

氏名(生年月日)	篠 崎 和 美
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1820号
学位授与の日付	平成10年1月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	サンショウウオ胚網膜と水晶体の発生段階に伴う, fibroblast growth factor, transforming growth factor-beta の局在変化
論文審査委員	(主査) 教授 小暮美津子 (副査) 教授 小林 慎雄, 笠島 武

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

網膜色素上皮細胞の分化転換を検討する基礎実験として、両棲類のうちまだ不明の点の多いサンショウウオについて、acidic-fibroblast growth factor (a-FGF), basic-fibroblast growth factor (b-FGF), transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) の局在を免疫組織化学的に検索した。また、成長因子は、生体内で数種類が相互に作用していると考えられ、同時期に局在を観察することが重要である。今回、同一標本で、これらの成長因子の発生過程における形態変化や分化への関与について検討した。

#### 〔対象および方法〕

眼杯が分化段階にある日本産カスミサンショウウオ (*Hynobius nebulosus*, 以下サンショウウオ) 胚の切片作製時に左右の眼胚が得られた20匹において、サンショウウオ胚の発生様式の形態観察をし、同一標本の連続切片で a-FGF, b-FGF, TGF- $\beta$  の免疫組織化学的観察を行い、経時的な局在変化を検討した。

#### 〔結果〕

1. 発生学的概略：網膜原基は、多列円柱上皮から、卵円形と円形の核をもつ細胞形成をとり、それから網膜色素上皮が出現し、層構造が形成された後に視細胞が観察された。また、水晶体においては、水晶体板から、水晶体上皮細胞、水晶体線維に分化し、水晶体の胎生核を認めるようになった。

2. 発生段階に伴う a-FGF, b-FGF と TGF- $\beta$  の局在変化：網膜において、a-FGF は、初期には全体に局

在を認め、分化に伴い後極側に偏在した。層構造が形成されると、網状層に陽性所見が強くなり、さらに分化が進行すると、視細胞にも局在を認めた。TGF- $\beta$  は、発生が進行するにつれ、染色性が増し、周辺側が後極側より強く陽性所見を示し、視細胞にも局在が観察された。一方、水晶体では、a-FGF と TGF- $\beta$  ともに、水晶体線維に分化した時期には、角膜側に偏在し、水晶体の胎生核ができると、同部に限局して強い陽性所見を認めた。また、分化が進行した時期から、TGF- $\beta$  は、水晶体上皮で陽性であった。一方、b-FGF は、胎生核を認める時期になり発現が確認され、核に局在していた。

#### 〔考察〕

1. 発生学的概略：今回観察した発生段階では、サンショウウオの網膜と水晶体の発生過程は、ヒト、ラットやマウスにはほぼ類似していると思われた。

2. 発生段階に伴う a-FGF, b-FGF と TGF- $\beta$  の局在変化について：網膜原基では、a-FGF は分化や増殖に促進的に作用し、TGF- $\beta$  は抑制的に作用すると推定された。水晶体では、a-FGF, TGF- $\beta$  ともに、強く染色される部位がそれぞれ変動し、両者とも水晶体の極性の決定に関与している可能性がある。また、TGF- $\beta$  は分化が進行した時期からは、水晶体上皮に発現し、この部位の細胞増殖の継続に関係していると思われた。b-FGF は分化が進行してから陽性所見を認め、発生段階におけるよりも、組織形態の維持に重要な因子と考えられた。

## 〔結論〕

サンショウウオ胚網膜と水晶体の発生学的概略と、発生段階に伴う a-FGF, b-FGF, TGF- $\beta$  の局在の変化を免疫組織化学的に検討した。その結果、網膜原基、

水晶体板からの発生過程はほぼヒトに類似していた。また、網膜と水晶体の発生過程における a-FGF, b-FGF, TGF- $\beta$  の関与が示唆された。

## 論文審査の要旨

本研究は、網膜色素上皮細胞の分化転換を検討する基礎実験として、また、難治な眼疾患の治療法を考えるうえでも重要な、成長因子の眼部の発生過程における形態変化や分化への関与を検討したものである。両棲類のうちまだ不明の点の多いサンショウウオの眼部の発生様式の形態観察をして、acidic-fibroblast growth factor (a-FGF), basic-fibroblast growth factor (b-FGF), transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) の局在を免疫組織化学的に観察し、さらに、成長因子は、生体内で数種類が相互に作用すると考えられるため、同一標本の連続切片で検索し、発生段階ごとに各々の成長因子の局在の違いを検討している。サンショウウオの網膜と水晶体の発生過程は、ヒト、ラットやマウスに類似し、a-FGF は分化や増殖へ促進的に作用し、TGF- $\beta$  は抑制的に作用すると推定された。学術的に価値のある研究である。

## 主論文公表誌

サンショウウオ胚網膜と水晶体の発生段階に伴う、fibroblast growth factor, transforming growth factor-beta の局在変化

東京女子医科大学雑誌 第67巻 第9・10号  
799-807頁 (平成9年10月25日発行) 篠崎和美

## 副論文公表誌

- 1) 非定型的 Fisher 症候群の経験。眼臨 83(4) : 100-103 (1989) 根来和美, 梶本美智子, 山田真理子, 伊藤景子, 桐渕和子, 内田幸男
- 2) 潰瘍性大腸炎に視神経炎・虹彩毛様体炎を合併した1症例。眼臨 85(8) : 545-548 (1991) 根来和美, 金子行子, 足立ヒトミ, 小幡文子
- 3) 樹枝状角膜炎に対するアシクロビル錠内服。眼臨 86(4) : 48-51 (1992) 根来和美, 高村悦子, 吉野圭子, 高野博子
- 4) 実質型角膜ヘルペスに対するアシクロビル内服の有効性。臨眼 48(6) : 1172-1173 (1994) 篠崎和美, 坂野菊子, 高村悦子
- 5) ドライアイにおける涙液中ラクトフェリン濃度。臨眼 47(3) : 545-548 (1993) 根来和美, 高村悦

子, 坪田一男, 大橋裕一, 濱野 孝

- 6) Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes (ドライアイの治療におけるヒアルロン酸ナトリウム点眼液)。Br J Ophthalmol 79(11) : 1007-1011 (1995) 榛村重人, 小野眞史, 篠崎和美, 戸田郁子, 高村悦子, 真島行彦, 坪田一男
- 7) インターフェロン投与患者における網膜病変。眼紀 47(10) : 1263-1268 (1996) 陳 麗理, 大西礼子, 河野千枝美, 八木郁子, 篠崎和美, 小暮美津子, 林 直諒
- 8) 細菌性外眼部感染症に対する norfloxacin 点眼液の臨床効果。医と薬 35(6) : 1267-1271 (1996) 高村悦子, 篠崎和美, 坂野菊子, 小暮美津子
- 9) 膠様滴状角膜変性症に対する Dimethyl Sulfoxide 点眼効果の組織学的検討。眼紀 47(1) : 65-68 (1996) 篠崎和美, 高村悦子, 村田真由美, 内田幸男, 坪田一男
- 10) ドライアイを伴うシェーグレン症候群と自己抗体の検討。眼紀 48(1) : 62-65 (1997) 篠崎和美, 高村悦子