

原 著

白内障手術時に得られた前囊における水晶体上皮細胞のアポトーシス

東京女子医科大学眼科（主任：堀 貞夫教授）

ヤマモト カオリ シノザキ カズミ ホリ サダオ
山本 香織・篠崎 和美・堀 貞夫

（受理 平成23年11月14日）

Apoptosis in Lens Epithelial Cell of Anterior Lens Capsule Obtained during Cataract Surgery

Kaori YAMAMOTO, Kazumi SHINOZAKI and Sadao HORI

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical University

Purpose: To evaluate the relationship between apoptotic cells in the lens epithelium and, the factors influencing the cataract progression. **Materials and Methods:** Anterior lens capsules were obtained during cataract surgery by continuous circular capsulotomy in 29 eyes of 24 patients, of the 29 eyes, 15 eyes (13 patients) had diabetes, 1 eye (1 patient) had atopic dermatitis, and 3 eyes (2 patients) had a past history in systemic administration of steroids. The TUNEL (TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling) method was applied to investigate apoptotic cells. The ratio of apoptotic cells with a positive reaction per 100 cells was determined in 5 fields via light microscopy. The distribution of apoptotic cells with a positive reaction were classified as diffuse, confluent, or a mixture of both. We examined whether the ratio and distribution were relevant to the type of cortical opacity, degree of nuclear hardness, and background contextual factors related to cataract progression. The type of cortical opacity were classified as zonular, anterior subcapsular, and posterior subcapsular. The degree of nuclear hardness was classified according to the Emery-Little classification. Background contextual factors related to cataract progression were classified as diabetes, atopic dermatitis, and a past history in systemic administration of steroids. **Results:** Of the 29 eyes, 25 eyes showed apoptotic cells in the epithelium. No positive cells were observed in 4 eyes. The ratio of positive cells was $1.7 \pm 1.7\%$ ranging from 0.2 to 6.2%. The distribution was classified as diffuse in 15 eyes, confluent in 6 eyes, and a mixture of both in 4 eyes. In the group with diabetes, more diffuse type cells were frequently found than in the group without diabetes or none ($p = 0.014, 0.048$). **Conclusion:** We investigated occurrence of apoptotic cells in lens epithelial cells obtained during cataract surgery. Apoptotic cells were distributed diffuse, confluent, and a mixture of them.

Key Words: apoptosis, lens epithelial cell, cataract surgery, TUNEL (TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling) method, diabetes

緒 言

水晶体は外肺葉由来¹⁾で、IV型コラーゲンを含む水晶体囊で包まれている²⁾。水晶体を構成しているクリスタリンは水溶性蛋白質であり、水晶体線維細胞の細胞質に分布し透明性を維持している。加齢に伴い水溶性蛋白質は不溶性に変性し、水晶体の透明度が消失し混濁した状態、すなわち白内障になる³⁾。細胞骨格蛋白質が水晶体の透明性をコントロールして維持しており⁴⁾、加齢に伴って減少する⁵⁾。

一方、活性酸素などが酸化ストレスとなり白内障を引き起こし⁶⁾、酸化ストレスとアポトーシスが関与していることが知られている⁷⁾。アポトーシスは多くの眼疾患において重要な役割を果たす。加齢黄斑変性^{8)~10)}、網膜色素変性¹¹⁾、緑内障¹²⁾¹³⁾などである。白内障においては加齢性白内障^{14)~17)}、後発白内障^{18)~20)}、糖尿病白内障²¹⁾²²⁾、アトピー白内障²⁰⁾²³⁾における関与が知られている。

