

第99回 日本眼科学会総会 特別講演 II

線維柱帯とエラスチン

瀬川 雄三

信州大学医学部眼科学教室

要 約

線維柱組織には、エラスチンを含有する弾性線維が存在し、それが房水流出抵抗に重要な役割を演じている証拠が提出されている。この弾性線維は多くの細線維要素と均質無構造要素から成り、前者には糖蛋白質、後者にはエラスチンが存在する。線維柱組織をエラストナーゼで処理すると、線維柱層板や Schlemm 管腔壁を構成する細胞は互いに離開するが、エラスチンが再生するにつれて、細胞間に接合が起こり従来の構造が再現されてくる。前眼部をエラストナーゼで灌流すると、線維柱組織のエラスチンの消失とともに流出抵抗が減弱し眼圧が下降する。原発開放隅角緑内障の Schlemm 管内壁直下の細線維状物質、偽水晶体嚢緑内障の偽落屑物質、さらに、ステロイド緑内障の基底膜様、細線維様物質内には、多量のエ

ラスチンが存在する。ところが、先天ならびに若年緑内障の基底膜様、細線維様物質内には、エラスチンの代わりにフィブロネクチンが存在する。線維柱組織は、ステロイドに反応すると、弾性線維の構成要素である細線維要素とエラスチンを合成分泌する。線維柱組織には、エラスチン遺伝子が発現している。経口投与されたエラストナーゼは、房水に移行し線維柱組織内のエラスチンを消化する。したがって、この薬剤は緑内障の房水流出抵抗を減弱させる可能性がある。(日眼会誌 99:1291-1302, 1995)

キーワード：エラスチン、弾性線維、エラストナーゼ、流出抵抗、ステロイド反応性

Trabecular Meshwork and Elastin

Katsuzo Segawa

Department of Ophthalmology, Shinshu University School of Medicine

Abstract

Evidence that elastic fibers with elastin exists in the trabecular meshwork (TM) and play an important role in aqueous outflow resistance is presented. The elastic fibers consist of abundant microfibrillar components containing glycoproteins and amorphous components containing elastin. If TM tissues are digested with elastase, the cells composing trabecular sheets and Schlemm's canal are separated with a decrease of elastin and come in contact with each other with reproduction of elastin. When the anterior segments of eyes are perfused with elastase, the intraocular pressure drops with a decrease of outflow resistance. A large quantity of elastin exists in fine fibrils lying underneath the trabecular wall of Schlemm's canal in primary open angle glaucoma (POAG) eyes, in pseudoexfoliation (PE) materials of PE glaucoma eyes and in basement

membrane and fine fibril-like materials of steroid glaucoma eyes. In congenital and juvenile glaucoma eyes, however, instead of elastin, fibronectin localizes in basement membrane and fine fibril-like materials. When TM tissues respond to steroid hormone, the tissues synthesize and secrete microfibrils and elastin, components of the elastic fibers. Elastin gene expresses in human TM. Orally administered elastase is transferred in aqueous humor and digests elastin in TM. Therefore it is possible that such a drug decreases the outflow resistance of glaucoma eyes. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:1291-1302, 1995)

Key words: Elastin, Elastic fiber, Outflow resistance, Elastase, Steroid responsiveness

別刷請求先：390 長野県松本市旭3-1-1 信州大学医学部眼科学教室 瀬川 雄三

(平成7年7月25日受付,平成7年10月19日改訂受理)

Reprint requests to: Katsuzo Segawa, M.D. Department of Ophthalmology Shinshu University School of Medicine. Asahi 3-1-1, Matsumoto-shi, Nagano-ken 390, Japan

(Received July 25, 1995 and accepted in revised form October 19, 1995)

I エラスチンとは

組織中の細胞と細胞,あるいは細胞集団と細胞集団の間のすきまを満たしている複雑な生体高分子集合体は細胞外マトリックスと呼ばれ,細胞の生存環境をつくる役割を果たしたりしている.この細胞外マトリックスの主要構成成分は,コラーゲンとエラスチンという線維性タンパク質と,プロテオグリカンなどの複合糖質,それにフィブロネクチン,ラミニンなどの接着性タンパク質である.エラスチンは無脊椎動物には存在しないが,無顎類や円口類を除くすべての脊椎動物には存在する.また,エラスチンは弾性線維のコア蛋白質として,大動脈,項韌帯,皮膚,肺などの弾性線維をはじめ,心臓,肝臓,結腸,眼,子宮,耳,唾液腺などにも分布している.

II 眼組織のエラスチン

Bruch膜内に存在する弾性線維層は,Bruch膜の脊骨であり,視神経から毛様体扁平部にまで伸びており,何層かの網状構造を呈している.電子顕微鏡でみると,弾性線維層は,0.8 μ m前後の厚さで周辺に高電子密度の細線維束が少量存在するが,大半はそれより低電子密度の均質な物質から構成されており,後者にエラスチンが存在する.他方視神経では,篩状板の部位で強膜側からコラーゲン線維束とともに弾性線維が伸びてくるが,その微細構造はBruch膜のそれと同じである.Greenleeら¹⁾によって記載されたように,弾性線維の微細構造は,少量の細線維要素と多くの均質構造を呈する部分から構成されており,発育過程にある弾性線維は細線維要素を多く含んでいるといわれている.12nm弾性線維細線維要素は,蛋白分解酵素によく反応し,シスチン,メチオニンを含有し,1つまたはそれ以上の糖蛋白を含有しており,均質部分にはエラスチンが含まれていることが知られている²⁾.他組織に存在する弾性線維のこれら微細構造は,Bruch膜に存在する弾性線維や篩状板にみられる弾性線維の微細構造とよく一致している(図1,2).

III 線維柱帯のエラスチン

1. 歴史

Salzmann³⁾は,ヒト線維柱組織内に光学顕微鏡(以下,光顕)的手法を用いて弾性線維の存在をはじめて観察した.ところが,はじめて電子顕微鏡(以下,電顕)を用いて線維柱組織を観察したGarronら⁴⁾は,光顕で観察された弾性線維は100nmの長周期線維束がそれに相当するとした.しかしLeesonら⁵⁾は,幼児には多いが成人ではまれになる,無定形で細線維から成る物質を認め,これが恐らくエラスチンであろうとした.Yamashitaら⁶⁾ならびにIwamoto⁷⁾は,光,電顕像を対比させつつ線維柱組織内に存在する弾性線維と思われる物質の微細構造を報告している.同じ物質を,Hogan⁸⁾は,弾性線維染色では染ま

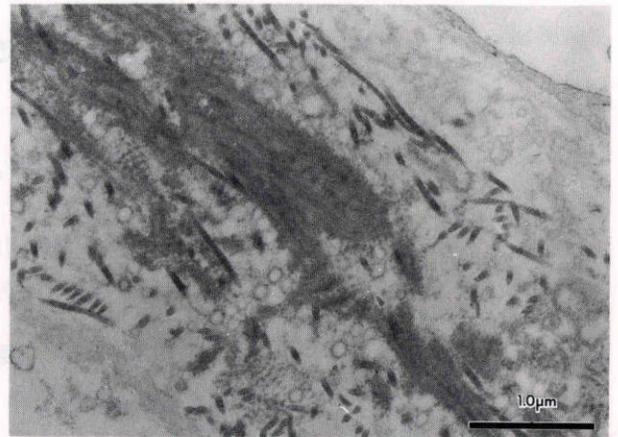


図1 Bruch膜内に存在する弾性線維.

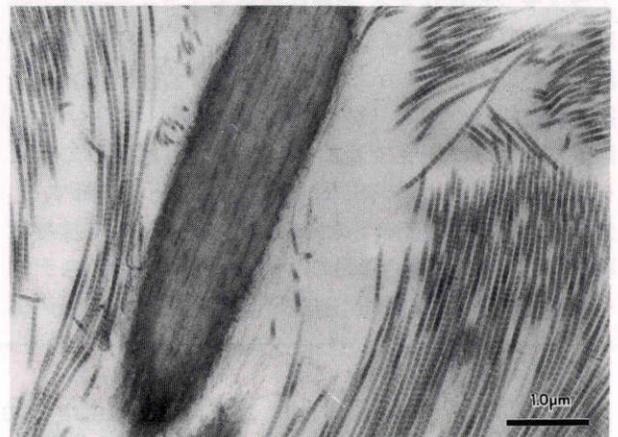


図2 篩状板に存在する弾性線維.

