

(結論)

今回の研究は、内耳の発生について、3次元画像を用いて内耳の形成を再構成したものである。三半規管、蝸牛の発生を三次元で捉えることによって、三半規管の角度の変化、蝸牛の伸長、回転などを詳細に捉えることができた。また、組織像においてCarnegie stage 18において、アポトーシスが認められた。これは、そのSTAGEにおいて、三半規管の形成にアポトーシスが関与することを示唆するものである。

(最終試験の結果)

今回、ヒト胚子の組織連続切片標本を用いてコンピューターによる内耳器官の立体再構築画像を作成し、三半規管形成における組織変化を顕微鏡下で観察し解析を試みた。それによって、現在まで不可能であった、各種異常胎児の内耳の発生異常について、初めて、3D画像を用いて、検討することができた。また、内耳機関形成にアポトーシスが関与することが示唆された。

公聴会では

3D画像の作成法

蝸牛管が回転するその理由は

どのくらいの切片を必要とするのか。

三半規管形成における上皮の陥入にはどのような因子が関与するのか。

三半規管形成における上皮の陥入にはどのような遺伝子が関与するのか。

Apoptosisが生じていることを明瞭にいえるのか。

などについて質疑が行われ、申請者は過去の報告もふまえて的確に返答した。以上より、学位に相当する十分な学識を持つと判定された。よって、最終試験を合格とした。

| | |
|--------------|----------------------|
| 氏名 | なか お 尾 影 |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 医 第 9 3 1 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 19 年 3 月 22 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規程第 4 条第 1 項該当 |
| 学位論文題目 | 糖尿病患者における暗順応と明順応について |
| 論文審査委員 (主 査) | 教授 下 村 嘉 一 |
| (副主査) | 教授 池 上 博 司 |
| (副主査) | 教授 松 尾 理 |

論文内容の要旨

【研究の目的】

糖尿病患者において、網膜の暗順応、明順応について自覚的、他覚的に検討すること。

【方法】

対象は、2型糖尿病患者 107 例 107 眼で、網膜症をみとめない群、単純糖尿病網膜症群、増殖前糖尿病網膜症群、増殖糖尿病網膜症群の 4 群に分類した。暗順応検査は完全暗室内で行い、視覚直径約 10°の視標を呈示して視野中央部の光覚閾値を経時的に 50 分間測定した。

杆体系網膜電図 (scotopic electroretinogram, scotopic ERG) は背景光 25cd/m² で 10 分間明順応後、LED 電極を消灯し刺激光輝度 300cd/m²、刺激時間 0.03ms で暗順応を行いながら 0、1、3、5、7、10、15、20、30 分後の b 波振幅を計測した。

Photopic ERG は 30 分間暗順応後、LED 電極の背景光輝度 25cd/m²、刺激光輝度 1000cd/m²、刺激時間 3ms で明順応を行いながら 0、1、3、5、7、10、15、20 分後の a、b、i 波振幅を計測した。

長時間光刺激 photopic ERG は 30 分間暗順応後、LED 電極の背景光輝度 80cd/m²、刺激光輝度 1000cd/m²、刺激時間 100ms で明順応を行いながら 0、5、10、15、20 分後の a、b、d 波振幅を計測した。

【結果】

暗順応検査中の光覚閾値が正常者より上昇していた症例は、網膜症をみとめない群 7 例中 2 例、単純糖尿病網膜症群 8 例中 4 例、増殖前糖尿病網膜症群 7 例中 5 例、増殖網膜症群 6 例中 4 例であった。Scotopic ERG は、網膜症をみとめない群においても有意差をみとめた。Photopic ERG は、明順応開始 20 分後の b 波振幅は、網膜症をみとめない群以外のすべての病期で正常者と比べて有意に減弱していた。Photopic ERG b 波の明順応 20 分後の振幅と、暗順応 30 分後の光覚閾値との相関は、網膜症が進行すると強くなる傾向があった。

【考察】

Scotopic ERG b 波振幅は、網膜症をみとめなくても有意差をみとめた。これは、scotopic ERG そのものが障害されている可能性と、暗順応が遅延する為に scotopic ERG の振幅が低くなっている可能性が考えられた。Photopic ERG b 波振幅は、網膜症が進行すると多くの測定時間で減弱していた。これは、暗順応障害のために最初から明順応がかかってしまっており、その後の振幅が増加しない可能性と、明順応に伴う photopic ERG の振幅の増加そのものが悪いという可能性が考えられた。

【結論】

糖尿病患者では、網膜に光強度の変化に対する順応に問題があり、このことは、網膜の光覚のダイナミックレンジが狭くなっていると考えられた。

| | | |
|-----------|------------------|----------------------------------|
| 博士論文の印刷公表 | 公 表 年 月 日 | 出版物の種類及び名称 |
| | 平成 19 年 月 日 公表予定 | 出版物名 近畿大学医学雑誌 第 32 巻 第 1 号 |
| | 公 表 内 容 | 平成 19 年 月 日 発行予定 |
| | 全 文 | |

論文審査結果の要旨

本研究は、糖尿病患者において、網膜の暗順応、明順応について自覚的、他覚的に検査を行い、その結果について検討を行ったものである。

対象は、2型糖尿病患者 107 例 107 眼で、これらを網膜症をみとめない群、単純糖尿病網膜症群、増殖前糖尿病網膜症群、増殖糖尿病網膜症群の 4 群に分類して、実験を行った。