水晶体上皮細胞 (lens epithelial cell : LEC) のアポ

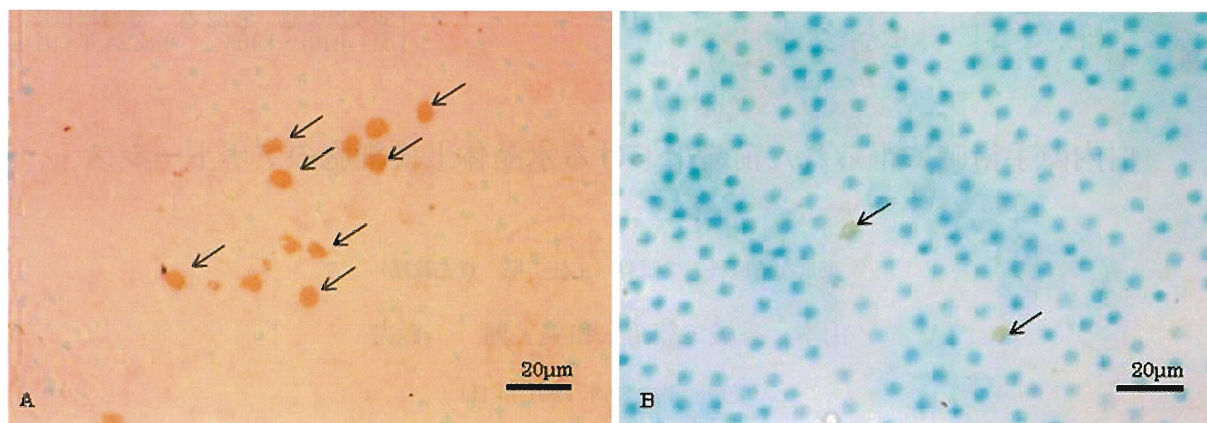


Figure Anterior lens capsulotomy specimens stained with TUNEL method

A: The distribution of apoptotic cells (arrows) with a positive reaction by TUNEL method is diffuse type in case 6.

B: The distribution of apoptotic cells is confluent type in case 20. The distribution of apoptotic cells (arrows) with a positive reaction are classified as diffuse, confluent, or a mixture of both.

TUNEL: TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling.

トーシスが白内障発症に関与しているとの報告があるが^{14)~17)}, アポトーシス細胞の分布については明らかではない。白内障の皮質混濁にはさまざまなタイプがあり, 全身疾患により特徴的な混濁がある。たとえば, 糖尿病やアトピー性皮膚炎, ステロイド全身投与などの影響である。水晶体の皮質混濁, 全身的背景因子が, アポトーシスの数や分布に関係するのではないかと考え, 白内障において, LECがアポトーシスに陥っている数および分布を観察し, さらにこれらと, 水晶体皮質混濁のタイプ, 核の硬化の程度, 全身的背景因子との関連があるか検討したので報告する。

対象および方法

1998年8月から1999年5月に東京女子医科大学病院眼科で白内障手術(超音波乳化吸引術)を施行した315例453眼のうち, 白内障手術時に, 検体の採取および研究目的に使用することを同意書で同意が得られ, 水晶体前囊片を採取して標本作製した症例52例63眼のうち, 人工産物などがなく観察が可能であった24例29眼である。男性15例18眼, 女性9例11眼, 手術時年齢は35~83歳(66.9±12.9歳:平均±標準偏差)であった。全身疾患および背景因子は, 糖尿病があるものは13例15眼, 糖尿病がないものは11例14眼で, このなかには, アトピー性皮膚炎1例1眼, ステロイド全身投与歴2例3眼が含まれていた。

方法は, 白内障手術時に continuous circular cap-

sulorrehexis (CCC) を行い, 前囊鉗子で水晶体前囊片を採取し, 4% パラホルムアルデヒドで固定してスライドガラス上に伸展した後, proteinase K, 3% H₂O₂加メタノールで処理し, TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) 反応を施し, DABで発色させ核染色をして標本作製した。標本の固定, 伸展時に脱落した症例があった。標本を光学顕微鏡で観察し, 核にDABの発色が認められたTUNEL反応陽性細胞の出現の有無を確認した。TUNEL反応陽性細胞の出現していたものに関しては, 一標本につき, 隣接する100細胞ずつ異なる視野の5ヵ所を観察し, 各視野のTUNEL反応陽性細胞出現数/100細胞を平均して, TUNEL反応陽性細胞比率(%)を求めた。次に, TUNEL反応陽性細胞の分布を調べ, 散在型, 集簇型, これらの混在する混在型に分類した(Figure)。観察が可能だったものでは, 透過型電子顕微鏡(Hitachi Kyowa Engineering Co, Ltd Hitachi)でTUNEL反応陽性細胞がアポトーシス細胞に一致するかを検討した。

白内障の皮質混濁のタイプは, 車軸状, 前囊下, 後囊下, 前囊下+後囊下混濁に分け, 核硬化の分類は Emery-Little 分類²⁴⁾²⁵⁾に従い評価した。皮質混濁のタイプは, 車軸状混濁は29眼中13眼(44.8%), 前囊下混濁は2眼(6.9%), 後囊下混濁は10眼(34.5%), 前囊下+後囊下混濁は4眼(13.8%)に認めた(Table 1)。核硬化は, Emery-Little 分類の grade0 は29眼中2眼(6.9%), grade1 は6眼