るが,エラストーゼに反応しないという理由で,これはエラスチンではなくトロポコラーゲンと呼んでいる.Lütjen-Drecollら⁹⁾は,これらの物質が少量しかエラストーゼで消化されないし,正常の弾性線維とは異なって高電子密度の細線維要素を多く有するので弾性様線維と呼んでいる.このように線維柱組織内に存在する弾性線維と推測される線維は,Bruch膜や篩状板に存在する弾性線維とは明らかに異なった微細構造を呈する線維であるので,これを弾性線維と呼ぶためには,どうしてもこの線維内にエラスチンを同定する必要がある(図3,4).

2. エラスチンの同定

海平¹⁰⁾,Umihiraら¹¹⁾は,免疫電顕的手法を用いて人眼線維柱組織のどこにエラスチンが局在するかを調べ,線維柱組織内の弾性線維とみなされていた物質の中心部に存在する無定形要素にエラスチンが局在しており,エラストーゼ処理を行うとこれが消失するところから,線維柱組織内のこの線維は弾性様線維ではなくて確かに弾性線維であることをはじめて実証した(図5~7).他方,高電子密度の細線維要素にはエラスチンの局在が認められないので,これらはエラスチンとは異なった物質であると推定される.1960年代の半ば頃,電顕を用いて弾性線

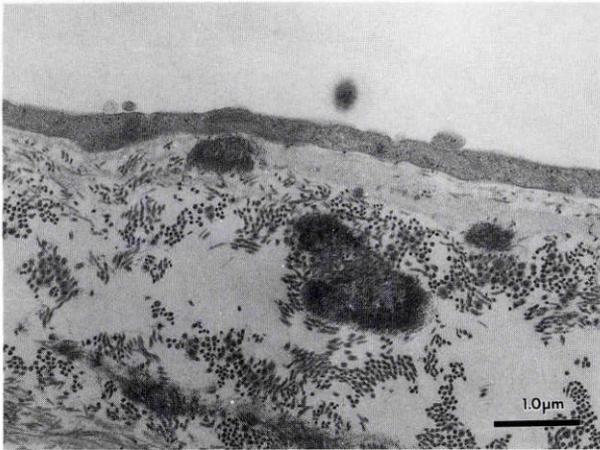


図3 線維柱組織内に存在する、弾性線維と推測される線維の横断面。

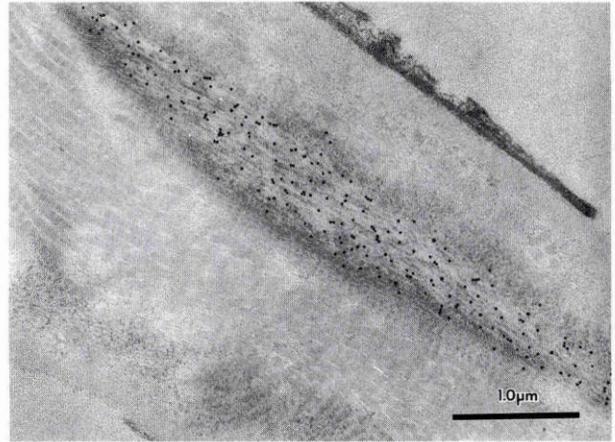


図6 同上弾性線維の縦断面。エラスチンの局在を示す金粒子がみられる。

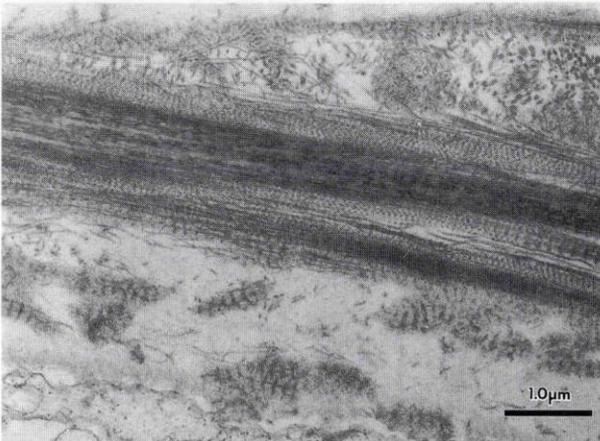


図4 同上線維の縦断面。

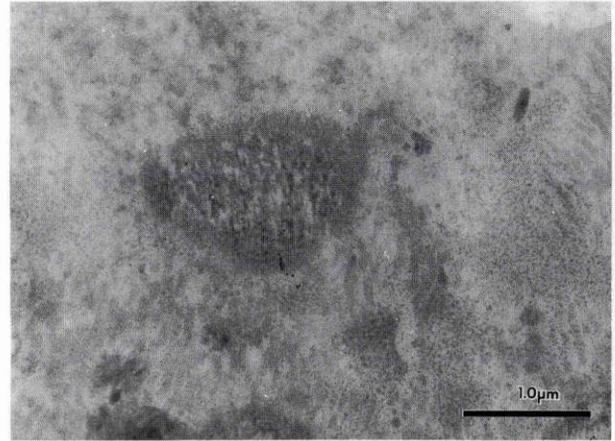


図7 エラスターゼ処理を行うと、金粒子の付着がみられなくなる。

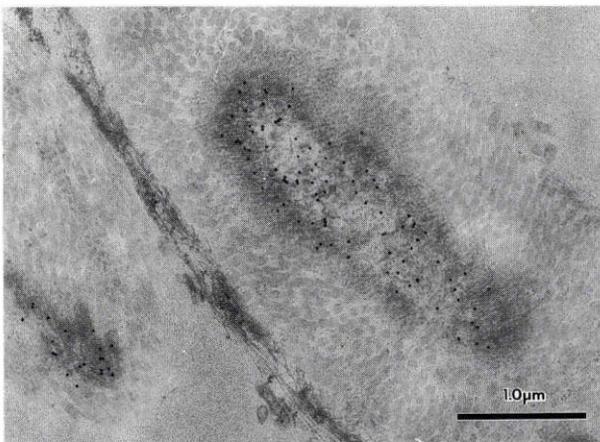


図5 線維柱組織内に存在する弾性線維。線維内の無定形要素内にエラスチンの局在を示す金粒子がみられる。

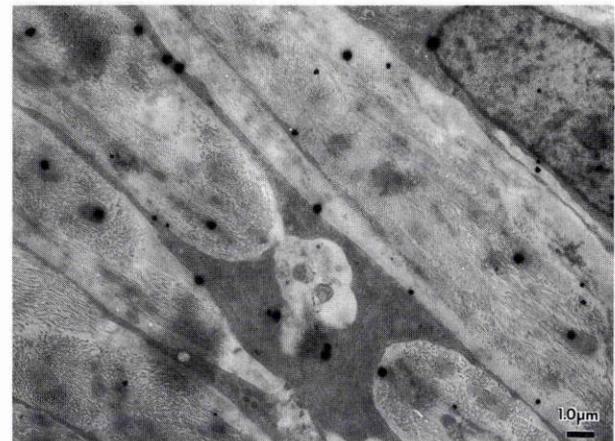


図8 線維柱組織内の弾性線維にメチオニンの取り込みを示す現像銀がみられる。

維を観察すると、低電子密度で均質な要素以外に細線維要素も認められ、両者が化学的に異なった物質であることも判明し、後者は糖蛋白から成ることが知られている¹²⁾。藤澤¹³⁾によると、人線維柱組織に存在する弾性線維

の細線維要素にはメチオニンが含まれているし(図8)、永田¹⁴⁾によると、この細線維要素にはABA, Con A, DSA レクチンで染色される糖残基が存在するし、天谷¹⁵⁾によると豚眼の線維柱組織でも同様な糖残基が認められ

