

学位論文内容要旨

論文題目

角膜への侵襲に対するストレス応答の 47kDa 熱ショック蛋白 (HSP47) を指標とした評価とその臨床的意義の検討

指導(紹介)教授: 山下 英俊

申請者氏名: 笠木 靖夫

【目的】 眼表面の角膜・結膜などは、外界からの侵襲に対しストレス応答として熱ショック蛋白の発現を行って組織の防御をしていると推測し、その範囲および経時的な変化の検討を行った。侵襲のモデルとして、家兎角膜に光学的角膜切除術 (PTK) および放射状角膜切開術 (RK) を行い、47kDa 熱ショック蛋白 (HSP47) の発現の経時的な変化について検討した。さらに角結膜疾患のヒト病理組織での発現も観察し、臨床的な意義について検討した。

【方法】 実験的屈折矯正モデルは、白色家兎計 28 羽を使用した。PTK および RK の 2 群に分けて手術を行い、術直後および術後 1・3・5・7・14 および 28 日の HSP47 の発現を免疫組織化学的に観察した。ヒト眼組織での検討は、手術の際に採取された眼組織 (計 7 眼) を使用し観察した。

【結果】 PTK 群では術後 3 日で角膜上皮細胞層基底層と角膜実質浅層に発現がみられた。術後 5 および 7 日では、角膜上皮細胞層から角膜実質全層に認められ、角膜内皮細胞層にもみられた。術後 14 日では角膜実質浅層での発現は減弱し、術後 28 日ではさらに減弱していた。RK 群では、術後 1 日では切開部の角膜上皮細胞層基底層と創周囲の角膜実質に発現が認められた。術後 3 および 7 日では、角膜上皮細胞層基底層と創周囲の角膜実質にみられ、術後 28 日では減弱していた。ヒト眼組織では、角膜ヘルペス・角膜移植後拒絶反応および結膜血管拡張性肉芽腫に発現が認められた。正常結膜では発現していなかった。

【考察】 家兎角膜での HSP47 の発現は、PTK 群ではレーザー照射部位の角膜上皮細胞層基底層および角膜実質浅層に最初にみられ、その後角膜実質深層および角膜内皮細胞層へ広がり、レーザーを照射していない周辺にも認められた。角膜上皮細胞層および角膜実質浅層での発現は、コラーゲン生成のための分子シャペロンとしての発現と考えられた。また、角膜実質深層および角膜内皮細胞層では主にレーザー照射の際の衝撃波に対するストレス応答と思われた。RK 群では創が深い V 字型で表面積が狭いために炎症が早く出現し、HSP47 も創周囲に限局してより早く発現したと思われた。ヒト眼組織では角膜疾患に発現が認められ、感染や免疫反応に対するストレス応答と考えられた。結膜疾患では一部を除いて発現がみられず、ストレス応答やコラーゲン生成は行われていないと考えられた。正常結膜で発現していないことから、ヒト眼組織では通常は HSP47 は発現せず、ストレス応答などの際に発現すると考えられた。家兎角膜で外界からの侵襲に対する防御反応として発現していたことから、HSP47 はヒト眼組織においてもストレス応答や創傷治癒過程の際に発現し、組織の防御や再構築の機能を担っている可能性が示唆された。また HSP47 の発現と組織への侵襲および瘢痕形成の程度に相関がみられると考えられた。


平成 17 年 2 月 4 日


山形大学大学院医学系研究科長 殿


学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 笠木 靖夫

論文題目： 角膜への侵襲に対するストレス応答の47kDa熱ショック
蛋白(HSP47)を指標とした評価とその臨床的意義の検討。

審査委員：主審査委員 近藤 慈夫 

副審査委員 吉田 匡 

副審査委員 高永 真彦 

審査終了日：平成 17 年 2 月 4 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

眼表面の角膜、結膜などは、外界からの侵襲に対しストレス応答として熱ショック蛋白の発現を行って組織の防御をしていると推察し、その範囲および経時的な変化の検討を行った。侵襲のモデルとして、家兎角膜に光学的角膜切除術（PTK）および放射状角膜切除術（RK）を行い、47 kDa 熱ショック蛋白（HSP47）の発現の経時的な変化について検討した。さらに角結膜疾患のヒト病理組織での発現も観察し、臨床的な意義について検討した。家兎角膜での HSP47 の発現は、PTK 群ではレーザー照射部位の角膜上皮細胞層基底層および角膜実質浅層に最初にみられ、その後角膜実質深層および角膜内皮細胞層へ広がり、レーザーを照射していない周辺にも認められた。RK 群では創が深いV字型で表面積が狭いために炎症が早く出現し、HSP47も創周囲に限局してより早く出現したと考察した。ヒト眼組織では角膜疾患に発現が認められ、感染や免疫反応に対するストレス応答と考えられた。

HSP47 はヒト眼組織においてもストレス応答や創傷治癒過程の際に発現し、組織の防御機構や再構築の機能を担っている可能性が示唆された。また、HSP47 の発現と組織への侵襲および瘢痕形成の程度に相関が認められると考察した。

データは新しい事実を示し、かつ論文の構築も理論的であり、笠木氏の学問的知識も豊富であり、審査員一同、当論文を医学博士として十分に価値有るものと結論した。