Table 1 Background, characteristics of patients, the ratio and distribution of apoptotic cells with a positive reaction by TUNEL method of all case (n = 29)

Case	Sex	Age	Type of cortical opacity	Nuclear hardness	Background contextual factors	Ratio (%)	Distribution
1	Female	60	Posterior	2	None	0	None
2	Female	71	Posterior	0	Diabetes	0	None
3	Male	77	Zonular	4	Diabetes	0	None
4	Male	80	Zonular	3	Diabetes	0	None
5	Male	48	Anterior + Posterior	1	Diabetes	0.2	Diffuse
6	Male	82	Posterior	2	Diabetes	0.2	Diffuse
7	Female	80	Posterior	3	Diabetes	0.2	Diffuse
8	Male	74	Zonular	2	Diabetes	0.4	Diffuse
9	Male	74	Zonular	2	Diabetes	0.4	Diffuse
10	Female	83	Zonular	3	Diabetes	0.8	Diffuse
11	Male	63	Posterior	4	Steroid	1.0	Diffuse
12	Male	76	Anterior + posterior	2	Diabetes	1.0	Diffuse
13	Female	78	Zonular	2	Diabetes	1.0	Diffuse
14	Male	75	Zonular	2	Diabetes	1.0	Diffuse
15	Male	80	Posterior	2	None	1.2	Diffuse
16	Female	60	Posterior	2	None	1.6	Diffuse
17	Male	35	Posterior	1	Steroid	2.0	Diffuse
18	Male	68	Zonular	2	None	2.2	Diffuse
19	Male	58	Anterior	2	Diabetes	3.0	Diffuse
20	Male	78	Anterior	2	None	1.2	Confluent
21	Female	57	Zonular	1	None	2.0	Confluent
22	Male	74	Zonular	1	None	2.4	Confluent
23	Male	58	Anterior + Posterior	3	Diabetes	2.8	Confluent
24	Female	57	Zonular	1	None	5.0	Confluent
25	Male	63	Posterior	3	Steroid	6.2	Confluent
26	Male	62	Anterior + posterior	2	None	2.2	Mixture
27	Female	35	Posterior	1	Atopic dermatitis	3.2	Mixture
28	Female	58	Zonular	0	Diabetes	4.0	Mixture
29	Female	66	Zonular	2	None	5.0	Mixture

The type of cortical opacity are classified as zonular, anterior subcapsular, and posterior subcapsular. The degree of nuclear hardness is classified according to the Emery-Little classification. The background contextual factors related to cataract progression are classified as diabetes, atopic dermatitis, and a past history in systemic administration of steroids.

Of the 29 eyes, 25 eyes show apoptotic cells with a positive reaction by TUNEL method ranging from 0.2 to 6.2%. The distribution are classified into diffuse, confluent, or a mixture of both. No positive cells are observed in 4 eyes.

TUNEL: TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling, Steroid: a past history in systemic administration of steroids.

(20.7%), grade 2 は 14 眼 (48.3%), grade 3 は 5 眼 (17.2%), grade 4 は 2 眼 (6.9%) に認めた (Table 1).

全身的背景因子としては、糖尿病、アトピー性皮膚炎、ステロイド全身投与歴の有無について検討した。糖尿病があるものは 29 眼中 15 眼 (51.7%), アトピー性皮膚炎は 1 眼 (3.5%), ステロイド全身投与歴があるものは 3 眼 (10.3%) で、白内障の発症や進展に関与する全身疾患のないものは 10 眼 (34.5%) であった (Table 1)。

TUNEL 反応陽性細胞比率や分布と、①皮質混濁のタイプ、②核硬化の程度、③全身的背景因子を検討した。全身的背景因子においては、糖尿病の有無による差と、糖尿病と全身疾患のないものとの差を

検討した。また、TUNEL 陽性細胞の分布の散在型と散在型以外において TUNEL 反応陽性細胞比率に差があるか、TUNEL 反応陽性細胞比率と年齢との関連についても検討した。

統計学的検討は SPSS® statistics 18 統計ソフトを用いた。Mann-Whitney's U test, Pearson's χ^2 -test, Spearman の順位相関分析を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. TUNEL 反応陽性細胞比率