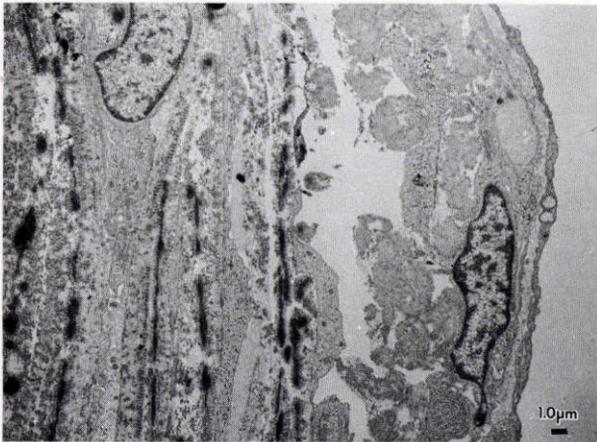


図9 角強膜網内に2層の弾性線維層が存在する。

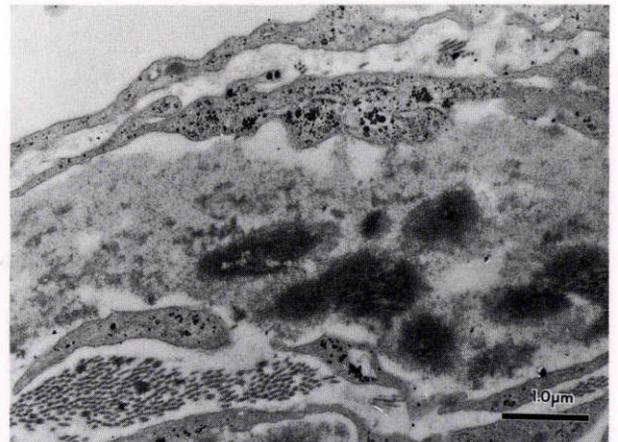


図11 内皮網内の弾性線維鞘物質の横断面。

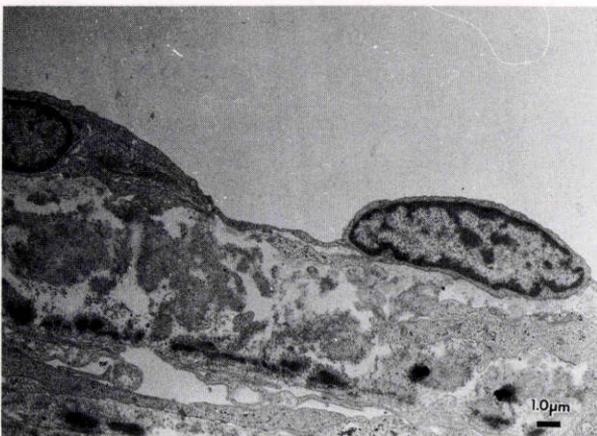


図10 最終角強膜網状組織間隙に接した内皮網内の弾性線維層が存在する。



図12 同上の縦断面。

ているので、線維柱組織の弾性線維内の細線維要素もその他の場合と同様、糖蛋白から構成されていることを示唆している。

3. 弾性線維の分布

線維柱帯の最内面を構成するぶどう膜網内には弾性線維束は2, 3個と多くないが、線維柱組織の大半を占める線維柱層板にはコラーゲン線維束の走向に一致して、多くの場合2層を成して数多くの弾性線維が同心円状に存在している。内皮網内では、弾性線維束はSchlemm管内壁直下にも時折り存在するが、多くは角強膜網の最終間隙に近い内皮網内に存在している(図9, 10)。

4. 弾性線維の加齢変化

宮澤¹⁶⁾によると、線維柱層板内に存在する弾性線維束の厚さは年齢によって変化しない。しかし、内皮網内の弾性線維束の面積百分率は、その数が増加し、年齢とともに増加する。年齢が増加してくると、弾性線維束の周囲にRohenら¹⁷⁾¹⁸⁾のいうIII型物質、すなわち弾性線維鞘物質が付着し増加してくる。内皮網では、弾性線維鞘物質の面積百分率も年齢とともに増加してくる(図11, 12)。

5. 弾性線維の機能

線維柱網状組織内の間隙を通して、房水は前房からSchlemm管内に流出していくが、その際間隙が閉塞されないよう線維柱層板に弾力性を持たせ、立体的に複雑な流出路を形成するのに弾性線維は重要な役割を果たしている。角強膜網から内皮網内に房水が流出していくと、後者では前者と異なり、間隙ではなく網内を房水は流出するが、その際に最初に抵抗となる部位が、角強膜網の最終組織間隙に接した内皮網に存在する弾性線維層である。横断面では弾性線維束は点状に並んでいるが、平面で見ると網状構造を形成している。加齢とともに、この弾性線維束の周囲に弾性線維鞘物質が増加してくると、この網の目が狭くなるので流出抵抗が増大してくることが予想される。

6. 流出抵抗物質としてのエラスチン

豚眼の線維柱組織は、人眼のそれによく似ているが単純である(宮永)¹⁹⁾。豚眼の場合、細胞外マトリックスを構成する線維柱タンパク質はコラーゲン線維と弾性線維から成るといっても過言ではない(図13, 14)。そこで我々は、豚眼の前房灌流装置を作製し、1分間に2.5 μlの人工房水を灌流するとともに、眼圧が一定になった時点で

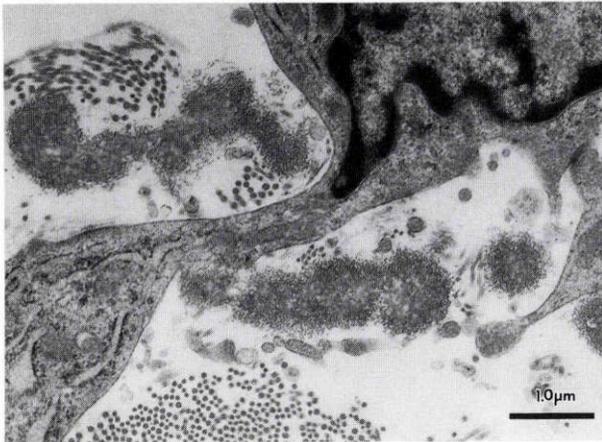


図13 豚眼線維柱組織の弾性線維.

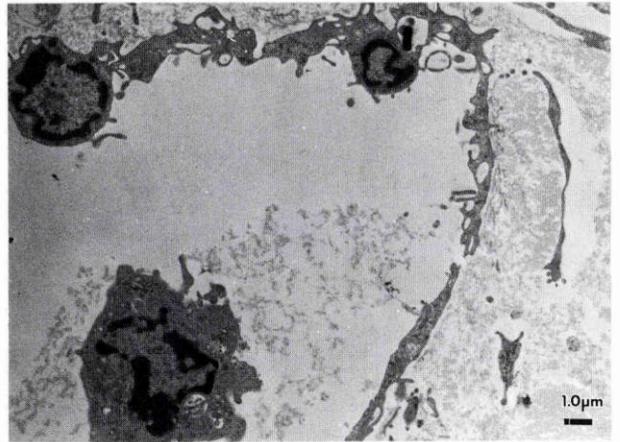


図16 Schlemm管に相当する管腔壁にも離開が起こってくる.豚眼.

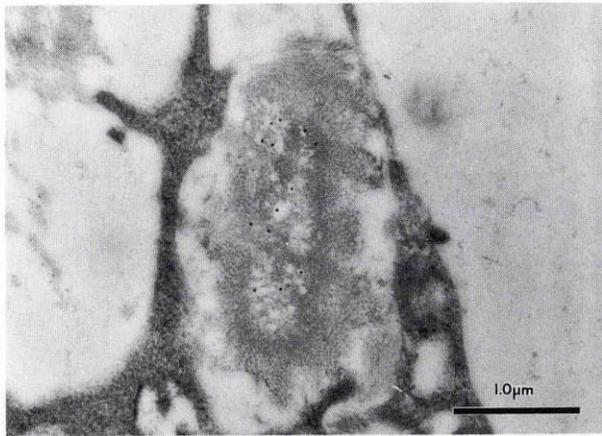


図14 同上弾性線維内にエラスチンの局在を示す金粒子がみられる.

