

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

視覚の科学 (1992.02) 13巻1号:12~18.

実験近視

吉田晃敏



## 実験近視

吉田 晃 敏\*

(旭川医科大学 眼科)

### 要 約

Visual deprivation (形態視遮断) を用いて作製した実験近視研究に関する最近の動向を述べた。サル, tree shrew, ヒヨコを用いた最近の実験成績から, 眼軸長の延長には, 1) 視細胞の活動性, 2) 網膜内の dopamine 代謝の異常の2点に関与している可能性が推測されている。一方, サル眼に実験近視を作製し, fluorophotometry と computer simulation 法を用いた我々の実験成績から, 正視から近視への移行, および近視の進行に伴って, 血液網膜障の内方透過性が亢進すること, さらに近視眼では外方透過性(能動輸送能)の低下も認められ, これらの機能障害には網膜色素上皮細胞(RPE)の機能障害が関与していることを推測した。最近の研究報告および我々の実験成績から, 実験近視においては, RPE-photoreceptor complex の機能障害が, 眼軸長延長の一つの trigger となり得ることを推測した。

キーワード: 実験近視, 視覚遮断, 猿, フルオロフォトメトリー

## Experimental Myopia

Akitoshi Yoshida

(Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College)

### Abstract

This paper introduces recent studies on experimental myopia created by visual deprivation. The elongation of the axial length seems to be related to 1) the activity of the visual cells and 2) the metabolic abnormalities of dopamine in the retina, according to recent studies using monkeys, tree shrews and chicks. Our studies on the permeability of the blood-retinal barrier (BRB) conducted by vitreous fluorophotometry and computer simulation using experimental myopia in a monkey model, revealed that the inward permeability of the BRB increases at the transition from emmetropia to myopia and further increases as the myopia progresses. Our recent study, using vitreous fluorophotometry also indicates that the outward permeability (mainly the active transport mechanism) significantly decreases in myopic monkey eyes. We assume that these abnormalities in BRB are closely related to the dysfunction of the retinal pigment epithelium (RPE).

Therefore, based on recent reports and our studies, I speculate that the dysfunction of the RPE-photoreceptor complex might trigger the elongation of the axial length in at least experimentally induced myopic eyes.

**Key words:** Experimental myopia, Visual deprivation, Monkey, Fluorophotometry.

別刷請求先: 〒078 旭川市西神楽 4線 5号 旭川医科大学眼科学講座 吉田晃敏

(平成3年10月28日受付, 受理)

Reprint requests to: Akitoshi Yoshida, M.D. Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College.

4-5 Nishikagura, Asahikawa 078, Japan

(Received and accepted October 28, 1991)

## 1. はじめに

1991年5月に開催された ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Sarasota, USA) において、シンポジウム “Myopia—Human and animal studies” が開催された。Drs. A. J. Adams, J. Gwiazda, H. C. Howland, N. A. McBrien, J. Wallman, T. T. Norton, D. L. Guyton, R. A. Stone, A. C. Laties らが参加し、有意義な討論が行われた。その中で、近年近視が再び脚光を浴びてきた理由としていくつかの点があげられた。すなわち、臨床的な観点からは、特に最近、radial keratotomy やエキシマレーザー等を用いた屈折手術が、アメリカで積極的に行われ始め、今や近視は治療の対象としても重要な疾患となった点があげられた。

一方、後述するように種々の方法で動物を用いることにより、いわゆる“実験近視”が作製できるようになった。そして、visual deprivation (視覚遮断) によって作製した実験近視眼を用いた最近の研究成績から、ある種の科学物質が網膜内において眼軸の長さを局所的に制御しているらしいことが推測されるようになり、近視の研究にますます拍車をかけている。

近視の発症機転、すなわち眼軸長の延長機転の解明には、人眼を用いた研究には限界がある。動物眼、すなわち“実験近視”を用いる意義がここにある。本稿では、実験近視に関する最近の動向と、我々が行ってきた実験成績とを織りまぜて、最近のこの研究分野における現況を述べたい。

