The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Abnormal keratocytes and stromal inflammation in chronic phase of severe ocular surface diseases with stem cell deficiency
Author(s)	齋藤, 禎子
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49952
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【84】

氏　　名	齋　藤　禎　子（さい　とう　てい　こ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２２７９３　号
学位授与年月日	平成21年３月24日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学　位　論　文　名	Abnormal keratocytes and stromal inflammation in chronic phase of severe ocular surface diseases with stem cell deficiency （幹細胞疲弊症を伴う重症眼表面疾患では瘢痕期にも異常な角膜実質細胞と角膜実質の炎症が存在する）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　田野　保雄 （副査） 教　授　不二門　尚　　教　授　遠山　正彌

論　文　内　容　の　要　旨

〔目　的〕

スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、眼類天疱瘡（OCP）やアルカリ化学腐食は、眼表面に重篤な炎症をもたらす代表疾患である。重度の炎症によって角膜輪部が障害されると角膜上皮幹細胞が消失し、角膜上皮びらんが治癒しなくなる。代償的に結膜上皮が角膜を覆うことになるが、結膜化した角膜上皮は透明ではないため永続的な視力障害を残す。このような症例に対し、所見上炎症が落ち着いた慢性期に、従来の角膜移植を施行しても結果が悪いことが知られている。慢性期にも結膜下に炎症が存在していることは報告されており、術後炎症が生じやすいことが１つの原因と考えられる。最近は培養上皮シート移植と角膜移植を併用することで手術成績が向上しているが他疾患に比べなお劣る。また結膜化した上皮のさらに下方にある実質の病態については詳細な検討がなされていない。実質中にも異常や炎症が遷延していれば、移植組織に何らかの影響を及ぼす可能性も考えられる。そこで本研究では、角膜上皮幹細胞疲弊を伴った症例の瘢痕期において、実質中に炎症をはじめとする異常が存在するかどうか検討した。

〔方　法〕

SJS2眼、OCP2眼、アルカリ腐食眼１眼について検討した。角膜片は角膜表層移植時に得られたものを用い、正常コントロールには研究用輸入角膜を用いて組織学的検討を行った。まず正常な角膜実質細胞（ケラトサイト）の局在を抗CD34抗体による免疫染色により検討した。さらに正常な角膜実質に発現している２種類の主要なプロテオグリカン（ルミカン、ケラトカン）と、瘢痕や炎症時に認められるビグリカンについて、発現量を定量的PCRにより検討した。また抗炎症細胞マーカーを用いた免疫染色を行い、角膜実質中の炎症細胞の種類と局在を検討した。さらにマクロファージ・樹状細胞系に対して走化性を持つケモカイン（MCP1、MIP1α、MIP1β）の発現量を定量的PCRにて検討した。

〔成　績〕

幹細胞疲弊症の症例では、臨床所見上明らかな炎症は認めなかったが、角膜実質の混濁は存在し、その程度は軽度から重度まで症例により差があった。免疫染色にて全例で実質中のCD34陽性細胞は減少しており、定量的PCRにて全例でビグリカンの発現が増加していたことから、角膜実質中のケラトサイトは健常とは異なる状態であることがわかった。一方炎症細胞に対する免疫染色にて、CD45陽性細胞は５眼のうち４眼で増加しており、CD14、CD68、HLADRの増加も認められた。またケモカインのうちMIP1αとMIP1βの発現が全例で著明に増加していた。このことから、混濁が比較的経度な症例においても、ケラトサイトは健常ではなく、炎症細胞特にマクロファージ・樹状細胞系の細胞が増加していることがわかった。

〔総　括〕

角膜上皮幹細胞疲弊を伴ったSJS、OCPやアルカリ化学腐食眼では、臨床所見上炎症が落ち着いている瘢痕期においても角膜実質中のケラトサイトやプロテオグリカンの組成は異常であり、マクロファージ・樹状細胞系を中心とした炎症細胞とケモカインの増加が認められた。このような症例に上皮シート移植や角膜移植を行う際には、手術方法と術後管理に注意が必要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

Stevens-Johnson症候群、眼類天疱瘡やアルカリ化学腐食眼を代表疾患とする角膜輪部幹細胞疲弊症は角膜上皮を供給する輪部が障害された疾患であり、眼表面の高度の炎症と上皮欠損の遷延化により角膜が結膜で覆われ、永続的に高度の視力低下をきたす。これらの疾患に対して、近年再生医療を用いた自己培養上皮シート移植を行うことで視力が回復する例が増えてきたが、まだ手術成績は十分とは言えない状況である。その原因として、瘢痕期においても角結膜上皮下に炎症があることが報告されているが、著者らはさらに深層にある実質にも実質細胞ケラトサイトの異常や炎症の遷延化があることを示し、未解明であった瘢痕期の実質の一病態が明らかになった。この結果をふまえて、異常な実質を基質とする手術法の改良や術後炎症に対するさらなる留意等、今後の治療法の改善を図れる可能性がある研究であり、学位に値すると考える。