



Localization of thrombomodulin in a rabbit eye

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 川村, 洋行 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1534

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 257号	学位授与年月日	平成 9年12月 5日
氏 名	川 村 洋 行		
論文題目	Localization of thrombomodulin in a rabbit eye (家兎眼におけるトロンボモジュリンの局在)		

博士(医学) 川 村 洋 行

論文題目

Localization of thrombomodulin in a rabbit eye

(家兎眼におけるトロンボモジュリンの局在)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

トロンボモジュリン (TM) は血管内皮に存在するトロンビンの受容体で、プロテインCを活性化し血液凝固因子の活性型第Ⅴ、Ⅷ因子を不活化して抗凝固作用をもたらす。特に微小循環系において血液凝固を制御し血流維持に重要な働きを持っている。全身の血管系に存在するが臓器によって分布が異なり、またヒト脳内微小循環系には少ないとも報告されている。今回我々は眼球における TM の役割を明らかにするため、正常動物眼での TM の分布について検討した。

〔材料ならびに方法〕

有色家兎の摘出眼球および肺を PLP (periodate-lysine-paraformaldehyde) 固定液で固定し、パラフィン包埋した後 2 μ m 厚に組織切片を作成した。脱パラフィンを行い、3%過酸化水素含有メタノールに10分、10%ヤギ正常血清含有リン酸緩衝食塩水に10分反応後、ヤギポリクロナール抗ウサギ TM 抗体 (American Diagnostica 社) を一次抗体として1時間反応させた。陰性対照として一次抗体の代わりに同濃度のヤギ正常血清を用いた。ビオチン標識抗ヤギ IgG 抗体と15分間反応させ、次にペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンと反応させた。アミノエチルカルバゾールを基質として用い、0.1%マイヤーヘマトキシリンで核染色した。肺組織を陽性コントロールとして用いた。

〔結果〕

1. 血管系：網膜血管に相当する髄翼血管内皮細胞は線状に陽性に染色された。脈絡膜血管の内皮も同様に染色された。毛様体実質の血管内皮細胞は染色されたが軽度であった。視神経内を走行する血管の内皮は網脈絡膜血管に比し強い染色を認めた。2. 視神経：視神経を取り囲む軟膜とくも膜は強く陽性に染色された。3. 毛様体：房水を産生する2層の毛様体上皮のうち無色素上皮に陽性染色を認めた。染色様態は細胞内に顆粒状に認められ、血管内皮の線状染色とは異なっていた。また無色素上皮細胞の基底部分において染色が強かった。4. 房水排出系：房水が眼外に排出されるヒトのシュレム管に相当する trabecular plexus の内皮は線状に陽性に染色された。

〔考察〕

TM には以下の3種類が報告されている。(1) 血管内皮性、(2) 血漿中 (血管内皮性 TM の分解産物) (3) 非血管性 (TM 抗原はヒト腹膜中皮細胞と培養平滑筋細胞でも発見されている)。血管内皮性のものは微小血管の血流維持に働き、血漿中のものは糖尿病や SLE などの疾患における血管内皮障害のマーカーとして注目されている。しかし非血管性 TM の役割については未だ不明である。

今回の実験で血管内皮性 TM の陽性染色は網脈絡膜血管で認められたが、毛様体実質の血管では弱かった。TM の分布は肺において最も高く肝や腎において低く、またヒト脳内微小血管には少ないと報告されており、血管内皮性 TM 抗原量が眼内組織においても部位により異なる可能性が考えられた。

trabecular plexus の内皮細胞も陽性に染色されたが、trabecular plexus はヒトのシュレム管に相当する房水排出系組織で、輪部周囲上強膜血管と脈絡膜血管に連絡し、眼球の形状・視神経の血液循環の維持に大切な眼圧の恒常性を保っている。trabecular plexus 内皮の TM は房水循環の流動性の維持に作用している可能性が考えられる。毛様体上皮細胞には深層の色素上皮と浅層の無色素上皮があるが、今回の研究では無色素上皮のみに TM 抗原は認められた。非血管性の TM の作用については不明であり、毛様体無色素上皮における役割も不明である。炎症などの病的状態において毛様体上皮から房水中に TM が排出され、血清蛋白の豊富になった房水の凝固を抑制しているのかもしれない。しかし毛様体無色素上皮での陽性染色は細胞基底部に多く、TM は細胞膜に存在することを考慮すると抗原性は同一でも全く異なった物質が存在している可能性もあり、今後の検討を要する。

〔結論〕

家兎眼において網脈絡膜血管内皮細胞、房水循環系の trabecular plexus 内皮に TM が分布していることが示され、眼内の血液循環と房水循環の維持に働いている可能性が考えられた。しかし毛様体無色素上皮にみられた非血管性 TM の役割は今後の検討を要する。

論文審査の結果の要旨

〔発表要旨〕

トロンボモジュリン (TM) は血管内皮細胞の膜上にあり、トロンピンと結合すると、その性質を変化させ、凝固を抑制する。トロンピンは内因系、外因系の凝固機序により、プロトロンビンから生成されるが、それにはⅧ因子、Ⅴ因子が補助因子として関与する。生成されたトロンピンはフィブリノーゲンをフィブリンにし、血管内皮、血小板、平滑筋などを刺激して凝固、細胞移動、細胞増殖などを引き起こす。

トロンピンは TM と結合すると、血漿のプロテイン C を活性化し活性化プロテイン C (APC) にする。これはⅧ因子、Ⅴ因子を分解し、凝固を阻止するようになる。このために TM-APC の系は体液の循環における流動性を維持するのに役立っていると考えられている。

眼球内には房水が循環している。房水は脈絡膜血管から能動輸送で生成され、虹彩後部から水晶体の前に出て、前房水となり、人ではシュレム管に吸収される。もし TM が房水の流動性を保つのに重要ななら、眼球内の血管、毛様体上皮などに TM が存在する可能性がある。そこで申請者は家兎を用い、TM の抗体による免疫染色を行って、TM の局在を調べた。

その結果、網膜脈絡膜血管内皮細胞、房水循環系の trabecular plexus 内皮に TM が分布していることがわかった。房水中にはタンパクが少なく、凝固因子も少ないが、炎症などで血漿成分が眼球内に漏出した際に TM-APC の系は凝固を阻止し、房水の循環を保つのに関与していると推察された。

この発表に続き、この研究に対する下記のような質問が出された。

- 1) TM の発現をコントロールしているサイトカインはあるのか、あればどのようなものか
- 2) 脳内の血管に TM が少ないのは事実か、そうであればその病態生理学的意義は何か
- 3) 脳の脈絡膜血管には多いのか
- 4) なぜ房水の接する無色素上皮の膜表面に TM は少ないのか

- 5) 房水中の凝固線溶系因子の量について
- 6) 房水生成時の能動輸送の際には何を能動的に汲み出しているのか
- 7) TMが存在する細胞内の局在とその意味は何か
- 8) TMは組織によって構造や機能が異なるのか

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 教授 高 田 明 和

副査 教授 筒 井 祥 博 副査 助教授 峯 田 周 幸