

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：24303

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20994

研究課題名(和文) 偽落屑物質の構造解析による偽落屑症候群の病態解明

研究課題名(英文) Elucidation of the pathophysiology of pseudoexfoliation syndrome by structural analysis of pseudoexfoliation materials

研究代表者

野々村 美保 (Miho, Nonomura)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：60912615

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、光学顕微鏡および電子顕微鏡を用いて偽落屑症候群における水晶体前囊 PEX の形態学的解析を検討した。偽落屑症候群では水晶体前囊に好酸性に染色された偽落屑物質と思われる構造物を観察したが、コントロールでは一例も認めなかった。また水晶体上皮には一部非特異的な嚢胞性の変化を認め、一部水晶体前囊剥離も認めた。電子顕微鏡では、水晶体表面は粗造で一部に顆粒状の含有物を認めた。またチン小帯繊維と思われる色素顆粒が付着していて、チン小帯繊維から派生したと考えられる単一のマイクロフィブリルが、粗い水晶体表面に沈着していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、光学顕微鏡および電子顕微鏡を用いて偽落屑症候群における水晶体前囊上の PEX の形態学的解析を検討した。電子顕微鏡で単一のマイクロフィブリルが、粗い水晶体表面に沈着していたことから、PEX がチン小帯繊維由来の可能性が示唆された。このことは、PEX 患者では水晶体囊が脱臼しやすいことなどの臨床的所見と合致し、学術的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the morphological analysis of pseudoexfoliation (PEX) on the anterior lens capsule in the PEX patients using light microscopy and transmission electron microscopy. Light microscopy showed eosinophilic-stained materials which supposed to PEX materials were observed on the anterior lens capsules in the PEX patients, while no such materials were observed in the controls. Non-specific cystic changes were partially observed in the lens epithelium, along with anterior lens capsule delamination. Electron microscopy revealed a roughened surface of the lens with granular inclusions. Pigment granules adhered, possibly derived from zonular fibers, and single microfibrils were observed to deposit on the roughened lens surface.

研究分野：角膜

キーワード：偽落屑症候群 水晶体脱臼 偽落屑物質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

偽落屑症候群は様々な眼組織に白いフケ状の偽落屑物質 (PEX: Pseudoexfoliation) が沈着し、角膜内皮障害や緑内障を引き起こす加齢性の結合組織疾患である。患者はしばしば片眼性の眼病変を呈するが、5-10年以内に最大50%が両眼性となることが報告されている。さらに、10年以内に高眼圧症または緑内障を発症または発症するリスクが約40%あることが報告されている。偽落屑症候群では、角膜、水晶体、虹彩、線維柱帯などにPEXが沈着することが知られており、これまでの電子顕微鏡による報告では、PEX沈着物は25~45nm厚で、50~55nmの周期のランダムに配向した電子密度の高い繊維様組織であることが報告されており、免疫蛍光染色では、PEX沈着物は多くの基底膜成分 (fibronectin, laminin, nidogen) に加えて、炎症関連成分 (IL-6, IL-6受容体) と TGF- β 1, LOXL1, MCP-1などのタンパク発現および局在が指摘されており、炎症関与の細胞基底膜から発症すると予想されている。Naumannらは2000年に角膜ドナーを用いて病理学的観察および電子顕微鏡観察を行い、Descemet膜が異常肥厚しPEX物質が限局的に産出され、フィブリル層形成および角膜内皮細胞数の減少が起こりうると提唱した。しかし、これらは全て海外からの報告で、偽落屑症候群の発症因子は遺伝形式も関与するため、日本(アジア人を含む)では、同メカニズムが当てはまるかは定かではない。そのため、PEXがどのような構成成分で、どの細胞から分泌され、またどのように形成されているかについて理解することは、偽落屑症候群に伴う様々な眼病変の病態解明において重要なことである。

2. 研究の目的

本研究では、白内障手術時に採取した水晶体前囊に対して、光学顕微鏡および電子顕微鏡を用いて偽落屑症候群における水晶体前囊上のPEXの形態学的解析をすることを目的としている。