TUNEL 反応陽性細胞を認めたのは、29 眼中 25 眼 (86.2%) であった。認めなかったのは 4 眼 (13.8%) であった。TUNEL 反応陽性細胞比率は 0.2~6.2 (1.7 ± 1.7) % であった (Table 1)。観察が可能だった

Table 2 Relevance of the type of cortical opacity and the ratio, distribution of apoptotic cells with a positive reaction by TUNEL method (n = 29)

Type of cortical opacity	Ratio (%)	Distribution (eyes)			
		Diffuse	Confluent	Mixture	None
Zonular (n = 13)	1.9 ± 1.8	6	3	2	2
Anterior subcapsular (n = 2)	2.1 ± 1.3	1	1	0	0
Posterior subcapsular (n = 10)	1.6 ± 1.9	6	1	1	2
Anterior + posterior subcapsular (n = 4)	1.6 ± 1.2	2	1	1	0

There was no significant difference in the ratio and distribution by the type of cortical opacity.
TUNEL: TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling.

Table 3 Relevance of the degree of nuclear hardness and the ratio, distribution of apoptotic cells with a positive reaction by TUNEL method (n = 29)

Nuclear hardness	Ratio (%)	Distribution (eyes)			
		Diffuse	Confluent	Mixture	None
0 (n = 2)	2.0 ± 2.8	0	0	1	1
1 (n = 6)	2.5 ± 1.6	2	3	1	0
2 (n = 14)	1.5 ± 1.3	10	1	2	1
3 (n = 5)	2.0 ± 2.6	2	2	0	1
4 (n = 2)	0.5 ± 0.7	1	0	0	1

The degree of nuclear hardness is classified according to the Emery-Little classification.
There was no significant difference in the ratio and distribution according to the degree of nuclear hardness.
TUNEL: TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling.

ものでは、透過型電子顕微鏡で TUNEL 反応陽性細胞がアポトーシス細胞であることを確認した。

2. TUNEL 反応陽性細胞の分布

TUNEL 反応陽性細胞の分布は、25 眼中散在型は 15 眼 (60%)、集簇型は 6 眼 (24%)、混在型は 4 眼 (16%) であった (Figure, Table 1)。散在型は 0.2~3.0 (1.0 ± 0.8) %、集簇型、混在型は 1.2~6.2 (3.9 ± 1.6) % で、有意に散在型で TUNEL 反応陽性細胞比率が低かった (Mann-Whitney's U test, $p = 0.0002$)。

3. TUNEL 反応陽性細胞比率や分布と、皮質混濁のタイプとの関連

皮質混濁のタイプによる TUNEL 反応陽性細胞比率は、車軸状混濁は 1.9 ± 1.8%、前囊下混濁は 2.1 ± 1.3%、後囊下混濁は 1.6 ± 1.9%、前囊下 + 後囊下混濁は 1.6 ± 1.2% であった。分布が散在型かどうかは皮質混濁のタイプによる差はなかった (Pearson's $\chi^2 = 5.4$, $p = 0.25$) (Table 2)。

4. TUNEL 反応陽性細胞比率や分布と、核硬化の程度との関連

核硬化の程度による TUNEL 反応陽性細胞比率は、Emery-Little 分類の grade 0 は 2.0 ± 2.8%、

grade 1 は 2.5 ± 1.6%、grade 2 は 1.5 ± 1.3%、grade 3 は 2.0 ± 2.6%、grade 4 は 0.5 ± 0.7% であった。分布が散在型かどうかは核硬化の程度による差はなかった (Pearson's $\chi^2 = 0.29, 0.45, 1.2, 0.006$, $p = 0.59, 0.50, 0.28, 0.94$) (Table 3)。

5. TUNEL 反応陽性細胞比率や分布と、全身的背景因子との関連

全身的背景因子による TUNEL 反応陽性細胞比率は、糖尿病があるものは 1.0 ± 1.3%、アトピー性皮膚炎は 3.2%、ステロイド全身投与歴があるものは 3.1 ± 2.8% で、白内障の発症や進展に関与する全身疾患がないものは 2.3 ± 1.6% であった。糖尿病がある 15 眼は、糖尿病がないもの 14 眼と比べても、また白内障の発症や進展に関与する全身疾患がないもの 10 眼と比べても、有意に TUNEL 反応陽性細胞比率が低かった (Mann-Whitney's U test, $p = 0.014, 0.048$)。

