



Title	Corneal Opacity Induced by Light in a Mouse Model of Gelatinous Drop-Like Corneal Dystrophy
Author(s)	永原, 裕紀子
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/81906
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	永原 裕紀子
論文題名 Title	Corneal Opacity Induced by Light in a Mouse Model of Gelatinous Drop-Like Corneal Dystrophy (膠様滴状角膜ジストロフィーモデルマウスの角膜混濁と光の相関)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 膠様滴状角膜ジストロフィー (GDLD) の病態解析のため、原因遺伝子であるtacstd2遺伝子欠損マウスを作製し、その表現型を解析した。また妥当性を確認するため角膜上皮の脆弱性の検討、tight-junctionの有無を解析した。新たな知見として創傷治癒の差異の検討、光照射による角膜病変の有無につき検討した。	
〔方法(Methods)〕 マウスtacstd2遺伝子を欠失させたK0マウスを作製した。生後1年半以上経過したマウス全34眼（ホモ接合型16眼、野生型18 眼）の角膜病変の有無を横断的に確認し、遺伝子型、混濁率の関係を調べた。また病理組織像についても検討した。角膜上皮の脆弱性の確認のためフルオレセイン染色を用いて、生後6週間の混濁のないマウス全48眼（ホモ接合型24眼、野生型24 眼）のdelayed stainの染色面積を測定した。またtight-junctionの有無も検討した。さらに、生後6-16週間の混濁のないマウスを用いて（ホモ接合型8眼、野生型7 眼）角膜創傷治癒過程の違いを検討した。光と角膜混濁との関係を調べるために、開瞼後1ヵ月間、光照射（150luxまたは630lux）したマウス全96眼（ホモ接合型48眼、野生型48 眼）の角膜病変の有無を確認し、遺伝子型、混濁率の関係を調べ検討した。	
〔成績(Results)〕 ホモ接合型マウスの組織を用いてRT-PCRによりマウスtacstd2遺伝子が発現していないことを確認した。角膜中央部に血管新生を伴う隆起状の混濁または帯状の混濁が観察され、全混濁発症数はホモ接合型10眼、野生型11眼であった。なかでも重度の混濁発症数はホモ接合型10眼、野生型4眼であった。重度の混濁の混濁率は遺伝子型（ホモ接合型）と強く相関していた。 ヒトGDLDと同様に、K0マウスは有意に角膜上皮のdelayed stainを認め、また8割においてtight-junctionの喪失を認めた。創傷治癒では24時間時に有意な遅延を認めた。光照射実験では開瞼後630lux光照射したマウスのみ混濁を認め、そのなかでもK0マウスが有意に混濁を発症していた。	
〔総 括(Conclusion)〕 マウスtacstd2遺伝子を欠失させたK0マウスでは重度の混濁が有意に発症した。また角膜上皮の脆弱性を認め、tight-junctionの消失も示した。さらに創傷治癒の遅延や光による混濁誘発などの新しい知見も認められ、このマウスは、GDLDのさらなる病態解明、新しい治療法開発のための強力なツールとなると考えられた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 永原裕紀子				
論文審査担当者		(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	西田幸二	西田幸二 署名
	副 査	大阪大学教授	菊池章	菊池章 署名
	副 査	大阪大学教授	高島成二	高島成二 署名
論文審査の結果の要旨 膠様滴状角膜ジストロフィ（GDLD）の病態解析のため、原因遺伝子であるtacstd2遺伝子欠損マウスを作製し、その表現型を解析した。また妥当性の確認のため角膜上皮の脆弱性の検討、tight-junctionの有無を解析し新たな知見として創傷治癒の差異の検討、光照射による角膜病変の有無につき検討した。表現型解析での角膜混濁の解析では、ヒトと同様、重度の混濁発症率は遺伝子型（ホモ接合型）と強く相関していた。またヒトGDLDと同様、K0マウスは有意に角膜上皮のdelayed stainを認め、8割においてtight-junctionの喪失を認めた。新たな知見として、創傷治癒実験では24時間時に有意な遅延を認めた。光照射実験では開瞼後630lux光照射したK0マウスが有意に混濁を発症していた。よってこのマウスはヒトGDLDと同様の病態を呈しており、病態解明、新しい治療法開発のための強力なツールとなりうると考えられ学位論文に値すると考えられる。				