実験は、暗順応に伴う自覚的検査として Goldmann-Weekers 暗順応計を用いた暗順応検査を、他覚的検査として杆体系網膜電図 (scotopic electroretinogram, scotopic ERG) 検査を施行した。明順応に伴う他覚的検査として photopic ERG、長時間光刺激 photopic ERG を施行した。

Goldmann-Weekers 暗順応計を用いた暗順応検査は、完全暗室内で視角約 10° の視標を呈示して、視野中央部の光覚閾値を経時的に 50 分間測定した。

Scotopic ERG の記録は、 $25\text{cd}/\text{m}^2$ の背景光を用いて 10 分間明順応後、背景光を消灯し、暗順応を行いながら 0、1、3、5、7、10、15、20、30 分後の 9 回行った。Scotopic ERG の記録条件は、刺激光輝度 $300\text{cd}/\text{m}^2$ 、刺激時間 0.03ms であった。

Photopic ERG の記録は、30 分間暗順応後、 $25\text{cd}/\text{m}^2$ の背景光を用いて、明順応を行いながら 0、1、3、5、7、10、15、20 分後の 8 回行った。Photopic ERG の記録条件は、背景光輝度 $25\text{cd}/\text{m}^2$ 、刺激光輝度 $1000\text{cd}/\text{m}^2$ 、刺激時間 3ms であった。

長時間光刺激 photopic ERG の記録は、30 分間暗順応後、 $25\text{cd}/\text{m}^2$ の背景光を用いて、明順応を行いながら 0、5、10、15、20 分後の 5 回行った。長時間光刺激 photopic ERG の記録条件は、背景光輝度 $80\text{cd}/\text{m}^2$ 、刺激光輝度 $1000\text{cd}/\text{m}^2$ 、刺激時間 100ms であった。

暗順応検査の結果は、暗順応経過中の光覚閾値が正常者より上昇していた症例は、網膜症をみとめない群 7 例中 2 例、単純糖尿病網膜症群 8 例中

4 例、増殖前糖尿病網膜症群 7 例中 5 例、増殖糖尿病網膜症群 6 例中 4 例であった。

Scotopic ERG b 波振幅の結果は、網膜症をみとめない群では、暗順応開始 10、20 分において正常群と比べて有意に減弱していた。また、網膜症が進行すると、ほとんどすべての測定時間において正常群と比べて有意に減弱していた。

Photopic ERG a 波振幅の結果は、網膜症をみとめない群では、すべての測定時間において正常群と比べて有意差をみとめなかった。網膜症が進行するとほとんどすべての測定時間において正常者と比べて有意に減弱していた。Photopic b 波振幅の結果は、明順応開始 0 分の時点では、糖尿病群と正常群の間に有意差はなかったが、明順応が進むにつれて、糖尿病群の b 波振幅は正常群よりも減弱していた。

Photopic ERG i 波振幅の結果は、増殖前糖尿病網膜症群、増殖糖尿病網膜症群では、ほとんどすべて測定時間において正常者と比べて有意に減弱していた。

長時間光刺激 photopic ERG の a、b、d 波振幅の結果は、ほとんど全ての測定時間で正常群と有意差をみとめなかった。

これらの結果から、scotopic ERG b 波振幅が、網膜症をみとめなくても有意に減弱していたのは、scotopic ERG そのものが障害されている可能性と、暗順応が遅延するために scotopic ERG の振幅が低くなっている可能性が考えられた。また、photopic ERG b 波振幅は、網膜症が進行すると多くの測定時間で減弱していた。これは、暗順応障害のために最初から明順応がかかってしまっており、その後の振幅が増加しない可能性と、明順応に伴う photopic ERG の振幅の増加そのものが悪いという可能性が考えられた。

以上より、糖尿病患者では、網膜に光強度の変化に対する順応に問題があ

り、このことは、広い意味での網膜の光覚のダイナミックレンジが狭くなっていることを示唆している。糖尿病患者においては網膜症をみとめなくとも、暗順応、明順応が障害されていると結論された。

この研究結果は、糖尿病患者において、網膜症をみとめない時期から網膜内機能異常があることを、過去に例がないほど明瞭に示している。また、実地の臨床応用も十分可能な検査方法であり、眼科臨床、あるいは病態生理学的にさらに発展させることができる研究内容である。

以上の点から、主査と副主査は規定の各種審査試験、並びに博士學位論文公聴会（平成19年2月6日）を実施し、慎重に審査した結果、本論文は医学博士の学位を授与するに値するものと判断された。

| | |
|-------------|---|
| 氏名 | 中井英勝 |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 医第932号 |
| 学位授与の日付 | 平成19年3月22日 |
| 学位授与の要件 | 学位規程第4条第1項該当 |
| 学位論文題目 | Hypoxia inducible factor 1- α expression as a factor Predictive of efficacy of taxane/platinum chemotherapy in advanced primary epithelial ovarian cancer (原発性上皮性卵巣癌における化学療法奏効性規定因子としての HIF1- α の検討) |
| 論文審査委員 (主査) | 教授 星 合 昊 |
| (副主査) | 教授 福 岡 正 博 |
| (副主査) | 教授 義 江 修 |