TUNEL 反応陽性細胞の分布は、糖尿病においては、12 眼中散在型は 10 眼 (83.4%)、集簇型は 1 眼 (8.3%)、混在型は 1 眼 (8.3%)、アトピー性皮膚炎においては、1 眼中混在型は 1 眼 (100%)、ステロイド全身投与歴があるものにおいては、3 眼中散在型は

Table 4 Relevance of factors of general background and the ratio and distribution of apoptotic cells with a positive reaction by TUNEL method (n = 29)

Background contextual factors	Ratio (%)	Distribution (eyes)			
		Diffuse	Confluent	Mixture	None
Diabetes (n = 15)	1.0 ± 1.3	10	1	1	3
Atopic dermatitis (n = 1)	3.2	0	0	1	0
Steroid (n = 3)	3.1 ± 2.8	2	1	0	0
None (n = 10)	2.3 ± 1.6	3	4	2	1

In the group with diabetes, more diffuse type cells were frequently found than in the group without diabetes or none (Mann-Whitney's U test, $p = 0.014, 0.048$).

TUNEL: TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling, Steroid: a past history in systemic administration of steroids.

2眼 (66.7%), 集簇型は1眼 (33.3%), 白内障の発症や進展に関与する全身疾患がないものにおいては, 9眼中散在型は3眼 (33.3%), 集簇型は4眼 (44.5%), 混在型は2眼 (22.2%) であった (Table 4). アトピー性皮膚炎, ステロイド全身投与歴があるものは, 少なかったため, 糖尿病がある15眼と糖尿病がない14眼, 糖尿病がある15眼と全身疾患がない10眼について, それぞれ散在型かどうかを検討すると, 糖尿病があるものは, 糖尿病がないものと比べても, 全身疾患がないものと比べても, 有意にTUNEL陽性細胞が散在して分布していた (Pearson's $\chi^2 = 5.2, 5.5, p = 0.022, 0.020$).

6. 年齢とTUNEL陽性細胞比率との関連

年齢とTUNEL反応陽性細胞比率は負の相関 ($r = -0.52, p = 0.004$) を示した.

考 察

1. LECにおけるTUNEL反応陽性細胞

白内障における水晶体上皮細胞のアポトーシスについて, Liら¹⁴⁾は, アポトーシスの検出にTUNEL反応を用いて, TUNEL陽性細胞は20眼中全例に認め, TUNEL陽性細胞の出現比率は14.4~41.8%であったと報告し, アポトーシスの誘因に H_2O_2 や紫外線を挙げている¹⁵⁾. 広島ら¹⁶⁾は, 26例中2例7.6%のみにTUNEL陽性細胞の出現がありネクローシス(壊死)が中心であったと報告している. また全例の上皮細胞がFas-L陽性, Fas抗原陰性で, Bcl-2分子も陽性所見であり, LECの細胞変性は, アポトーシスよりもネクローシスによるもので, さまざまな因子がLECの細胞死抑制作用に寄与していると推測している¹⁷⁾. TUNEL法ではアポトーシスのみならずネクローシスも同時に検出させてしまうのに対し²⁰⁾, アポトーシスに特異性が高いとされる one base 3'-dT overhand end を認識する oligo を用いた

In situ oligo ligation (ISOL) 法²⁷⁾²⁸⁾や1本鎖DNAを検出する signal staranded DNA (ss DNA) 抗体を用いた免疫組織化学染色²⁰⁾²⁹⁾によるアポトーシスの検出も行われている.

本研究では, TUNEL陽性細胞の出現率は86.2%で, TUNEL陽性細胞の出現比率は0.2~6.2%で平均 $1.7 \pm 1.7\%$ であった. 白内障手術時に得られた水晶体前嚢を用いて標本作製したが, 採取時や伸展時に傷んでしまったものは, 対象から除外した. 手術そのものによる侵襲, 標本作製時の影響など複合的要素が考えられる. しかし, 除外したものには, 全身的背景因子とくに糖尿病があったものが多く, 糖尿病と前嚢やLECの脆弱性との関連がある可能性が示唆された. また, 除外したことにより, ネクローシスなどの影響はあったとしても, Liらの報告より少ない可能性がある. 前嚢片の採取方法や伸展方法およびTUNEL法以外の検出方法も併用して検討する必要がある.

