

氏名(本籍)	木内貴博(茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第2098号
学位授与年月日	平成17年2月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Specular microscopic study of X-ray-irradiated rabbit cornea (放射線照射家兎角膜のスペキュラーマイクロスコープによる研究)
主査	筑波大学教授 医学博士 小山哲夫
副査	筑波大学教授 医学博士 川上康
副査	筑波大学教授 理学博士 石井哲郎
副査	筑波大学助教授 博士(医学) 和田哲郎
副査	筑波大学講師 博士(医学) 菅原信二

論文の内容の要旨

(目的)

放射線が正常眼組織に及ぼす影響については以前より水晶体に関するものが多く報告されている。しかし臨床上市しばしば経験する放射線障害としては角膜障害もあり、放射線の角膜に及ぼす影響を基礎的に検討したものは少ない。しかも、それらの報告のほとんどは放射線感受性の高い角膜上皮細胞に関するものであり、観察方法には主として病理組織学的手法が用いられている。スペキュラーマイクロスコープは、角膜上皮細胞および内皮細胞を直接観察することのできる生体顕微鏡であり、それら細胞の評価のために臨床や基礎研究において使用されている。しかしながら、スペキュラーマイクロスコープを用いて放射線の角膜に対する影響を検討した報告はこれまでない。そこで、放射線の生体角膜に対する影響を明らかにするため、放射線照射後の家兎角膜上皮細胞と内皮細胞をスペキュラーマイクロスコープで経時的に解析した。

(対象と方法)

1. 対象と放射線照射方法：対象には健常白色家兎5匹を用いた。電離放射線は250 kV, 12 mAのX線を用いた。防護用シールドで照射予定眼以外の被曝を予防した後、角膜の吸収線量が20Gyになるよう片眼のみに1回照射を行った。他眼は対象とした。
2. 観察方法：照射前、照射後1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36週で、細隙燈顕微鏡による前眼部の観察とスペキュラーマイクロスコープによる角膜上皮細胞と内皮細胞の観察を行った。スペキュラーマイクロスコープより得られた画像はコンピュータで解析を行い、角膜上皮細胞は表層細胞の平均面積を、角膜内皮細胞は平均細胞面積と六角細胞出現率をそれぞれ算出した。また、同時に角膜厚も計測した。観察および測定部位は角膜中央部とした。
3. 統計学的解析：照射眼と非照射眼の各パラメータの差はpaired t-testを用いて検定し、危険率5%未満を有意とした。

(結果)

1. 細隙燈顕微鏡所見：観察期間中、角膜および前房中に明らかな異常は認められなかった。
2. スペキュラーマイクロスコープ所見：角膜上皮の平均細胞面積は照射後4週から有意な拡大が認められ、12週まで継続したが、16週以降は回復した。角膜内皮細胞では、有意な平均細胞面積の拡大と六角細胞出現率の減少が照射後8週以降より出現し、以後も継続的に進行した。
3. 角膜厚：観察期間中、照射眼と非照射眼との間に有意な差は認められなかった。

(考察)

本研究では、放射線の角膜に対する臨床的意義を明確にするため、重篤な角膜障害を生じにくいと考えられる線量として20GyのX線を選択した。また、防護用シールドを使用して照射が行われたため、放射線による涙腺への影響はほとんどないと考えられた。角膜上皮表層細胞障害については、細隙燈顕微鏡検査では角膜の異常を認めなかったにもかかわらず、スペキュラーマイクロスコープによる観察では照射後4週から12週まで角膜上皮表層細胞面積の拡大が認められ、潜在的な角膜上皮細胞障害の出現が確認された。異常が出現までにタイムラグがあったことの説明としては、今回用いた条件の放射線は、すでに分化・成熟した角膜上皮表層細胞には直接的な影響を及ぼさないが、基底細胞の分裂能に何らかの障害を与えた結果として、照射時の表層細胞が脱落した後の次世代の表層細胞で異常が出現したためと考えることができる。そして、基底細胞の分裂能が回復したために、以後、この異常所見が消失したものと思われる。

一方、電離放射線による角膜内皮細胞の障害について、今回初めて生体内で観察することに成功した。角膜内皮細胞の障害は上皮細胞障害より遅れて出現したが、これは角膜内皮細胞の分裂能が低いことに起因する結果であると思われる。培養角膜内皮細胞に放射線を照射した場合、照射後にクロマチンの異常が認められたことが報告されており、今回のような角膜内皮の異常が出現した理由の一つとして、放射線による染色体への障害を考えることもできる。角膜内皮細胞の異常は不可逆的に進行し回復しなかったが、角膜厚の増加は認められないことから内皮細胞の機能は良好に保たれていたと判断できる。しかしながら、家兎よりも予備力の少ないヒト角膜内皮細胞では、より低侵襲の照射条件でも放射線障害が出現する可能性があると考えべきであり、眼科領域における放射線治療後には、重篤な角膜障害の発生に十分留意し、長期にわたり経過を観察する必要があることが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

頭部顔面腫瘍における放射線療法において、角膜障害は臨床上しばしば経験する放射線障害の1つである。しかし、放射線の角膜に及ぼす影響を基礎的に検討したものは少なく、しかも、そのほとんどは放射線感受性の高い角膜上皮細胞に関するものであり、研究方法には主として病理組織学的手法である。

本研究のように、生体顕微鏡であるスペキュラーマイクロスコープを用いて、放射線照射後の家兎角膜上皮細胞と内皮細胞傷害について経時的に長期間観察した報告はなく、さらに放射線による角膜内皮細胞の障害を初めて生体内で観察することに成功した貴重な研究である。しかしながら、放射線による角膜内皮細胞障害の発生機序の詳細は不明であり、今後さらなる研究の発展が期待される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。