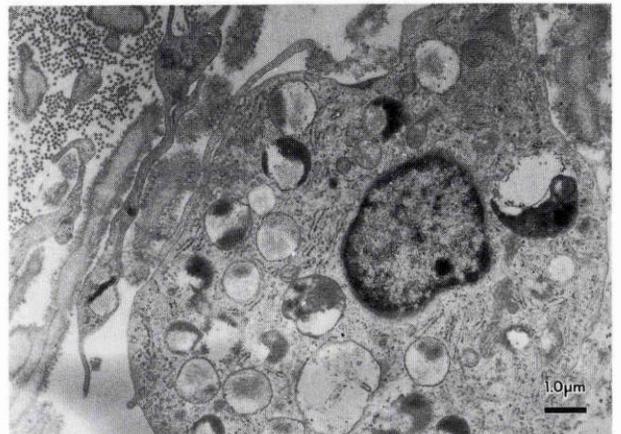


図17 人眼線維柱組織をエラスターゼ処理後器間培養すると,3日後から多数の空胞を有する細胞が出現し,空胞内ならびに細胞外へ細線維束が出現してくる.

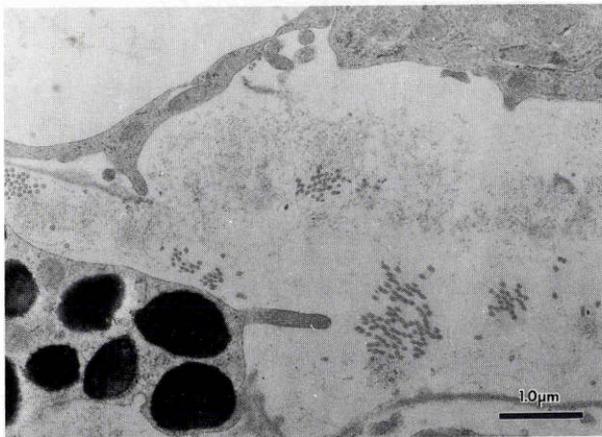


図15 エラスターゼで灌流すると,弾性線維はばらばらになる.豚眼.

エラスターゼを灌流液に加えると,房水流出抵抗が減弱し眼圧が下降してくることを確認した.そこで,眼圧の下降した線維柱組織を調べてみると,同部位のエラスチンが消失し,Schlemm管に相当する管腔壁にもしばしば細胞間に離開が認められた(図15,16).これらの所見は,

線維柱組織を構成するエラスチンが房水流出抵抗に関与しており,エラスターゼによりこれが消失すると抵抗が減弱し眼圧が下降することを物語っている.

7. エラスチンの再生

線維柱組織のエラスチンがどのような形で再生されるかを明らかにするために,我々は,人眼線維柱組織片に2時間エラスターゼを作用させた後よく水洗し,組織片を作用前,作用直後,作用後1日,3日,1週,2週,3週,4週間器官培養した.エラスターゼ作用直後は直前とは異なり,線維柱組織からエラスチンは消失したが,3日頃からは多くの空胞を有する細胞が出現してきて,空胞の内部ならびに細胞外に細線維束が多数みられるようになる.均質な物質を内包する空胞も認められた後者にはエラスチンの局在を示す金粒子が認められた(図17,18).細胞外に存在する細線維束内へのエラスチンの出現は1週以後に少しずつ現われてきた.エラスターゼを作用させた直後の線維柱組織は,線維柱層板でも,

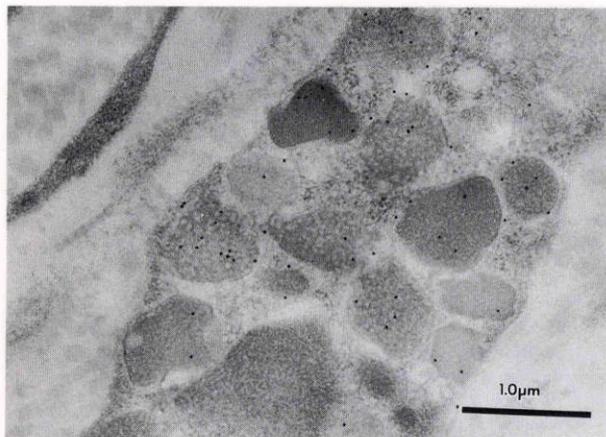


図18 同上の細胞内にエラスチンの局在を示す金粒子がみられる。

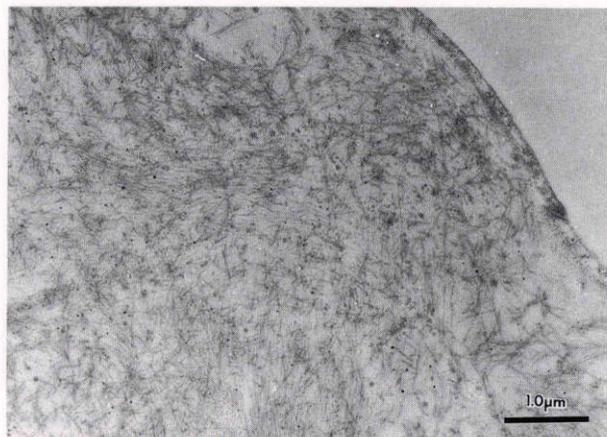


図21 原発開放隅角緑内障のSchlemm管内壁直下に存在する細線維状物質にエラスチンの局在を示す金粒子が存在する。

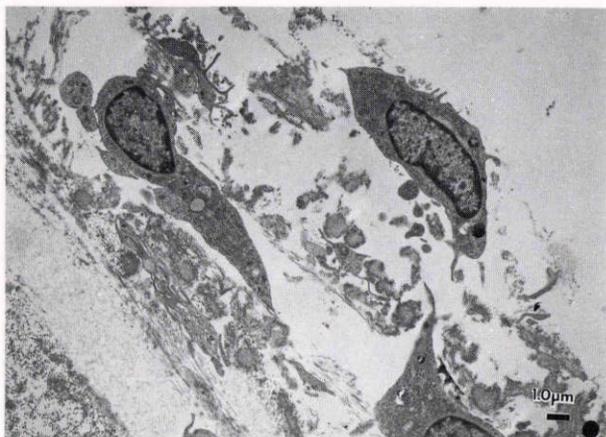


図19 エラスターゼ作用直後は, Schlemm管腔壁を構成する細胞もばらばらに離開する。

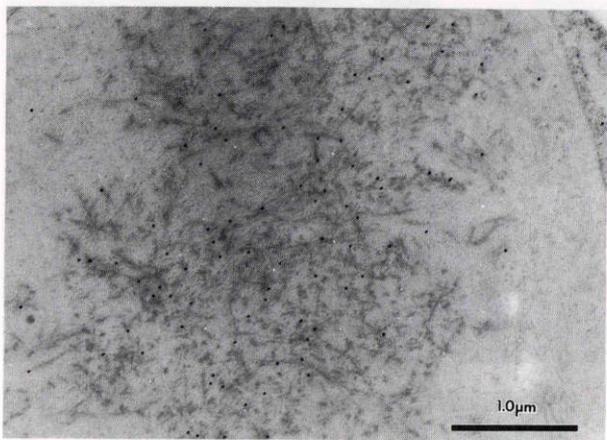


図22 偽水晶体嚢性緑内障の偽落屑物質内にもエラスチンの存在を示す金粒子が認められる。

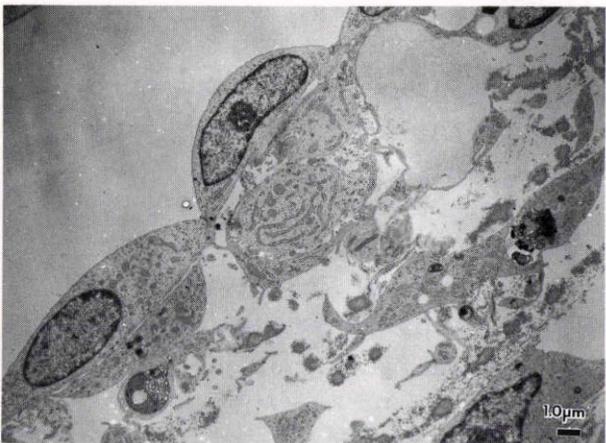


図20 エラスチンの再生とともに, ばらばらになっていた細胞が接合し元の管腔壁を形成する。

Schlemm管腔壁でも細胞が土台から離れ遊走してしまうが, エラスチンの再生とともに細胞が出現し, 線維柱層板を形成したり, 内皮細胞と内皮細胞が接合しSchlemm管腔壁を形成するようになる(図19, 20). これら