2. LECにおけるTUNEL陽性細胞分布

過去に, LECのアポトーシスの分布についての報告は調べた限りではない. 本研究においては, TUNEL陽性細胞分布は, 散在, 集簇, 混在型に分類できたが, 皮質混濁のタイプ, 核硬化の程度との明確な関連は認められなかった. TUNEL反応陽性細胞比率を散在型かどうかでみると, 有意に散在型でTUNEL反応陽性細胞比率が低かった. 糖尿病があるものは, 糖尿病がないものと比べても全身疾患がないものと比べても, 有意にTUNEL陽性細胞が散在して分布していた. 年齢とTUNEL反応陽性細胞比率は負の相関 ($r = -0.52, p = 0.004$) を示した. これらより, 糖尿病において, LECのアポトーシスは散在型に起こり, アポトーシスをきたしているLECの頻度が低いことがわかった. また, 全身的背景因

子のないもの、すなわち加齢による変化のみのものにおいては、LECのアポトーシスは集簇型に起こり、アポトーシスをきたしているLECの頻度が高いことがわかった。本研究では、糖尿病があるものが多く、アトピー性皮膚炎、ステロイド全身投与歴があるものが少なかったが、成因はそれぞれ異なると思われる、症例数を増加させ、それぞれ検討したい。

3. 糖尿病とアポトーシス

糖尿病白内障においては、ポリオール経路の活性により、NADPHが消費され、還元型グルタチオンが減少し、 H_2O_2 が増加し、糖尿病白内障の進行をきたしている³⁰⁾。

ラットにおいては、糖負荷によりLECの増殖能が惹起されると報告されている³¹⁾。ソルビトールなどの糖アルコールによりLECの増殖能が惹起され、LECは多層化し増殖抑制因子も強く発現している³²⁾。培養下のLECにおいては、糖アルコールの蓄積によりアポトーシスが生じることも知られている³³⁾。また糖尿病網膜症の代表的な病変である周皮細胞壊死も、糖アルコールが蓄積して細胞浮腫を惹起し、細胞壊死にいたるとされているが^{34)~37)}、融解壊死であるネクローシス以外に、凝固壊死であるアポトーシス³⁸⁾も含まれていた可能性がある。

LECは、水晶体内で増殖し、赤道部付近で水晶体線維細胞に分化する。水晶体線維細胞の細胞質は伸長して細胞核が消失していき、水晶体核のまわりを取り囲んでいく。古いものは中心部にいき硬くなり、新しいものは皮質を形成している。

後囊下白内障のLEC数を年代別および糖尿病の有無により検討すると、非糖尿病患者のLEC密度は加齢とともに減少しLEC面積は増加し、糖尿病患者では65歳未満ではLEC密度が減少し、65歳以上では非糖尿病患者よりLEC密度が大きかったと報告された³⁹⁾。一方、先天白内障を含む白内障眼のLECを培養して増殖能を検討した報告では、生後12ヵ月以下のLECは高い増殖活性を発現するが、34歳を超えるとその増殖活性は顕著に低下しており、しかも加齢に伴ってさらに低下したことがわかっている⁴⁰⁾。これらから、非糖尿病では、LECの増殖能は加齢とともに減少し、LEC密度も減少すると言える。しかし、糖尿病においては、加齢とともにLEC密度は減少するが、糖の影響によるLECの増殖もきたしていると考えられ、単純に加齢とともにLECが減少する訳ではないことを示している。本研究では、年齢とTUNEL反応陽性細胞比率は負の相関を示した。加

齢とともに、アポトーシスをきたしている細胞の出現比率が減少するという事は、白内障とアポトーシスの関係を考えて、一見逆の結果に思えるが、加齢とともにLECの増殖能も低下し、アポトーシスという計画された細胞死をきたす割合も減少している可能性がある。また糖尿病においては、TUNEL反応陽性細胞は散在して分布しており、アポトーシス細胞の出現比率も少なかったことがわかったが、糖尿病によりLECの増殖能が増加しており、アポトーシスの出現比率が低下していると考えられる。TUNEL陽性細胞分布については、加齢によりLECの増殖能が減少していれば、LEC密度も小さくなるが、アポトーシスをきたしているLECはかえって集簇して観察されると考えられる。加齢以外に糖尿病などの影響でLECの増殖能が増加していれば、LEC密度は大きくなるが、アポトーシスをきたしているLECは散在して観察されると考えられる。糖尿病白内障と糖尿病合併の加齢白内障とは成因が異なると思われるが、糖尿病においては加齢による変化とは別に、LECの増殖能とアポトーシスのバランスが変化している可能性がある。今後は、糖尿病罹病期間や血糖コントロールなど詳細に検討する必要がある。本研究は、白内障の手術時に得られたLECを観察しており、各症例の一断面を観察しているに過ぎないが、水晶体では、LECの増殖とアポトーシスが同時期に起こっており、増殖を自己調整している可能性があると思われた。白内障は加齢現象の一つと認識されているが、水晶体内でのLECの調整の変化や酸化ストレス等複合的な要因が関与していると思われる。現在の白内障の治療の主流は手術であるが、成因が解明されることによって薬物治療も選択の一つとなる可能性がある。

