



Evidence that a-wave latency of the electroretinogram is determined solely by photoreceptors

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 邱, 慧 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1647

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 370号	学位授与年月日	平成15年 2月21日
氏 名	邱 慧		
論文題目	Evidence that a-wave latency of the electroretinogram is determined solely by photoreceptors (網膜電図の a 波の潜時は視細胞のみで決定される)		

博士(医学) 邱

慧

論文題目

Evidence that a-wave latency of the electroretinogram is determined solely by photoreceptors

(網膜電図のa波の潜時は視細胞のみで決定される)

論文の内容の要旨

[はじめに]

網膜電図 (Electroretinogram : ERG) の a 波は視細胞に発生起源を持ち、a 波の後半部分は双極細胞などの第 2 ニューロンの活動性により変化することが知られている。したがって、a 波の頂点潜時 (Implicit time : IT) は視細胞と双極細胞の両者に発生起源を持つと言われている。我々は a 波の潜時が視細胞のみで決定されることを証明するために、アミノホスホノ酪酸 (APB)、ヨウ素酸ソーダ (NaIO_3) を投与して a 波の潜時を比較した。また、年齢、麻酔レベル、局所あるいは広範な視細胞の障害といった因子が、a 波の潜時にどう影響するかを検討した。

[材料並びに方法]

ラットの a 波の潜時測定信頼性について、十分に確認を重ねた(参考論文 5) 上で本研究を行った。実験には成年の Long-Evans ラット(雄体は 0.85%) を用いた。ケタミン・リドカイン混合液による麻酔後、角膜表面に綿糸-銀・塩化銀電極、頭皮下に基準電極を装着し ERG を記録した。第 2 ニューロンの ON 型双極細胞への信号伝達を遮断するために、40mM の APB を $1\mu\text{L}$ 、左眼の硝子体内に注入し、暗順応後に ERG を記録した。網膜色素上皮細胞 (RPE) の a 波潜時への影響を見るために、10mg (0.2mL) と 15mg の NaIO_3 の腹腔内注入 24 時間後の ERG を記録した。

さらに網膜視細胞の局所的、または広範な障害の a 波の潜時への影響を検討するために、後極部網膜に約 100 発の光凝固を行ったラット(局所的障害)と、連続光に曝露させたラット(広範な障害)の ERG を記録した。また、年齢、麻酔の深さの異なるラットについても ERG により検討した。

[結果]

APB 注入眼と、生理食塩水注入眼では、a 波の潜時の平均は統計学的に有意差を認めなかった ($p>0.05$)。 NaIO_3 投与眼においては、網膜色素上皮 (Retinal pigment epithelium : RPE) 細胞が起源とされる陽性 c 波の著しい減少がみられたが、a 波の潜時は RPE 細胞の破壊によって変化しなかった。局所の網膜光凝固は a 波と b 波の振幅を対照眼の約 60% に減少させたが、a 波の潜時は対照眼のものと有意差を認めなかった ($p>0.05$)。これに対して連続光に長時間曝露させて広範囲に視細胞を障害させると、a 波と b 波の振幅は大きく減少し、a 波の潜時は延長した。幼少のラットでは a 波の潜時の延長が見られたが、生後 18 日令では成年と同様の a 波の潜時を認めた。また、致死量の麻酔を投与し、ラットが死亡するまで 15 分おきに ERG を記録した。b 波の振幅の緩やかな減少と、a 波と b 波の IT の延長を示したが、a 波の潜時は、ほぼ不変であった。

〔考察〕

以上のことから、a波の潜時はON型双極細胞とRPE細胞の影響を受けないことが明らかにされた。したがって、a波の潜時は視細胞のみで決定されることが考えられる。局所的な光凝固はa波の潜時を変化させなかったが、光毒性による視細胞の広範な破壊はa波の潜時の延長を来した。これは、a波の潜時の変化は、広範な視細胞の変化によるということを示している。

また、a波の潜時は麻酔によりほとんど変化しないことを示した。このことから動物実験や鎮静剤を投与された小児におけるa波の潜時の変化は、麻酔による影響ではないと考えられる。さらにa波の潜時は、b波の振幅が未だ成年レベルに達していない生後18日で、既に成年レベルに到達していたことから、a波の潜時は早期に成年の値に達することがわかる。

〔結論〕

a波の潜時が視細胞のみにより決定され、第2ニューロンやRPE細胞の影響を受けないことを証明した。a波の潜時を変化させるには、視細胞が広範に障害されなければならない。細胞起源が明確なa波の変化を計測することは、既に示す(参考論文6)のように、眼科領域の研究や臨床においてたいへん有用な手段になると考える。

論文審査の結果の要旨

網膜電図(Electroretinogram、以下ERG)は、実験的にも臨床的にも汎用されている重要な網膜機能検査である。この構成波にはa波、b波、OP、c波があり、それぞれ網膜内の細胞に発生起源を持つ。これらの波の振幅の減弱は網膜の機能低下を表すとされるが、視細胞に起源を持つa波の潜時は視細胞と双極細胞の両者の機能を示すものとして、重要視されてきた。申請者はa波の潜時の構成には、どのような網膜内の細胞が関与しているかを研究する目的で、本研究を行った。

Long-Evans ラットを用いて、第2ニューロンのON型双極細胞への信号伝達を遮断させるためにアミノホスホノ酪酸(APB)の硝子体内注入、網膜色素上皮細胞を障害させるためにヨウ素酸ソーダ(NaIO_3)の腹腔内注入を行った。更に、網膜視細胞の局所的及び広範な障害の影響を検討するために、網膜の限局性の光凝固及び連続光の曝露をおこなった。これらの異なる実験的前処置を受けたラットについてERGを記録してa波の潜時への影響を検討した。

得られた主な結果は、次のようであった。APB注入眼と生理食塩水の注入眼において、a波の潜時の有意差は認められなかった。 NaIO_3 投与眼においては、網膜色素上皮細胞が起源とされる陽性c波の著明な減少がみられたが、a波の潜時への影響はなかった。局所の網膜光凝固はa波およびb波の振幅を約60%に減少させたが、a波の潜時は有意な変化を示さなかった。これに対して長時間の連続光による広範囲な視細胞の光障害では、a波とb波の振幅は大きく減少し、且つa波の潜時が延長したことが確認された。

これらの研究の結果、ERGのa波の潜時は視細胞のみにより決定され、第2ニューロンや網膜色素上皮細胞の影響を受けないことが明らかにされた。これはa波の潜時の測定が重要な意義を持つことを示しており、網膜変性疾患の研究や臨床に役立つものであると考えられ、審査会でこの点が評価された。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) 網膜電図の a 波の立ち上がりは視細胞膜電位の過分極を反映しているか
- 2) APB の薬理作用は、何故、双極細胞を特異的に遮断するのか
- 3) 光障害の時の潜時の測定に信頼性はあるか
- 4) b 波の形成に a 波は影響するか
- 5) a 波の頂点潜時と a 波潜時との関係と意義の違いは何か
- 6) a 波潜時に正常値は確定しているか
- 7) a 波の頂点潜時に比べて、a 波潜時の普及度が少ない理由は何か
- 8) 年齢が a 波潜時に及ぼす機序は何か

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	平 光 忠 久	
	副査	福 田 敦 夫	副査 渡 邊 裕 司