3. 研究の方法

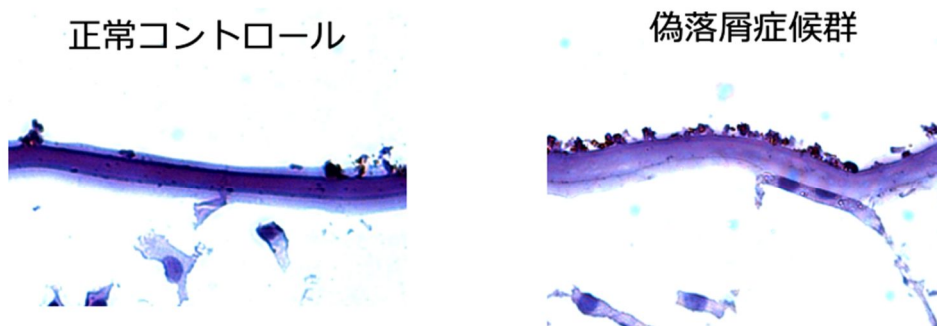
京都府立医科大学附属病院および京都府立医科大学附属北部医療センターにて偽落屑症候群の患者を対象に、白内障手術時に通常破棄される水晶体前囊を採取し、薄切凍結切片を作成する。それらの検体を用いて光学顕微鏡および電子顕微鏡を用いて偽落屑症候群における水晶体前囊上のPEXの形態学的解析を検討した。また、偽落屑症候群を伴わない白内障患者をコントロールとし、ヘマトキシリンおよびエオジン染色を行い、同様の観察を行なった。

4. 研究成果

京都府立医科大学・北部医療センターで白内障手術時を行う偽落屑症候群を対象に、手術時に通常破棄され水晶体前囊を採取し、凍結切片を作成した。偽落屑症候群患者検体から採取した水晶体前囊を解析する前に、正常検体(白内障患者)から採取した水晶体前囊を解析し、手技・方法の確認を行った。ヘマトキシリンおよびエオジン染色した水晶体前囊、水晶体上皮細胞を光学顕微鏡で観察することができた。

次に、偽落屑症候群における水晶体前囊上のPEXの形態学的解析を検討した。偽落屑症候群では水晶体前囊に好酸性に染色されたPEXと思われる構造物を観察したが、コントロールでは認めなかった。また水晶体上皮には一部非特異的な嚢胞性の変化を認め、一部水晶体前囊剥離も

認められた。電子顕微鏡では、水晶体表面は粗造で一部に顆粒状の含有物を認められた。またチン小帯繊維と思われる色素顆粒が付着していて、チン小帯繊維から派生したと考えられる単一のマイクロフィブリルが、粗い水晶体表面に沈着していた。



次に、北部医療センターを中心に京都府北部の病院・医院 7施設で、偽落屑症候群患者の白内障術後角膜内皮細胞密度の検討を行い、偽落屑物質の数と内皮細胞減少の程度についての関連を調べた。偽落屑症候群(PE 群)は加齢白内障群(NC 群)よりも、角膜内皮細胞密度(平均 \pm 標準偏差, cells/mm²)は低下し(NC 群; 2,812 \pm 215, PE 群; 2,613 \pm 236, $p < 0.05$)、白内障手術による角膜内皮細胞喪失率(%)は高かった(NC 群; -3.2 \pm 8.4, PE 群; -8.6 \pm 10.3, $p < 0.01$)。しかし、偽落屑物質の数と内皮細胞減少の程度については有意な関連を認めなかった。

次に、一部の症例で電子顕微鏡を用いて偽落屑症候群における水晶体前囊上の PEX の形態学的解析を検討した。電子顕微鏡では、水晶体表面は粗造で一部に顆粒状の含有物を認められた。またチン小帯繊維と思われる色素顆粒が付着していて、チン小帯繊維から派生したと考えられる単一のマイクロフィブリルが、粗い水晶体表面に沈着していた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 野々村美保, 横井則彦	4. 巻 38
2. 論文標題 帯状疱疹後に銭形（貨幣状）角膜炎と考えられる病変を認めた症例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 71, 72
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野々村美保, 外園千恵, 足立瑛美
2. 発表標題 LKPにより劇的に羞明が改善した自閉症スペクトラム障害を伴うGDLDの1例
3. 学会等名 第47回日本小児眼科学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 外園千恵, 野々村美保, 北澤耕司, 瀬越一毅, 駒井清太郎, 草田夏樹, 青木崇倫, 中井浩子, 米田亜規子, 渡部りさ子, 足立瑛美, 粥川佳菜絵, 富岡靖史, 千森瑛子, 小島美帆, 上田真由美, 大久保寛, 小傳みのり, 吉岡諤, 長野広実, 中山知倫, 渡辺真子, 弓削皓斗, 福岡秀樹, 神前礼奈子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 三輪書店	5. 総ページ数 286
3. 書名 角結膜診療のストラテジー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------