結 論

白内障手術時に得られたLECにTUNEL陽性細胞を認め、散在、集簇、これらの混在した形で分布していた。糖尿病があるものは、糖尿病がないものに比べて、TUNEL陽性細胞が有意に散在型で分布していた。

謝 辞

標本作製などにあたってご指導いただいた東京女子医科大学名誉教授、病理学(第一)教室前主任教授の小林楨雄先生に深謝します。本報告はThe 8th Congress of the European Society of Ophthalmology (Istanbul, Turkey, 2001)で報告した。

文 献

- 1) **Coulombre AJ**: The eye. In *Organogenesis* (Dehaan RL, Ursprung H eds), pp219-251, Holt, Rinehard and Winston, New York, Chicago, San Francisco, Tront, London (1965)
- 2) **Kefalides NA**: Structure and biosynthesis of basement membranes. In *International Review Connective Tissue Reserch* vol.6 (Hall DA, Jacksons DS eds), pp63-104, Academic Press, New York (1973)
- 3) **Spector A**: The search for a solution to senile cataracts. Proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **25**: 130-146, 1984
- 4) **Matsushima H, David LL, Hiraoka T et al**: Loss of cytokeletal proteins and lens cell opacification in the selenite cataract model. *Exp Eye Res* **64**: 387-395, 1997
- 5) **Tagliavini J, Gandolfi SA, Maraini G**: Cytoskeleton abnormalities in human senile cataract. *Curr Eye Res* **5**: 903-910, 1986
- 6) **Spector A**: Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J* **9**: 1173-1182, 1995
- 7) **Hafezi F, Steinbach JP, Marti A et al**: The absence of c-fos prevents light-induced apoptotic cell death of photoreceptors in retinal degeneration in vivo. *Nat Med* **3**: 346-349, 1997
- 8) **Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE et al**: Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the beaver dam eye study. *Arch Ophthalmol* **119**: 246-250, 2001
- 9) **Reme CE, Grimm C, Hafezi F et al**: Why study rod cell death in retinal degenerations and how? *Doc Ophthalmol* **106**: 25-29, 2003
- 10) **Jacobson SG, McInnes RR**: Blinded by the light. *Nat Genet* **32**: 215-216, 2002
- 11) **Zigler JS Jr, Hess HH**: Cataracts in the Royal College of Surgeons rat: evidence for initiation by lipid peroxidation products. *Exp Eye Res* **41**: 67-76, 1985
- 12) **Okisaka S, Murakami A, Mizukawa A et al**: Apoptosis in retinal ganglion cell decrease in human glaucomatous eyes. *Jpn J Ophthalmol* **41**: 84-88, 1997
- 13) **Akeo K, Funayama T, Ogawa A et al**: Effects of gamma irradiation on BCL2 and TPR53BP2 expression in the porcine ciliary body. *Exp Anim* **55**: 375-381, 2006
- 14) **Li WC, Spector A**: Lens epithelial cell apoptosis is an early event in the development of UVB-induced cataract. *Free Radic Biol Med* **20**: 301-311, 1996
- 15) **Li WC, Kuszak JR, Dunn K et al**: Lens epithelial cell apoptosis appears to be a common cellular basis for non-congenital cataract development in humans and animals. *J Cell Biol* **130**: 169-181, 1995
- 16) **広島由佳子, 臼井正彦, 矢那瀬紀子ほか**: ヒト白内障水晶体上皮細胞の細胞変性とアポトーシス. *あたらしい眼科* **15**: 707-711, 1998
- 17) **西 起史, 西 佳代**: ヒト白内障水晶体上皮細胞におけるアポトーシス. *あたらしい眼科* **15**: 1309-1313, 1998
- 18) **Kato K, Kurosaka D, Nagamoto T**: Apoptotic cell death in raddit lens after lens extraction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **38**: 2322-2330, 1997
- 19) **黒坂大次郎**: 水晶体上皮細胞の線維性混濁形成における制御因子. *日白内障学会誌* **11**: 15-21, 1999
