

Title	塩基性線維芽細胞成長因子を用いた網膜血管新生モデル
Author(s)	佐藤, 勝
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37560
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	さ 佐	とう 藤	まさる 勝
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	9 4 1 9	号
学位授与の日付	平成 2 年	12 月	4 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
学位論文題目	塩基性線維芽細胞成長因子を用いた網膜血管新生モデル		
論文審査委員	(主査) 教授	真鍋 禮三	
	(副査) 教授	遠山 正彌	教授 松本 圭史

論文内容の要旨

〔目 的〕

増殖性糖尿病性網膜症をはじめとして網膜静脈閉塞症、未熟児網膜症、イールズ病など眼内血管病変によって、網膜に新生血管が発生する疾患群は、眼科領域で最も重要なものの1つである。眼内の血管新生の多くは、本来、組織の虚血を代償しようとする生体の合目的な反応とされているが、網膜の血管新生の場合はそれに伴う出血や増殖性変化のために索引性網膜剥離へ進展し、放置すれば失明にまで至ってしまう。硝子体手術の急速な進歩により、このような重症例に対する手術成績は着実に向上しているものの、手術治療のみでは限界があり、現在でも術後の再出血や再増殖のために、不幸な転帰をとる例は少なくない。そのため、手術療法と血管新生を抑制する薬剤の投与の併用が検討されているが、その薬剤の開発および効果判定には、網膜血管新生の動物実験モデルが必須である。

角膜においては、塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF)を含む徐放製剤(ペレット)を角膜実質中に埋没することにより血管新生を惹起することが可能であり(角膜ポケット法)、種々の血管新生抑制因子の効果判定にも用いられているが、これに対応する網膜血管新生モデルはいまだ開発されていない。

本研究は、bFGFを用いて、網膜血管新生モデルを作成することを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

1. 網膜鋳を用いたモデル(網膜鋳固定法)

R&D system社製のウシ脳bFGFを徐放剤のエチレンビニル酢酸コポリマーでサンドイッチ状にはさんだ後、円筒状に丸めてペレットを作成した。そのペレットをMachemer網膜鋳を用いて正常成熟有色家兎眼の網膜髄翼周辺部に固定した。経過観察期間は6週間とし眼底検査は処置翌日、3日後、

7日後と、以後は1週間毎に行った。また、随時、眼底写真撮影、蛍光眼底撮影を施行した。使用した家兎は17羽、bFGFの量は0, 62.5, 125, 250, 500, 1000 ngとし、眼数は各3~7眼、合計27眼であった。全27眼中5眼で、ペレットが網膜鋏とともに、網膜面上から脱落し、観察可能であったのは22眼であった。検眼鏡所見、蛍光眼底所見により、血管新生の経過をStage 0からStage IVまでの5期に分類した。Stage 0では網膜血管に変化はみられず、Stage Iでは網膜血管のびまん性拡張がみられ、Stage IIではペレット周囲の血管拡張・網膜皺襞がみられ、Stage IIIではペレット上に明らかな新生血管が出現し、Stage IVでは新生血管は不明瞭になって退縮していた。Stage IIIにおける蛍光眼底検査で、ペレット上の新生血管は網膜血管由来であることが確認された。また組織学的検討により、Stage IIIでは増殖組織中に多数の新生血管がみられたが、退縮期のStage IVでは線維性の結合織が増加し、新生血管はまばらにしかみられなかった。新生血管の発生率は、22眼中12眼、55%であったが、bFGFの量とともに増大する傾向にあった。特に、bFGFが500ng以上では10眼中9眼、90%に血管新生が見られた。血管新生発生例12眼の経過をみると、血管新生はペレット固定後1~2週間で出現し、3週間前後で極期となり、5週間以後退縮しはじめた。

2. 8-0ナイロン糸を用いたモデル(縫着法)

1と同様の方法で作成したペレットを8-0ナイロン糸にて網膜面上に固定した。経過観察期間は4週間で、眼底検査、眼底写真撮影、蛍光眼底撮影は1と同様に行った。使用した家兎は15羽、bFGFの量は、0, 125, 250, 500, 1000 ngとし、眼数は各6眼、合計30眼であった。そのうち4眼は眼内炎で観察不能となり、全期間をとおして観察可能であったのは26眼であった。血管新生の経過は、1と同様であった。Stage IIIでの連続切片による組織所見から、新生血管が網膜由来であることが組織学的に証明された。新生血管の発生率は、26眼中13眼、50%であったが、bFGFの量に比例して高くなる傾向がみられ、bFGFが500ng以上では11眼中9眼、82%に血管新生が認められた。このモデルでの血管新生は、処置後2週間で出現・極期となり、3週間以後退縮し始めた。ペレットの脱落は認められなかった。

〔総括〕

bFGFペレットを家兎網膜面上に固定することにより、網膜血管新生モデルを作成することができた。固定手段として網膜鋏と8-0ナイロン糸を用いる方法を検討したが、いずれも、bFGFが500ng以上で高率に新生血管がみられた。この新生血管は蛍光眼底検査、組織学的検討により網膜血管由来であることが証明された。このモデルの自然経過はヒト網膜血管新生の場合と類似しており、増殖性網膜症における血管新生の機序を解明したり、血管新生を抑制する薬剤を開発していくうえで有用と考えられる。

論文審査の結果の要旨

増殖性糖尿病性網膜症など網膜に新生血管が発生する疾患群に対して手術治療のみでは限界があり、手術療法と血管新生を抑制する薬剤の投与の併用が検討されているが、その薬剤の開発および効果判定には

網膜血管新生の動物実験モデルが必須である。角膜においては、塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF) を含む徐放製剤 (ペレット) を角膜実質中に埋没することにより容易に血管新生を惹起することが可能であるが、これに対応する網膜血管新生モデルははまだ開発されていない。本研究は、bFGFを用いて、網膜血管新生モデルを作成することを目的としている。

bFGFペレットを家兎網膜髄翼周辺部上に固定することにより、網膜血管新生モデルを作成することに成功している。固定手段として網膜鉗と8-0ナイロン糸を用いる方法を検討し、bFGFが500 ng 以上の場合、前者では10眼中9眼 (90%) に、後者では11眼中9眼 (82%) と高率に血管新生を認めている。また、この新生血管が蛍光眼底検査、組織学的検討により網膜血管由来であることを証明している。このモデルは、いずれもヒト網膜血管新生の場合と類似した、新生血管の出現、成熟、退縮という自然経過をとり、Stage 0 から Stage IV までの5期に分類できる。

本研究によって開発された網膜血管新生モデルは、増殖性網膜症における血管新生の機序を解明したり、血管新生を抑制する薬剤を開発していくうえで有用であり、学位授与に値するものである。