の所見は, エラスチンがただ線維柱組織に弾性を与えるだけでなく, 同組織の基本的な構築に重要な役割を果たしていることを物語っている。

IV 緑内障眼線維柱帯のエラスチン

海平¹⁰⁾, Umihiraら¹¹⁾によると, 原発開放隅角緑内障眼の線維柱組織では, 正常眼の場合と異なり, 内皮網内の特にSchlemm管内壁直下に存在する細線維状物質にエラスチンが増加沈着しており, 病期の進行とともにそれが増加する傾向が認められている(図21). 一方, 保谷²⁰⁾によると, 原発開放隅角緑内障眼のエラスチンもエラスターゼで消失することが明らかにされているし, 偽水晶体嚢性緑内障眼の偽落屑物質にもエラスチンが存在するし(図22), これもエラスターゼで消失することが甘利^{21)~23)}, 保谷²⁴⁾により明らかにされている。また, ステロイド緑内障眼では線維柱組織内に多量の基底膜様物質, 細線維様物質が存在することが知られているが, これに免疫電顕法を適用してみると, その部位に多量のエラス

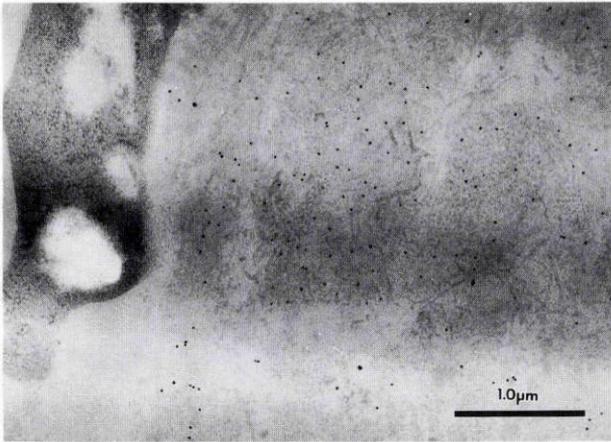


図23 ステロイド緑内障の基底膜様、細線維用物質にみられるエラスチン。

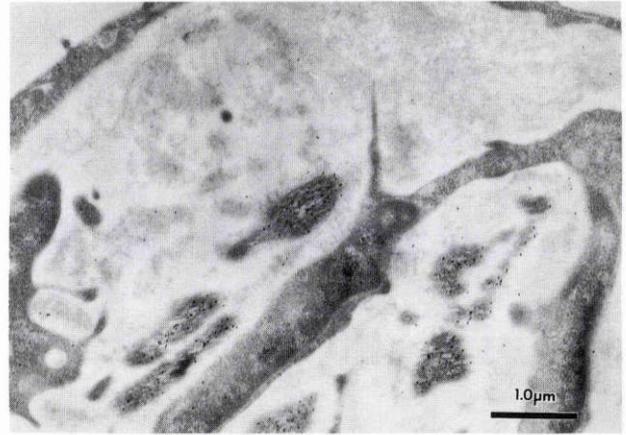


図25 先天緑内障の Schlemm 管内壁直下の内皮網。原発開放隅角緑内障とは異なり、エラスチンの局在は弾性線維内のみである。

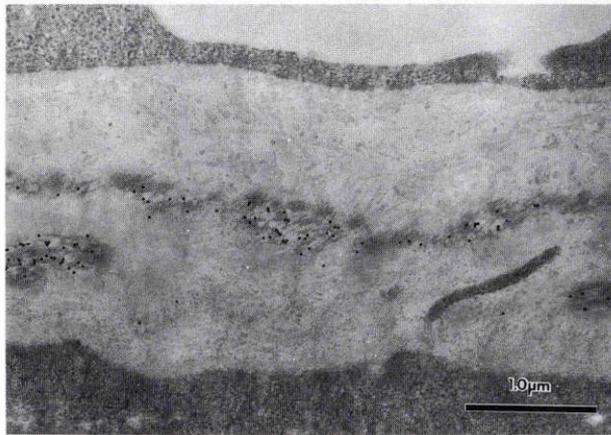


図24 隅角後退緑内障の線維柱組織にみられたエラスチン。

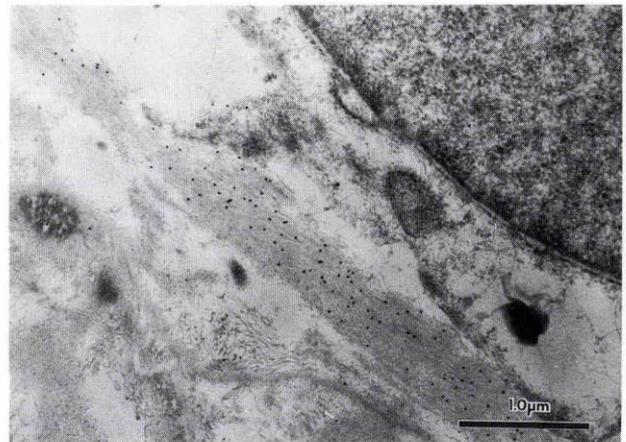


図26 若年緑内障の基底膜様、細線維様物質にはエラスチンではなく、フィブロネクチンが局在している。

チンが認められている(図23)。また、これを外傷による隅角後退緑内障に応用してみると、エラスチンの存在部位は正常眼とは変わらないが、量において正常眼をはるかにこえるエラスチンの存在が確認されている(図24)。一方、ステロイド緑内障によく似た所見を呈する先天緑内障や若年緑内障ではエラスチンの存在は正常眼と同程度であるが(図25)、基底膜様、細線維様物質内にはエラスチンではなく、フィブロネクチンが多量に存在している(図26)。これらの所見は、原発開放隅角緑内障と先天ならびに若年緑内障では抵抗増大物質が異なる物質らしいこと、ステロイド緑内障、原発開放隅角緑内障、偽水晶体嚢性緑内障ではエラスチンが流出抵抗増大物質の一つとして重要な役割を果たしていることを示唆している。

V ステロイドの影響

1. 人眼

正常眼圧者にはステロイド点眼を行っている時、眼圧上昇を来すグループが存在し、これをステロイドレスポンドと呼んでいるが、未だに何によって流出抵抗増大

が起こるか知られていない。そこで、我々の教室では人線維柱組織の器官培養法^{25)~30)}を用いて、培養液にステロイドを加えると何が出現するかを検討した。石原³¹⁾によると、14例中5例から取り出した線維柱組織片では、対照に比し、内皮網内に多数の空胞を有する細胞が出現するとともに、細胞外要素の増加が認められた(図27)。そこで、保谷ら³²⁾が画像解析とオートラジオグラフィとを対比させ検討したが、内皮網内の細胞外要素が増加した症例も変化がなかった症例もともにすべて³H-グルコサミンの組織への取り込みは減少しており、細胞外要素の増加は、グリコサミノグリカンの合成とは相関しないことが判明した。それではなにか増加しているかを明らかにする目的で、藤澤¹³⁾は、³⁵S-メチオニンでラベルされる細胞タンパク質を調べ、40, 55, 66 KDのタンパク質がステロイドにより産生増加するとともに、72 KDエラスチンが出現することを明らかにした。免疫電顕で検討すると、前者は細胞内の空胞に存在する細線維や細胞外の弾



