

|         |                         |
|---------|-------------------------|
| 氏 名     | 吉 田 雅 子<br>よし だ まさ こ    |
| 学位の種類   | 医 学 博 士                 |
| 学位記番号   | 論 医 博 第 798 号           |
| 学位授与の日付 | 昭 和 54 年 5 月 23 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  | ライノマウス眼の病理              |

(主 査)  
論文調査委員 教授 小川和朗 教授 花岡正男 教授 塚原 勇

### 論 文 内 容 の 要 旨

人における角膜ジストロフィーは、家族性・遺伝性に発症し、両側対称性に出現することを特徴とする。その病理組織学的所見についての報告は、いずれも角膜ジストロフィーの終末像についてのものであって、ジストロフィーの病因、発症・進行過程については、推論されているにすぎない。このように本疾患の研究が困難な理由として、生検が不可能に近いこと、角膜移植の際にしか標本を採取できないこと、モデル動物のいないことが挙げられる。

ライノマウスは、脱毛・皸裂形成等の皮膚異常を劣性遺伝する突然変異系マウスで、自己抗核抗体を産生し、人の全身性エリテマトーデス等のモデル動物の一つとされているが、本マウスに生後数カ月にしてびまん性・浮腫状の角膜混濁を生じることに我々は気付いた。学位論文として提出した一連の研究は、我々の発見したこのライノマウスの角膜混濁を病理学的に検索することにより、人の角膜ジストロフィーのモデルとみなせることを確認した後、その病因を究明することを目的としたものである。

病理組織学的には、生後1～3カ月で角膜固有層の膠原線維の染色性が、Van Gieson 染色、Masson trichrome 染色で低下しはじめ、生後6カ月以降はこれらの染色性低下が一層顕著となり、重屈折も低下した。同時に血管新生、好中球を中心とした細胞浸潤、膠原線維の解離・裂隙形成・異常な keratocyte の出現等の病変が年齢とともに徐々に進行した。しかし PAS 陽性物質、Masson trichrome 赤染物質、重屈折陽性物質等の沈着を認めなかった。生後1年5カ月で上皮基板に軽度の肥厚、内皮細胞・デスメ膜に軽度の変性を認めた。

免疫組織学的には、生後6カ月以降の角膜に Immunoglobulin G (IgG) が、角膜固有層の膠原線維に沿ってびまん性に多量に沈着し、Immunoglobulin M (IgM) は、微細顆粒状に主として固有層の表～中層に IgG よりは少量認められた。補体は生後6カ月の凍結切片で検索したものに認められた。ホモライノマウスの血清中には、細胞核に対する抗体が認められたが、特に角膜固有層の膠原線維に対する自己抗体等は認められなかった。膠原線維と核蛋白 (DNA) は、特殊な親和性が認められること等から、角膜固有層に沈着した IgG は、核蛋白との immune complex である可能性が大である。以上の組織学的所見から、角

膜混濁は角膜固有層における膠原線維の変性に基づくものであり、その原因は IgG, すなわち immune complex の組織障害と推察された。

人角膜ジストロフィー中、固有層に主病変の認められるもののうち、ライノマウス角膜病変と病理組織学的に類似するものは、遺伝性角膜浮腫・遺伝性内皮異栄養症の二疾患である。この二疾患は先天性かつ内皮細胞の障害に基づき発症すると推論されている。ところが本マウス角膜ジストロフィーは固有層原発でありこの点において相違している。しかし人眼角膜病変は不完全な組織片による終末像のみからその病因を推測しており、本マウスの如く固有層の病変を原発とする可能性は十分考えられる。また、人眼角膜ジストロフィー中には、本マウスの如く原因を免疫学的因子に帰すべきものがありうることも示唆される。

我々の発見したライノマウス角膜ジストロフィーは、ある種の人角膜ジストロフィーにその病理像が酷似しており、病像の再現性も高く、人角膜ジストロフィーのモデルとしては、世界ではじめてのものであり、今後十分に利用しうることを確信する。同時に角膜ジストロフィーの病因として自己免疫的因子の関与する可能性を初めて指摘した。

#### 論文審査の結果の要旨

自己抗核抗体を産生するホモライノマウスに自然発症する角膜混濁を病理組織細胞学的ならびに免疫組織学的に検索した。その結果、生後6か月頃より固有層膠原線維の変性、keratocyteの異常、血管新生、細胞浸潤を生じ、加齢と共に増強すること、同時期より角膜固有層に immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M, C3 の沈着を認めること、生後12か月以降に角膜上皮、内皮細胞、デスメ膜の変性を生じること、ホモライノマウスの血清中に抗核抗体を認めるが膠原線維等に対する自己抗体は存在しないことが判明した。以上の所見から、本マウスの角膜混濁は固有層原発であり、同部へ沈着したIgGは核蛋白と結合した抗核抗体、即ち immune complex を形成しその組織障害性のため固有層膠原線維の変性を生じたものと推察した。さらに本マウスの角膜病変はある種の人角膜ジストロフィーに酷似しており、病像の再現性も高く、世界で初めての角膜ジストロフィーのモデルであり、その病因解明に寄与するところ大と考える。また角膜ジストロフィーの病因として自己免疫的因子の関与する可能性を初めて指摘した。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。