS, WI の水晶体内分布を層間解析により 3 種ラット間で比較検討したところ, いずれの種でも上記の分布には局在があることを示し, 水晶体は均一でないことが示され, 今後この種の検討には水晶体の層毎に検討する重要性が示唆されたと考える。3 種のラット間で本検討項目の分布を比較すると, BN, WIS はラット個体による差が少なく, SD ラットではバラツキが大きかった。今回の生化学的検討では BN, WIS は SD ラットよりもその解析データのバラツキが少なかった。

今回の検討に使用したラット種は汎用されるという理由で albino の SD, WIS と有色の BN を使用したが, albino の動物は解剖学的, 生理, 生化学的見地より異常を示すものが多いので, 実験モデルとしては不相当とする報告がある¹⁶⁾。今後の実験動物を考える上で, 有色実験動物の使用を考慮に入れるべきであると考える。

以上, 今回検討した二つの週齢, および 3 種ラット間で最も実験モデルとして相応しいものを形態, 生化学的検討の両面より考えると, 誘発される白内障が形態的にも, 生化学的にもバラツキが少ない BN が, また, 週齢では混濁形態が一定になる利点がある 7 週齢のものがよいのではないかと考える。

文 献

- 1) **van Heyningen R**: Formation of polyols by the lens of the rat with 'Sugar' cataract. *Nature* 184: 194—195, 1959.
- 2) **Kinoshita JH**: Pathways of glucose metabolism in the lens. *Invest Ophthalmol* 4: 619—628, 1965.
- 3) **Junod A, Lambert AE, Stauffacher W, Renold AE**: Diabetic action of streptozotocin: Relationship of dose to metabolic response. *J Clin Invest* 48: 2129—2128, 1969.
- 4) 赤木好男, 田坂 宏, 田辺稔邦, 吉川隆男, 池部均, 茶本 薫, 他: 緩徐発症型ラット糖白内障. *日眼会誌* 91: 122—126, 1987.
- 5) 赤木好男, 田坂 宏, 田辺稔邦, 宮谷博史, 糸井素一: 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.
- 6) **Hockwin O, Ohrloff C**: Enzymes in normal, aging and cataractous lenses. In: *Blomednal H* (Ed): *Molecular and cellular biology of the eye*. John Wiley & Sons, New York, 367—413, 1981.
- 7) **Wegener A, Hockwin O**: Animal models as a tool to detect the subliminal cocataractogenic potential of drugs. Drug-induced ocular side effects and ocular toxicology. In: *Humburger F, et al* (Eds): *Concepts in Toxicology*. Karger, Basel, vol 4, 250—262, 1987.
- 8) **Sasaki K, Sakamoto Y, Shibata T, Emori Y**: The multi-purpose camera: A new anterior eye segment analysis system. *Ophthalmic Res* 22(Suppl 1): 3—8, 1990.
- 9) **Sasaki K, Kuriyama H, Yeh LI, Fukuda M**: Studies of diabetic cataract in rats induced by streptozotocin. I. Photodocumentation of lens opacification. *Ophthalmic Res* 15: 185—190, 1983.
- 10) **Hymann S, Kinoshita HJ**: Isolation and properties of lens aldose reductase. *J Biol Chem* 240: 877—882, 1965.
- 11) **Kojima M**: Enzymatic distribution patterns of rat lenses and the changes that occur during naphthalene cataract development. *Ophthalmic Res* 24: 73—82, 1992.
- 12) **Müller A, Möller B, Dragomirescu V, Hockwin O**: Profiles of enzyme activities in bovine lenses. An application of a new slicing technique: Drug-induced ocular side effects and ocular toxicology. In: *Humburger F, et al* (Eds): *Concepts in Toxicology*. Karger, Basel, vol 4, 343—349, 1987.
- 13) **Kinoshita JH, Varma SD, Fukushi HN**: Aldose reductase in diabetes. *J J Ophthalmol* 20: 399—410, 1976.
- 14) **Sasaki K, Kojima M**: Aging changes in lens transparency obtained from *in vivo* observation. *Int Congress Series APAO XIII*. In: *Shimizu K* (ed): *Current aspects in Ophthalmology Excerpta Medica*. Amsterdam 448—453, 1992.
- 15) **Kojima M, Sasaki K**: Application of a new scheimpflug camera (EAS-1000) to experimental animals. *Ophthalmic Res* 24 (Suppl 1): 3—9, 1992.
- 16) **Rubin LF, Weisse I**: Species differences relevant ocular toxicity studies. In: *Hockwin O* (Ed): *Manual of Oculotoxicity Testing of Drugs*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 177—191, 1992.