- 20) **馬嶋清如, 桐淵恵嗣, 糸永興一郎ほか**: 水晶体上皮細胞の重層とアポトーシス. *臨眼* **55**: 347-351, 2001
- 21) **高村佳弘, 杉本佳彦, 久保江理ほか**: ヒト及び糖尿病ラット白内障の水晶体上皮細胞におけるアポトーシスの免疫組織化学的研究. *日眼会誌* **104**: 221-225, 2000
- 22) **Takamura Y, Sugimoto Y, Kubo E et al**: Immunohistochemical study of apoptosis of lens epithelial cells in human and diabetic rat cataracts. *Jpn J Ophthalmol* **45**: 559-563, 2001
- 23) **三原悦子, 宮田 元, 長田正夫ほか**: アトピー白内障における水晶体上皮細胞障害とアポトーシス—病理組織学的及び免疫組織化学的研究. *日眼会誌* **104**: 409-416, 2000
- 24) **Emery JM, Little JH**: Patient selection. In *Phacoemulsification and Aspiration of Cataracts: Surgical Technique, Complications, and Results*, pp45-48, CV Mosby, St Louis (1979)
- 25) **Emery JM, Wilhelmus KA, Rosenberg S et al**: Complication of phacoemulsification. *Ophthalmology* **85**: 141-150, 1978
- 26) **Harocopos GJ, Alvares KM, Kolker AE et al**: Human age-related cataract and lens epithelial cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **39**: 2696-2706, 1998
- 27) **Didenko VV, Hornsby PJ**: Presence of double-strand breaks with signalase-3' overhangs in cells undergoing apoptosis but not necrosis. *J Cell Biol* **135**: 1369-1376, 1996
- 28) **Didenko VV, Boudreax DJ, Baskin DS et al**: Substantial background reduction in ligase-based apoptosis detection using newly designed hairpin oligonucleotide probes. *Biotechniques* **27**: 1130-1132, 1999
- 29) **Majima K, Itonaga K, Yamamoto N et al**: Localization of cell apoptosis in the opaque portion of anterior polar cataract and anterior capsulotomy margin. *Ophthalmologica* **217**: 215-218, 2003
- 30) **Kubo E, Miyoshi N, Fukuda M et al**: Cataract formation through the polyol pathway is associated with free radical production. *Exp Eye Res* **68**: 457-464, 1999
- 31) **Grimes P, von Sallmann L**: Lens epithelium proliferation in sugar cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **7**: 535-543, 1968
- 32) **Takamura Y, Kubo E, Tsuzuki S et al**: Increased expression of p21 (WAF-1/CIP-1) in the lens epithelium of rat sugar cataract. *Exp Eye Res* **74**: 245-254, 2002
- 33) **Murata M, Ohta N, Sakurai S et al**: The role of aldose reductase in sugar cataract formation: aldose reductase plays a key role in lens epithelial cell death (apoptosis). *Chem Biol Interact* **30**: 617-625, 2001
- 34) **Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T**: Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* **66**: 366-378, 1961
- 35) **Buzney SM, Frank RN, Varma SD et al**: Aldose

- reductase in retinal mural cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **19**: 1295-1300, 1980
- 36) **Hori S, Mukai N**: Ultrastructural lesions of retinal pericapillary Müller cells in streptozotocin-induced diabetic rats. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* **213**: 1-9, 1980
- 37) **堀 貞夫**: 糖尿病網膜症の治療戦略. *日眼会誌* **114**: 202-216, 2010
- 38) **Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR**: Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* **26**: 239-257, 1972
- 39) **重光利朗, 馬嶋慶直, 謝 莉娜**: ヒト水晶体上皮細胞の加齢変化について. *眼紀* **40**: 1998-2001, 1989
- 40) **馬嶋清如**: ヒト白内障水晶体の細胞生物学的検討: 加齢に伴う水晶体上皮細胞の増殖能低減. *あたらしい眼科* **6**: 1229-1234, 1989
-