図 27 ステロイドに反応した線維柱組織内には、多数の空胞を有する細胞が出現する。この所見はエラスチンの再生実験でみられた所見と同じである。

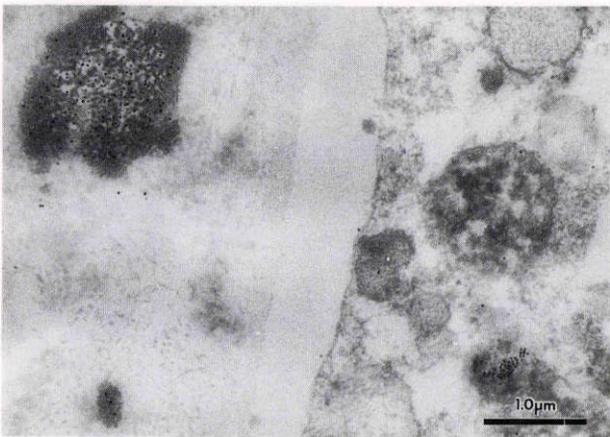


図 28 ステロイドに反応した線維柱細胞のなかには、エラスチンの局在を示す顆粒が認められる。

性線維の細線維に局在しており、後者は小空胞や細胞表面に局在していた(図 28)。これらの所見は、ステロイドレスポンダーでは、ステロイドに反応しやすい細胞が存在し、それがステロイドによって活性化され、一方では弾性線維の前駆物質となる細線維を合成するとともに、他方ではトロポエラスチンを合成していることを表現している。ステロイド緑内障や原発開放隅角緑内障の線維柱組織にみられるエラスチンの増加は、このような機序で起こるものと思われる。

2. 豚 眼

人眼の入手が困難になった現在、豚眼がこれにとって代われないかということで宮永¹⁹⁾が検討し、豚眼の線維柱組織の器官培養が3週に至るまで可能であることが判明した。それを用いて天谷¹⁵⁾は、大量に豚眼線維柱組織を器官培養し、ステロイドに対する反応性を調べたところ、ステロイド投与群では対照群に比べて明らかに弾性線維束の増加、すなわち弾性線維を構成する細線維束の増加が認められるとともに、それに対応して二次元電気泳動

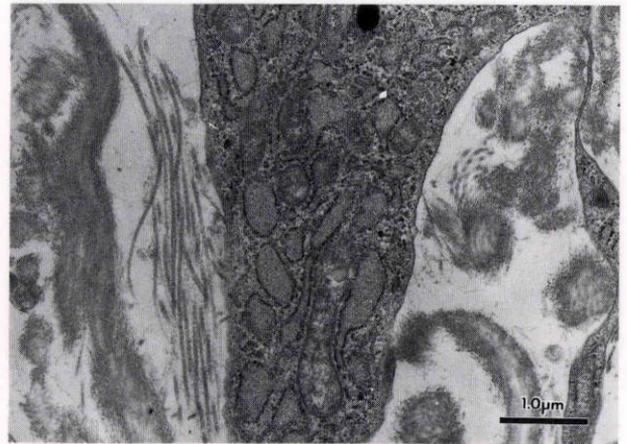


図 29 ステロイドを投与した豚眼線維柱組織内には、コントロールに比し多量の弾性線維束が出現する。

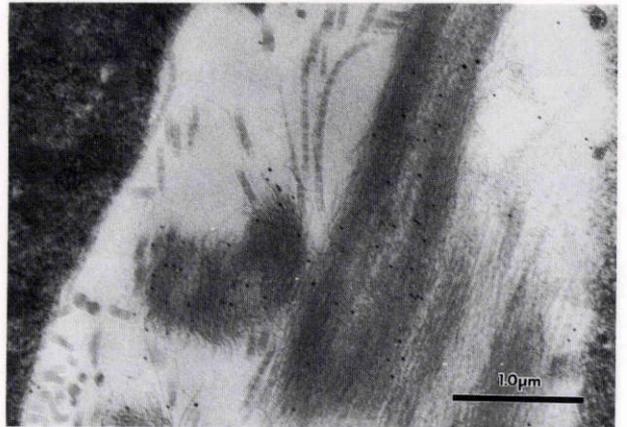


図 30 同上の弾性線維の細線維要素に DSA の局在を示す金粒子が認められる。

で、ステロイド投与群では 70 KD、66 KD と 52 KD の蛋白が対照に比し増加することが判明した(図 29)。さらに、レクチンプロットの結果、66 KD の蛋白は、wheat germ agglutinin(WGA)、DSA レクチンで染色されるので、N-アセチルグルコサミンを含有する糖蛋白であると推測された。また、レクチン免疫電顕組織化学的手法を用いて調べると、弾性線維の構成要素である細線維が WGA、DSA で陽性に染色され、その反応はステロイド投与により増強することが確認された(図 30)。これらの所見は、豚眼の線維柱組織の場合も人眼の場合と同様、ステロイド投与により線維柱細胞に活性化が起こり、まず、弾性線維の構成要素である糖蛋白から成る細線維が増産されることを物語っている。このようにみえてくると、ステロイド緑内障は、核内に存在するというレセプターを介して線維柱細胞のエラスチンを含む弾性線維生成能が促進された結果、これが多く分泌され抵抗増大を引き起こすものと思われる。原発開放隅角緑内障は、エラスチン合成能が正常眼と異なるため、エラスチンの過剰蓄積が起こるものと思われる。近年 Tripathi ら³³⁾³⁴⁾によって、線維柱細胞は、Transforming growth factor- β_2 (TGF- β_2)

遺伝子を発現し、これを分泌していることが明らかにされている。さらに、種々の哺乳動物の前房水には TGF- β_2 が含まれており、就中原発開放隅角緑内障患者の房水中には正常眼に比して有意に高い TGF- β_2 が含まれていることが知られている³⁵⁾。加えて TGF- β_2 は、遺伝子転写を増加させることが知られている³⁶⁾ので、この機序で、エラスチンの過剰蓄積が原発開放隅角緑内障の場合起こるかも知れない。我々の研究によると、正常ヒト線維柱組織にはエラスチン遺伝子が発現しており、さらに、選択的なスプライシングにより多様なエラスチン遺伝子が発現していることが予測されている。一般にエラスチンの生合成ならびに分泌は、核内でのエラスチン遺伝子の mRNA への転写にはじまり、細胞内の粗面小胞体上のリボソーム上で mRNA の翻訳によりトロポエラスチンが合成され、シグナルペプチド切断およびプロリン残基の水酸化を受けながらゴルジ体を経て小胞に転送され、次いで、エキソサイトーシスによって細胞外へ分泌される。細胞外ではトロポエラスチンは、トロポエラスチンと同様に細胞外へ分泌される糖蛋白の細線維束の間や周囲に集合して規則的に配列し合い、リジルイキシダーゼの働きによりトロポエラスチン分子間で架橋し、不溶性のエラスチンが生じる。このエラスチン合成に影響を与えるものとしては、①アミノ酸類似物。例えばバリンはエラスチン合成に影響を与える。②グルココルチノイド。例えばトリ胎児の動脈組織では、コラーゲンの合成は抑制されるが、エラスチンの合成は増強される。③アスコルビン酸。エラスチンの合成よりも集積に影響を与える。④サイクリックヌクレオチド。サイクリックヌクレオチドやカルシウムはエラスチン合成の調整に影響を与える。⑤細胞骨格薬剤。コルヒチンはエラスチンの分泌に、サイトカリン B はエラスチンの生産を抑制する。以上のような物質が知られている。このようにエラスチンの生合成はどの段階でも調整は可能であるし、どの段階でも異常が起こり得る。

VI 他薬剤の影響

1. 抗緑内障点眼剤

保谷ら³⁷⁾、Yoneyama³⁸⁾によると、I-エピネフリン、ピロカルピン、 β 遮断剤(チモロール、カルテオロール、ベフロロール)はすべて、発現までの期間に長短はあるが、線維柱細胞に対して細胞毒性的に働き、エラスチンも減少させるが、細胞数も減少させる。しかしプロスタグランジン F_{2 α} は、これらとは異なり、細胞の構造に影響を与えることなく、エラスチンを含む細胞外要素を減少させるようである(保谷ら)³⁹⁾。

