



Title	Epithelial wound healing in the denervated cornea
Author(s)	荒木, かおる
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38961
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	あら き か お る 荒 木 か お る
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 3 1 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 6 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	Epithelial wound healing in the denervated cornea (三叉神経切断眼における角膜上皮創瘍治癒)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 田 野 保 雄 (副査) 教 授 祖 父 江 憲 治 教 授 吉 川 邦 彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

外傷、頭蓋内手術あるいは角膜ヘルペスなどにより三叉神経が障害された場合、同側の角膜に遷延性上皮欠損や角膜潰瘍を含む上皮障害が生じることは臨床的によく知られている。これらの事実は、この角膜上皮障害が三叉神経の持つ trophic な作用の欠如により生じていることを窺わせるが、そのメカニズムはいまだ明らかではなく、有効な治療法も確立されていない。

この病態を解明するために、本研究では白色家兎を用いて経頭蓋的に三叉神経第Ⅰ枝および第Ⅱ枝の節後線維を直視下に切断するマイクロサージェリー手技を確立し、神経切断が角膜上皮のホメオスタシスや創傷治癒機転に与える影響について種々の角度から検討した。

【方法ならびに成績】

実験 1：三叉神経切断術の確立と上皮への影響

白色家兎 22 羽の左側三叉神経節を顕微鏡下に切断した。(以下の一連の実験においても神経切断は左側のみに施行し、右側角膜は対照として用いた。) 術後、13 眼に角膜上皮異常が生じた。その内訳は、角膜上皮混濁 9 眼 (平均術後日数 5.6 日で発生)、角膜上皮欠損 4 眼 (平均術後日数 5.8 日で発生) であった。上皮混濁発生時点における組織学的検討では、上皮基底細胞の扁平化と細胞層数の減少が認められた。また、同時期において角膜全層に占める上皮層の厚さの割合をイメージアナライザーで解析したところ、神経切断眼では $3.8 \pm 1.9 (\%)$ 、対照眼では $6.5 \pm 2.1 (\%)$ と、神経切断眼の角膜上皮細胞層が有意に菲薄化していることが判明した。

実験 2：三叉神経切断眼における角膜上皮欠損作製時の創傷治癒速度

三叉神経切断家兎 (7 羽) の両眼に n-ヘプタノールを用いて上皮欠損を作製後、経時的に写真撮影を施行し上皮創傷治癒速度を求めた。1 回目の実験では、神経切断眼で $1.28 \pm 0.25 (\text{mm}^2/\text{hr})$ 、対照眼で $1.39 \pm 0.31 (\text{mm}^2/\text{hr})$ と差はなかったが、2 週間後に再び上皮欠損を作製したところ、神経切断眼で $1.05 \pm 0.20 (\text{mm}^2/\text{hr})$ 、対照眼で $1.44 \pm 0.22 (\text{mm}^2/\text{hr})$ と神経切断眼において有意に創傷治癒速度が遅延した。

実験 3：三叉神経切断眼における表層角膜切除時の創傷治癒

角膜上皮に対してさらに強いストレスを与える目的で、6 羽の神経切断家兎に表層角膜切除 (8.5mm 径, 1/3 角膜厚) を行った。術後早期 (表層角膜切除後 4 日目まで) の上皮創傷治癒速度は、神経切断眼で $0.46 \pm 0.06 (\text{mm}^2/\text{hr})$ 、対照

眼で 0.61 ± 0.03 (mm²/hr)と、切断眼で有意に遅延していた。また、術後後期（表層角膜切除後5日目から14日目まで）には、全ての神経切断眼において再発性角膜びらんが観察されるようになり、うち5眼には最終的に遷延性上皮欠損が生じた。走査電子顕微鏡で術後早期の創傷治癒過程を観察したところ、神経切断眼における再生途上の角膜上皮の表面は粗造で、多くの細胞が落屑状態となっており、術後後期になると上皮細胞は走化性を失い、上皮欠損部辺縁に集積する様になった。これを透過型電子顕微鏡で観察すると、デスモゾームの減少など上皮細胞の接着性低下を示す所見が早期より認められ、後期ではこれがさらに著明となった。フィブロネクチンは、神経切断眼において対照眼と同様に術後早期から創傷表面に出現していた。また、BrdU法を用いてS期細胞数を検討したところ、神経切断眼において角膜上皮細胞増殖能の低下は認められなかった。

【総括】

三叉神経を切断すると、角膜上皮に菲薄化が発生するなど、定常状態でも上皮のホメオスタシスが障害を受けることが明らかとなった。反復して上皮欠損を作製すると、上皮創傷治癒能力は有意に低下し、さらに強いストレスとして表層角膜切除を行うと神経切断の影響はより著明となり、再発性びらんから遷延性角膜上皮欠損を生じるに至った。これらの臨床的事実や電顕による観察所見を総合すれば、三叉神経が上皮細胞の接着性を介して角膜上皮の維持メカニズムや創傷治癒機転に深く関与していることが考えられた。

論文審査の結果の要旨

三叉神経が障害された場合、同側の角膜に再発性角膜びらんや遷延性上皮欠損などの障害が生じることは眼科臨床的によく知られているが、そのメカニズムは不明であり、有効な治療法も確立されてはいない。本研究は、この病態を解明するために、①白色家兎を用いて経頭蓋的に三叉神経第Ⅰ枝および第Ⅱ枝の節後線維を直視下に切断するマイクロサージェリー手技を確立し、②神経切断が角膜上皮のホメオスタシス、創傷治癒機転に与える影響について検討したものである。

研究の結果、まず神経切断眼では角膜上皮細胞層が有意に菲薄化していることが判明した。また、繰り返して上皮欠損を作製した場合、神経切断眼では有意に創傷治癒速度が遅延することがわかった。さらに、より強いストレスである表層角膜切除を行うと、術後早期には神経切断眼の創傷治癒遅延が生じ、後期には再発性角膜びらんや遷延性上皮欠損が発生したが、BrdU法では角膜上皮細胞増殖能の低下が認められないことがわかった。これらの角膜を走査電子顕微鏡および透過型電子顕微鏡で観察したところ、細胞の易落屑状態、デスモゾームの減少、細胞間隙の拡大など上皮細胞の接着性低下を示す所見が明らかとなった。本研究は、三叉神経が上皮細胞の接着性を介して角膜上皮の維持メカニズムや創傷治癒機転に関与していることを示唆したものであり、三叉神経切断による角膜上皮障害の原因解明および治療開発において、きわめて重要な研究であり学位に値するものと思われる。