

先天白内障の免疫化学的研究とビギナーズラック

名誉教授 田淵 昭雄

はじめに

私が川崎医科大学（川大）に所属した期間は1977年（昭和52年）5月16日から2004年（平成16年）12月31日までの27年7か月間である。この間の私の研究テーマの主体は小児の視機能評価であったが、当時の筒井純教授が神経眼科を看板にされており、彼の研究手法を小児へ応用したものも多い。その意味では、恩師の筒井純教授を語るのが本当であるが、私が川大を去るに当たって心残りの研究テーマがあったため、ここではそれについて触れることにする。

1. 先天白内障の生化学的研究の背景

ご承知の方が少なくなったかもしれないが、私が川大の助教授（眼科学）として赴任した1977年（昭和52年）頃は、岡山市内の川崎医科大学附属川崎病院眼科には山本覚次教授と本田範行助教授がおられ、主に白内障の研究をされていた。その中で、白内障の生化学的研究があった。川大の解剖学の池田章教授も水晶体の免疫化学的研究を継続されていて、山本教授と共に日本における水晶体研究会を発足され永くお世話されていた。その影響もあって、折角の機会だから、高名な山本教授や池田教授の指導の下で、たとえば先天白内障の症例を使った研究ができるといいな、と考えていた。

当時は、白内障の手術法において、超音波で混濁した水晶体を乳化吸引する方法をベースにした術式の急速な進歩が始まった時期であり、また、硝子体手術も現在用いられている機器のプロトタイプとも言えるレベルではあったが、それを駆使した手術がどんどん行われるようになった時期でもあった。先天白内障手術におい

ても術式の進歩があり、ことに経毛様体水晶体吸引術と前部硝子体切除術の併用術式は極めて安全確実に行うことが可能であった。さらに、小児の場合は成人とは異なって水晶体が非常に柔らかいため、手術時に水晶体は水晶体嚢を残してほとんど吸引できるのである。そこで、先天白内障のこの新しい術式で採取できる水晶体組織を分析できるのではないかと考えた。

2. 先天白内障水晶体の免疫生化学的分析の始まり

池田教授はヒトの正常水晶体（すなわち、透明水晶体）の経年的な変化を免疫生化学的に分析されていたが、残念ながらヒトの先天白内障水晶体での研究はされていなかった。成人の白内障水晶体は手術症例が圧倒的に多く、いくらでも研究に供する水晶体を入手することは可能であったが、小児の場合は症例が少ないうえ原因も多様であり、従来の先天白内障手術法で水晶体組織全体を採取することが困難であったのが、池田教授はもとより他の研究者も研究されない理由と思われた。

私は小児眼科を標榜していたお陰で、コンスタントに比較的多くの先天白内障症例を得ることができた。しかし、肝心の免疫化学的分析の手法を全く知らない私にとって、まず、その手技を身につけることが最初の課題であった。1984年（昭和59年）頃から池田教授にお願いして彼の教室の高羽仁子研究補助員に指導していただき、採取水晶体の時間を置かないホモジナイズ、4℃、10,000 rpmの遠沈、水可溶性分画の分離、Agarose IEF gelを用いた等電点電気泳動、pH測定、蛋白染色、そしてdensito-

metric scanning などの一連の作業、さらに、電気泳動後の gel を40ブロックに細分して、抗血清 (Anti-human total crystalline antiserum ; HLS (T) のみならずニワトリ、ネズミやウシのもの) を用いた免疫拡散試験を行った。

これらの作業を一人で何とかこなせるにはかなりの時間と努力をしたつもりであるが、今となってはどれくらいのものであったかは思い出せない。ただ、それまで生化学の研究には無縁

の私が、突然、生化学センターに入入りしだしたのもだから、同センターを主に研究の場とされておられた血液内科学の八幡義人教授が「一体、どういう風の吹き回し？」と驚かされていたことを思い出す。また、高羽さんには私の素人さとそれにもめげずに粘り強く頑張る姿をありのまま受け入れていただき、温かい手を差し伸べていただいたことに本当に有り難く感謝しているし、その状況を懐かしく思い出す。

両眼性 先天白内障 手術症例

症例	lens number	性別	年齢(歳) 手術時 診断時	白内障の型
1	HIL 10	女	1.0 0.2	● ●
2	HIL 2	男	2.6 0.2	● ●
3	HIL 3	男	6.3 2.11	○ ●
	HIL 5	"	" "	○ ●
4	HIL 13	女	6.7 3.8	○ ●
5	HIL 12	女	9.8 5.10	○ ●
6	HIL 6	女	12.2 10	○ ●
	HIL 7	"	" "	○ ●
7	HIL 1	女	12.10 (3)	○ ●
8	HIL 14	男	13.0 (7)	○ ●