2. レーザー線維柱帯形成術

保谷ら⁴⁰⁾によると、照射部位では線維柱細胞が消失し、それに伴ってエラスチンも消失し空白部分が拡大する。しかし、隣接する照射部位では線維柱細胞は活性化され

細胞外要素が増大する。

3. 金ならびに鉄

保谷ら⁴¹⁾によると、少量の場合には金ならびに鉄は線維柱細胞を活性化させ、エラスチンを含む細胞外要素を増大させる。時間が長くなると細胞毒性的に働き細胞は消失する。

4. 粘弾性物質

ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン 6 硫酸は、保谷ら⁴²⁾、李⁴³⁾、Totokuji⁴⁴⁾によると、一方では細胞の消失と、他方では残存細胞の活性化を引き起こし、エラスチンを含む細胞外要素を増大させる。しかしメチルセルロースは線維柱細胞に何の影響も与えない。

VII エラスターゼの効果

我々の実験で、線維柱組織内にはエラスチンが存在し、エラスチンは同組織の構築に重要な役割を果たしているばかりでなく、房水流出抵抗にも関与しているし、ステロイドレスポンダーではエラスチンが増産されるし、原発開放隅角緑内障では、正常眼とは異なった部位にエラスチンの増加沈着がみられるし、これらのエラスチンはすべてエラスターゼで消化されるばかりでなく、流出抵抗を減弱させることが明らかになってきた。一方、臨床面では従来からエラスターゼはエラスチーム®の名の薬剤として(抗動脈硬化剤)1日6錠(10,800エラスターゼ単位)が経口投与されている。経口投与されたエラスターゼは、腸管から吸収され血液中に移行し、血液中には α_1 -抗トリプシンおよび α_2 -マクログロブリンといった血清蛋白と結合して複合体を形成し、組織に移行することが知られている。これらの複合体が線維柱組織内のエラスチンを消化分解するかどうか、保谷⁴⁵⁾は、かなり低濃度の α_1 -抗トリプシン-エラスターゼ複合体を用いて実験を行い、かなり低濃度でも線維柱組織内のエラスチンを消化することが確認された。さらに、保谷⁴⁶⁾は、この複合体が血中から線維柱組織に移行するかどうか動物を用いて調べ、血液房水柵を通過して同組織内に移行することが判明したので、エラスチーム®内服者の房水を調べ、房水中に同複合体が移行していることも実証され、その房水を用いて線維柱組織内のエラスチンの消化実験を行い、正常眼でも緑内障でも同様に消化することが実証されている(図31,32)。これらの所見は、エラスチーム®を通常用量経口投与すると、緑内障の房水流出抵抗を減弱させる可能性を示唆している。まだ厳密な臨床治験は行っていないが、かつて行った予備実験⁴⁷⁾では、原発開放隅角緑内障12例21眼、続発開放隅角緑内障7例10眼、正常眼圧緑内障4例8眼、原発閉塞隅角緑内障1例2眼に対して、エラスチーム®1日6錠12か月間経口投与すると、トノグラフィ-C値に投与後改善の傾向が認められ、特に原発開放隅角緑内障では統計学的に有意の改善が認められている。このように、ステロイド緑内障や原発開放隅角緑



図31 α_1 -抗トリプシン-エラスターゼ複合体による、原発開放隅角緑内障線維柱組織内に存在するエラスチンの消化実験。
処理後金粒子の付着はみられなくなる。

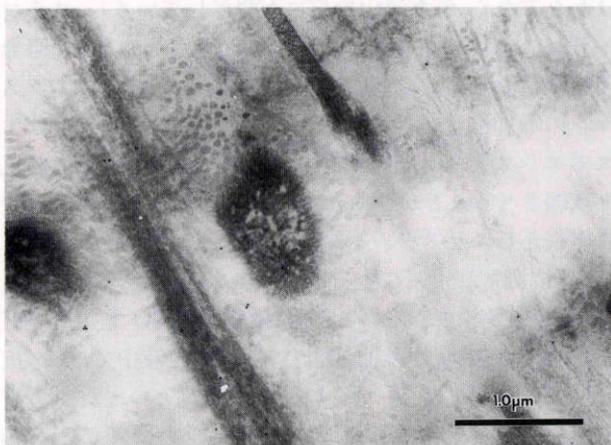


図32 エラスターゼ®内服患者の房水による同上組織内のエラスチン消化実験。
処理後金粒子の付着は起こらない。

内障の病因にエラスチンが関与していることは明らかになるつつあるが、次の段階としては、エラスチン生合成過程でのどこでの異常が、異常なエラスチン集積を引き起こすのかを解明する必要がある。そのためには、まず正常眼や緑内障の線維柱組織内に発現しているエラスチン遺伝子を明らかにする必要がある。今回は問題をエラスチンのみにしぼっているが、実際にはその他の構成要素も線維柱組織内には共存しているので、これらも当然流出抵抗^{48)~50)}に関与しているはずである。

VIII 理想の緑内障治療

緑内障の病因、すなわち流出抵抗増大の原因を解明し、それを取り除くのが理想の緑内障治療といえるが、現在用いられている方法はこの理想には程遠いもので、むしろ線維柱細胞にとっては有害なものが多い。線維柱細胞は、角膜内皮細胞と同じように加齢とともにその数が減る⁵¹⁾し、緑内障眼は正常眼に比し数が減っている上に抗

緑内障剤を使用するとたちまち数が減少することが知られている。この線維柱細胞を痛めつけたり死滅させたりするのではなく、その細胞の異常の機能を補正してやり、この細胞の寿命を全うさせてやるような治療法が理想の治療法であり、その開発が望まれる。

本論文は、第99回日本眼科学会総会(平成7年4月22日、名古屋)で特別講演として発表したものである。

本講演の機会を与えて下さった日本眼科学会評議員各位、総会長栗屋 忍教授および講演に際し座長の労をとられた日本眼科学会前理事長松井瑞夫教授に厚く御礼申し上げます。本論文で述べた成果は、我々の教室員の熱心な研究活動によって得られたものであり、この研究に協力して下さいました信州大学医学部第1,第2解剖学教室,第2生理学教室の諸先生方に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Greenlee TK, Ross R, Hartman JL: The fine structure of elastic fibers. *J Cell Biol* 30: 59-71, 1966.
- 2) Ross R: The elastic fiber—A review. *J Histochem Cytochem* 21: 199-208, 1973.
- 3) Salzmänn M: The anatomy and histology of the human eyeball in the normal state, its development and senescence, Chicago, 1912, University of Chicago Press.
- 4) Garron LK, Feeney AB: Electron microscopic studies of the human eye. II. Study of the trabeculae by light and electron microscopy. *Arch Ophthalmol* 62: 966-973, 1959.
- 5) Leeson TS, Speakman JS: The fine structure of extracellular material in the pectinate ligament (trabecular meshwork) of the human iris. *Acta Anat* 46: 363-379, 1961.
- 6) Yamashita T, Rosen DA: The elastic tissue of primate trabecular meshwork: A histologic and electron microscopic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 3: 85-95, 1964.
- 7) Iwamoto T: Light and electron microscopy of the presumed elastic components of the trabeculae and scleral spur of the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 3: 144-156, 1964.
- 8) Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE: *Histology of the Human eye*. Philadelphia, WB Saunders, 1971.
- 9) Lütjen-Drecoll E, Futa R, Rohen JW: Ultra-histochemical studies on tangential section of the trabecular meshwork in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21: 563-573, 1981.
- 10) 海平淳一: 人眼線維柱組織におけるエラスチンの電子顕微鏡免疫組織化学的検索. *日眼会誌* 97: 1143-1150, 1993.
- 11) Umihira J, Nagata S, Nohara M, Hanai T, Usuda N, Segawa K: Localization of elastin in the normal and glaucomatous human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 486-494, 1994.

