

(8)

氏名(生年月日)	須 藤 史 子
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第199号
学位授与の日付	平成4年1月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程終了者)
学位論文題目	モルモットの角膜における血管の新生と消褪に関する免疫組織化学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 大森 安恵 (副査) 教授 内田 幸男, 溝口 秀昭

論文内容の要旨

目的

細胞外マトリックスは、血管新生の過程に重要な働きをしていることが、ウシ培養血管内皮細胞の実験で知られている。本研究では、眼組織の血管新生過程および新生血管の消褪過程を、in vivo での実験モデルを作製し、内皮細胞や細胞外マトリックスの動態に着目して免疫組織化学的に検討した。

方法

塩基性線維芽細胞成長因子(basic fibroblast growth factor: b-FGF) 250ng を徐放剤である ethylene vinyl acetate copolymer に包んでベレット状にし、モルモットの角膜に移植して角膜新生血管を作製した。また、一度移植したベレットを除去して発生した新生血管を消褪させた。組織切片を、第VIII因子関連抗原、ラミニン、IV型コラーゲン、フィブロネクチンに対する抗体を用いて免疫組織化学反応を施し、光顕および電顕で観察した。

結果および考察

1. 実験モデル

b-FGF による角膜新生血管の新生過程を、また移植した b-FGF を除去して新生血管の消褪過程を、再現性の高いモデルとして作製することができた。肉眼所見として、b-FGF 移植5日目には、角膜中央部へ向って角膜輪部から新生血管が花冠状に形成され、10日目には中央部に達した。移植して5日から7日後に b-FGF を除去したところ、新生血管は消褪し7日目には痕跡を残すのみとなった。

2. 内皮細胞と細胞外マトリックス

1) 血管内皮細胞に特異的な第VIII因子関連抗原は、未熟な血管では陽性反応が弱く、成熟するほど反応が強くなり、消褪の際は比較的早期から消失し、虫喰い状に活性が残存していた。

2) ラミニンとIV型コラーゲンは、基底膜に一致して陽性で、新生過程では内皮細胞の成熟に伴って未熟な血管にもごく早期から検出された。消褪の際には、これらの物質は層状に検出され、内皮細胞の消失後まで残存していた。

3) 細胞の接着分子であるフィブロネクチンは、血管新生の早期より出現し、血管周囲に網目状に存在した。消褪の際には基底膜成分よりも早く消失した。また、新生過程よりも消褪過程のほうが広範に検出されたが、これは内皮細胞の変性退縮した領域がフィブロネクチン陽性の細胞外基質により置き換わったためと解釈された。

結論

1. 新生血管の新生過程と消褪過程を、免疫組織化学的手法を用い、光顕だけでなく電顕においても、細胞外マトリックスの動態を検討することができた。

2. 第VIII因子関連抗原は、内皮細胞の局在のみならず、内皮細胞の成熟度や活性の指標になるものと考えられた。

3. ラミニンとIV型コラーゲンは、血管の新生から消褪まで長期間にわたって、血管構築を支持する上で重要な働きをしていることが示唆された。

4. フィブロネクチンは、血管新生に先だって出現し、消褪の際には早期から消失することが確認された。

論文審査の要旨

糖尿病網膜症に対する光凝固療法は、糖尿病による失明率をいちじるしく減少させた。しかし、眼組織に生じる新生血管をいかに消褪させ、失明から守るかは今なお、大きな問題である。

本論文は、basic fibroblast growth factor を用いて、モルモットの角膜に新生血管を作製し、その新生過程と血管の消褪過程を電顕にて免疫組織化学的に実証したものである。新生血管を主病変とするヒトの増殖網膜症の予防および治療に大きな示唆をあたえるもので、学術的に価値ある論文である。

主論文公表誌

モルモットの角膜における血管の新生と消褪に関する免疫組織化学的研究
東京女子医科大学雑誌 第62巻 第1号
63-78頁（平成4年1月25日発行）

副論文公表誌

- 1) 糖尿病網膜症における硝子体手術後の医原性裂孔による網膜剝離, 眼科臨床医報 85 (9): 2446-2450 (1991) 須藤史子, 小関義之, 木戸口裕, 堀 貞夫
- 2) 重症網膜症を有する糖尿病妊婦における妊娠中～産後の網膜症の変化, あたらしい眼科 8 (11): 1816-1821 (1991) 須藤史子, 堀 貞夫, 清水明実, 大森安恵, 木戸口裕
- 3) インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 妊婦の産後の網膜症の経過, 臨床眼科 44 (8): 1282-1283 (1990) 木戸口裕, 大井いく子, 須藤史子, 野中千晶, 赤星隆幸, 北野滋彦, 堀 貞夫, 高橋貴子, 清水明実, 大森安恵
- 4) 糖尿病性黄斑浮腫に対する two step 療法, 臨床眼科 45 (8): 1449-1451 (1991) 小関義之, 北野滋彦, 堀 貞夫, 木戸口裕, 赤星隆幸, 野中千晶, 須藤史子