Fig. 1. 両眼性先天白内障手術症例の性別、年齢、白内障の型。(文献1より転載)

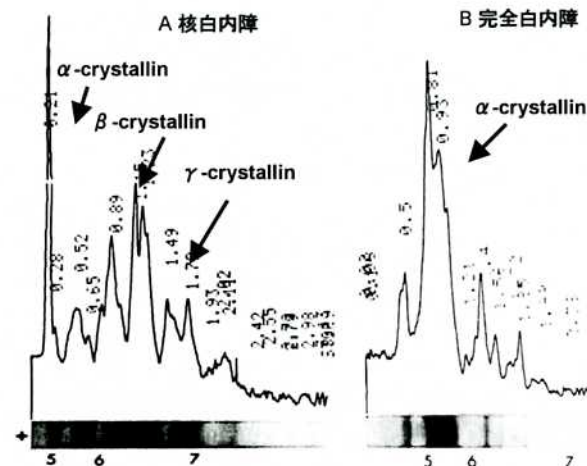
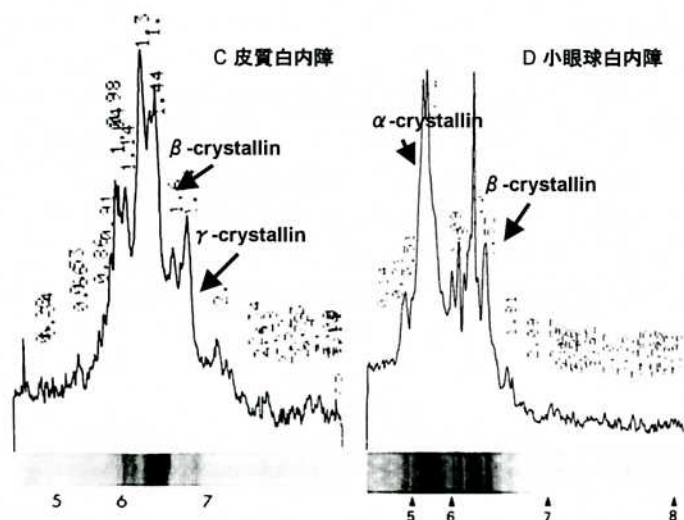


Fig. 2. 先天性白内障水晶体の水可溶性蛋白：等電点分布 (上段)、タンパク染色 (下段)。
A 核白内障例； α -crystallin, β -crystallin および γ -crystallin の分布は正常である (Fig. 3 参照)。症例 3, 4, 8 がこのパターンを示した。
B 完全白内障例； α -crystallin は正常に分布しているが、 β -crystallin および γ -crystallin が減少している。症例 1 および 2 がこのパターンを示した。

3. ビギナーズラック

最初の手がかりは両眼性の先天白内障水晶体の分析¹⁾であった。1歳から13歳までの8名10眼 (Fig. 1) の経毛様体水晶体吸引術で得た水晶体資料を分析した結果、水晶体の水可溶性蛋白の α -crystallin, β -crystallin, γ -crystallin の等電点領域での分布が正常であったのは核および核周囲白内障例の3名4眼で、 α -crystallin の分布は正常であるが β -crystallin と γ -crystallin が減少していたのが完全白内障例2名2眼中2眼であり、 α -crystallin はほとんど消失しているが、 β -crystallin と γ -crystallin は正常に分布していたのが皮質白内障例の3名4眼であった。結局、両眼性の先天白内障において、水晶体の水可溶性蛋白の分布に3種類のパターンが存在することを世界に先駆けて初めて示したことになる (Fig. 2 A, B, C)。

とくに、水晶体の構造蛋白である α -crystallin が消失している結果に驚かれた山本教授には「これはヒットだ」と心から喜んで戴いた。まさにビギナーズラックであった。もちろん、この成果を海外で発表し、その反響を見たいと思い1985年12月9日~13日にハワイで開催された第3回日米欧白内障研究者会議にて講演した。ただ、その12月1日からオハイオ州クリーブランドにある Case Western Reserve University の神経内科眼球運動神経生理学研究所に留学することになっており、



- C 皮質白内障例： α -crystallin は認められず、 β -crystallin および γ -crystallin は正常に分布している。症例 5, 6, 7 がこのパターンを示した。
- D 小眼球白内障例： α -crystallin および β -crystallin は、正常に分布しているが、 γ -crystallin は認められない。(文献 1, 2 を改変)