- 12) **Ross R, Bornstein P**: The elastin fiber 1. The separation and partial characterization of its macromolecular components. *J Cell Biol* 40: 366—381, 1969.
- 13) **藤澤 昇**: デキサメサゾンの培養ヒト線維柱組織のタンパク質合成に及ぼす影響—オートラジオグラフィの検討, 生化学的ならびに免疫組織化学的検討—. *日眼会誌* 98: 31—37, 1994.
- 14) **永田征士**: ヒト線維柱組織における電子顕微鏡組織化学的研究—第2報: レクチンによる糖残基在部位の探索—. *日眼会誌* 98: 23—30, 1994.
- 15) **天谷次郎**: ステロイドの培養豚眼線維柱組織に与える影響—形態学的生化学的, レクチン電子顕微鏡組織化学的検討—. *日眼会誌* 99: 995—1004, 1995.
- 16) **宮澤孝治**: 正常人眼線維柱組織の加齢変化. *信州医誌* 41: 291—303, 1993.
- 17) **Rohen JW, Witmer R**: Electron microscopic studies on the trabecular meshwork in glaucoma simplex. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 183: 251—266, 1972.
- 18) **Rohen JW, Futa R, Lütjen-Drecoll E**: The fine structure of the cribriform meshwork in normal and glaucomatous eyes as seen in tangential section. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21: 574—585, 1981.
- 19) **宮永和人**: 豚眼線維柱組織の器官培養. *日眼会誌* 97: 1151—1156, 1993.
- 20) **保谷卓男**: プタ睪エラストラーゼ1の人線維柱組織内エラスチンに及ぼす影響—免疫組織化学的研究: —第3報, 原発開放隅角緑内障での検討—. *日眼会誌* 98: 520—526, 1994.
- 21) **甘利富士夫**: 水晶体囊緑内障の落屑物質における糖残基の電子顕微鏡組織化学的研究. *日眼会誌* 98: 38—46, 1994.
- 22) **甘利富士夫**: 落屑症候群における眼外の落屑様物質と眼内の落屑物質の電子顕微鏡組織化学的比較. *日眼会誌* 98: 487—494, 1994.
- 23) **Amari F, Nagata S, Umihira J, Nohara M, Usuda N, Segawa K**: Lectin electron microscopic histochemistry of the pseudoexfoliative material in the skin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 3962—3966, 1994.
- 24) **保谷卓男**: プタ睪エラストラーゼ1の人線維柱組織内エラスチンに及ぼす影響—免疫組織化学的研究. 第4報, 偽水晶体囊性緑内障眼での検討—. *日眼会誌* 98: 527—532, 1994.
- 25) **Urakawa Y, Miyazaki M, Ishihara A, Segawa K, Watanabe S, Shimizu Y**: Human trabecular meshwork organ culture. *Jpn J Ophthalmol* 32: 401—411, 1988.
- 26) **Urakawa Y**: Extracellular materials in the endothelial meshwork of organ cultured human trabecular meshwork—morphologic and morphometric study. *Ophthalmologica* 202: 161—168, 1991.
- 27) **Nishiyama K**: Glycosaminoglycans of trabecular meshwork and adjacent tissues of the rabbit eye. *Ophthalmologica* 204: 27—34, 1992.
- 28) **Nishiyama K**: Glycosaminoglycans of organ-cultured rabbit trabecular meshwork. *Ophthalmologica* 204: 35—43, 1992.
- 29) **保谷卓男, 田中紀子, 西山敬三, 李 俊哉, 瀬川雄三**: 培養ヒト線維柱組織のGlycosaminoglycansの合成の生化学的分析. *あたらしい眼科* 11: 790—792, 1994.
- 30) **窪田俊樹**: 正常および器官培養人線維柱組織の蛋白分画のパターン分析. *日眼会誌* 98: 429—434, 1994.
- 31) **石原 淳**: Dexamethasoneの培養ヒト線維柱組織に及ぼす影響—形態学的ならびに画像解析的研究—. *信州医誌* 40: 435—444, 1992.
- 32) **保谷卓男, 北島秀一, 藤澤 昇, 瀬川雄三**: デキサメサゾンの培養ヒト線維柱組織に及ぼす影響—画像解析とオートラジオグラフィ—との対比—. *あたらしい眼科* 11: 793—798, 1994.
- 33) **Tripathi RC, Borisuth NSC, Kolli SP, Tripathi BJ**: Trabecular cells express receptors that bind TGF- β 1 TGF- β 2: A qualitative and quantitative characterization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 260—263, 1993.
- 34) **Tripathi RC, Chan WFA, Li J, Tripathi BJ**: Trabecular cells express the TGF- β 2 gene and secrete the cytokine. *Exp Eye Res* 58: 523—528, 1994.
- 35) **Tripathi RC, Li J, Chan WFA, Tripathi BA**: Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF- β 2. *Exp Eye Res* 59: 723—728, 1994.
- 36) **Liu J-M, Davidson JM**: The elastogenic effect of recombinant transforming growth factor-beta on porcine aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 154: 895—901, 1988.
- 37) **保谷卓男, 宮崎守人, 甘利富士夫, 瀬川雄三**: 抗緑内障点眼薬の培養ヒト線維柱組織に及ぼす影響. *あたらしい眼科* 11: 637—642, 1994.
- 38) **Yoneyama J**: Effects of antiglaucoma agents on glycosaminoglycans in organ cultured rabbit trabecular meshwork. *Ophthalmologica* 208: 278—283, 1994.
- 39) **保谷卓男, 宮崎守人, 瀬川雄三**: プロスタグランディンF_{2 α} の培養ヒト線維柱組織に及ぼす影響. *あたらしい眼科* 11: 945—949, 1994.
- 40) **保谷卓男, 宮崎守人, 瀬川雄三**: Argon laser trabeculoplastyの培養ヒト線維柱組織に及ぼす影響. *あたらしい眼科* 11: 431—438, 1994.
- 41) **保谷卓男, 宮崎守人, 瀬川雄三**: 金ならびに鉄の培養ヒト線維柱組織に及ぼす影響. *あたらしい眼科* 11: 647—651, 1994.
- 42) **保谷卓男, 宮崎守人, 瀬川雄三**: Viscoelastic materialsの培養ヒト線維柱組織に及ぼす影響. *あたらしい眼科* 11: 439—444, 1994.
- 43) **李 俊哉**: コンドロイチン硫酸の培養ヒト線維柱組織に及ぼす影響—生化学的ならびに形態学的研究—. *信州医誌* 40: 577—584, 1992.
- 44) **Tofukuji S**: Biochemical effects of viscoelastic materials on glycosaminoglycans in the organ-cultured rabbit trabecular meshwork. *Ophthalmologica* 208: 1—4, 1994.

- 45) 保谷卓男: プタ腓 elastase-1 の人線維柱組織内 elastin に及ぼす影響—免疫組織化学的研究: 第1報—. 日眼会誌 97: 1011—1027, 1993.
- 46) 保谷卓男: プタ腓 elastase-1 の人線維柱組織内 elastin に及ぼす影響—免疫組織化学的研究: 第2報—. 日眼会誌 98: 13—22, 1994.
- 47) 保谷卓男, 裏川佳夫, 宮崎守人, 石原 淳, 瀬川雄三: 内皮網内に影響を与える薬剤の研究—4. Elastase-1. 臨眼 44: 825—829, 1990.
- 48) 北島秀一: 人眼線維柱組織における細胞外マトリックスの局在. 日眼会誌 98: 533—539, 1994.
- 49) 野原雅彦: 各種哺乳動物の線維柱組織における糖残基の種差に関するレクチンによる組織化学的研究. 日眼会誌 97: 1279—1285, 1993.
- 50) 永田征士: ヒト線維柱組織におけるシアル酸局在の電子顕微鏡組織化学的研究. 日眼会誌 97: 777—785, 1993.
- 51) Miyazaki M, Segawa K, Urakawa Y: Age-related changes in the trabecular meshwork of the normal human eye. Jpn J Ophthalmol 31: 558—569, 1987.