体タンパクの水可溶性画分を分析³⁾、さらには小眼球先天白内障水晶体の水可溶性画分を分析⁴⁾するなど、アメリカ留学から帰国後も手術症例を蓄積して、研究をすすめることができた。とくに、小眼球先天白内障においては γ -crystallin の欠損がその病因であろうと推定できたのは、本当に嬉しい結果であった (Fig. 2 D)。(なお、1986年5月17日にこの研究でご指導賜った恩師の一人である山本覚次教授がご逝去されたことは本当にショックであった。)

4. 教授職で研究を中断し、再開できず

1989年(平成元年)は3月に筒井純教授の定年退職、その6か月後に私の教授昇任と言う教室にとっても私自身にとっても大きなイベントの年であったが、その前後の時期においては時間と労力の要る先天白内障の免疫化学的研究を続け得る状況にはなかった。その意味で助教職が羨ましいとさえ思ったことがある。さらに、その3年後の1992年(平成3年)には川崎医療福祉大学の感覚矯正学科での教授併任となり、ますます試験管を振る作業には戻れなく

正常小児 水晶体 タンパク質

在胎38週未熟児
生後1日目

上段: densitometric
scanning
下段: タンパク染色

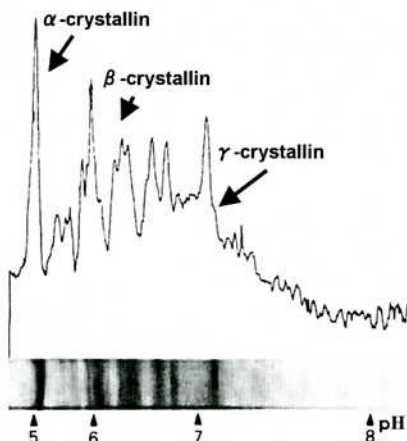


Fig. 3. 正常小児水晶体(透明)の水可溶性蛋白:等電点分布(上段), タンパク染色(下段)。

症例は在胎38週で出生後1日目の透明水晶体である。 α -crystallin は pI 4.6 ~ 5.84, β -crystallin は pI 5.72 ~ 6.73, γ -crystallin は pI 6.16 ~ 7.66 に分布している。(文献 2 より転載改変)

講演発表を終えてすぐにハワイから彼地へ直行してしまったため、その反響をうまく判断できなかった。

いずれにしても、両眼性先天白内障の分析結果に気をよくして、発育過程にある小児正常透明水晶体を剖検時に入手した周産期の水晶体 (Fig. 3) や成人の正常水晶体を同様に分析して比較したり²⁾、今度は両眼性先天白内障水晶体

なってしまった。いつも心では、「折角、いい線にいたのに。しかし、きっと何時か再開できる」と思いながら、とうとう果たせず退職してしまった次第である。

おわりに

小児眼科は特殊ではあるが、一般眼科と同様のすべての眼疾患があり、そのあらゆる領域に

首を突っ込むと、浅く広い研究にならざるを得ない。しかし、先天白内障はもっぱら小児眼科医が管理するため、症例が少なくても長く継続するとそれなりの研究成果が出る。岡山大学眼科学講座の奥田観士元教授は眼病理の大家でおられたが、彼は「どんなに小さな組織でも無駄にせず捨てることはしてはいけない、調べてみると新しい発見があるかもしれない」と若い研究者を教育されていた。私もそれまで捨てていた先天白内障水晶体の吸引組織を利用したこと

によって、新しい発見をすることができたのである。恩師の筒井純前教授が「チャンスはいつも諸君の手の平にある。それをうまく掴めるかが問題である。」と、教室員に常々叱咤激励されていたこととも相通じる所がある。

私は、現在はロービジョンケアに打ち込んでいるが、先天白内障の研究に打ち込んでいた気持ちと同じ心意気で、新しい研究にも芽が出るよう頑張っていくつもりである。

文 献

- 1) 田淵昭雄, 池田章, 三島昇: 先天白内障の水晶体蛋白合成異常. 臨床眼科 40: 256-257, 1986
- 2) 田淵昭雄, 池田章, 梶川泉, 高羽仁子: 小児水晶体タンパク質と先天白内障. あたらしい眼科 4: 862-865, 1987
- 3) 田淵昭雄, 池田章, 錦織敏治, 高羽仁子: 両眼性先天性白内障水晶体タンパクの水不溶性画分の生化学的研究. 日本眼科学会雑誌 92: 1390-1397, 1988
- 4) 田淵昭雄, 錦織敏治, 高羽仁子, 池田章: 小眼球先天白内障水晶体の水不溶性画分. あたらしい眼科 5: 1067-1070, 1988