## 2. Visual Deprivation (視覚遮断) を用いた実験近視モデル

1977年 Wiesel と Raviola<sup>1)</sup> は、幼若のサルに瞼々縫合、すなわち visual deprivation を行い、軸性の近視を作ることに成功した。ここで、visual deprivation とは、瞼々縫合あるいは、不透明なコンタクトレンズやゴーグルを眼球に装着することにより、網膜に光は到達するが像(物の形)が結ばない状態、すなわち“形態視遮断”(deprivation of form vision)の形態を作ることである。Von Noorden<sup>2)</sup> も同様な方法を用いてサルに軸性の近視を作製した。Wiesel ら<sup>3)</sup> は、幼若サルの角膜実質内に latex の懸濁液を注入して近視を作製した。わが国においては、所ら<sup>4)5)</sup>、石子ら<sup>6)</sup> がサルに瞼々縫合を行って近視の作製に成功している。

一方、ヒヨコに、visual deprivation を行い、軸性近視を作製した報告もある<sup>7)8)</sup>。さらに、哺乳類で霊長

類に属する tree shrew に visual deprivation を行い近視を作製した報告もある<sup>9)10)</sup>。また、ネコ<sup>11)</sup> を用いた近視モデルも報告されている。

## 3. Visual Deprivation による近視発症機序の解明

Visual deprivation により作製した近視は、軸性の近視で、大部分のヒト眼における近視と類似している。したがって、このモデルを用いて近視発症の機序を解明することは、ヒトの近視発症の機序、ひいてはその予防、治療へと結びつく可能性がある。

Raviola と Wiesel<sup>12)</sup> は、種々の条件下で2種類のサル、Macaca mulatta (アカゲザル) と Macaca arctoides (ベニガオザル) とを対象として実験を行った。両種のサルともに、瞼々縫合により軸性近視となったが、瞼々縫合後暗所で飼育すると近視は発症しなかった。この結果から、まず、近視の発症には視覚刺激としての光が必要であることがわかった。さらに、瞼々縫合後に、眼瞼の外側に穴を開けそこからアトロピン軟膏を投与しつつ飼育すると、アカゲザルでは近視が発症したが、ベニガオザルでは発症しなかった。この結果は、対象例数が少ないものの、調節が近視の発症に関与する可能性を提起した点に意義がある。しかしながら、ごく最近、この提起に対し極めて否定的な見解が出された。McBrien ら<sup>13)</sup> は、アトロピンの投与によっても調節麻痺や散瞳が起こらないことが知られているヒヨコを用いて、アトロピンを硝子体内に注入後視覚遮断を行った。アトロピン投与眼では、非投与眼に比べて近視化が有意に抑制された。この結果により彼らは、アトロピンは調節系以外に働いて眼軸長の延長を抑制している可能性があるとした。

Norton ら<sup>14)</sup> は、tree shrew に視覚遮断を行い、アトロピンを点眼しても、近視が発症することを報告している。したがって、実験近視眼に限っては、最近では近視の発症に調節の関与は否定的になってきている。

さらに、Raviola と Wiesel<sup>15)</sup> は、視神経を切断して瞼々縫合を行っても、後頭葉視覚領を破壊して瞼々縫合を行っても、近視が発症したことから、中枢神経系は visual deprivation による眼軸長延長には、必ずしも関与しないと、網膜自身にその原因を求めなければならないことを指摘した。

Raviola と Wiesel<sup>15)</sup> は、アカゲザルを用いて作製した近視眼の網膜アマクリン細胞層に、vasoactive intestinal polypeptide (VIP) が高値に存在することを発見した。彼らは、この神経伝達物質が眼軸長延長の

原因となり得ることを推測した。

Stone ら<sup>16)</sup>, Iuvone ら<sup>17)</sup> は、それぞれヒヨコとサルに visual deprivation を行って作製した近視眼の網膜では、dopamine, DOPAC そして tyrosine hydroxylase が低下していることを報告した。したがって、彼らは、visual deprivation が網膜の dopamine 代謝を変える可能性があることを推測した。

Troilo ら<sup>18)</sup>, Wildsoet ら<sup>19)</sup> は、ヒヨコの視神経を切断後にも、visual deprivation を行っても眼軸長が延長することを報告した。さらに、Norton ら<sup>20)21)</sup> は、tree shrew の硝子体内に tetrodotoxin を注入し、網膜神経節細胞の活動電位をブロック後、visual deprivation を行っても眼軸長が延長したことから、網膜神経節細胞から中枢は眼軸の延長には関与していないことを推測した。

Ehrlich ら<sup>22)</sup> は、ヒヨコを用いて、網膜のどの層が眼軸長の延長に関与するかを検討した。すなわち、網膜の特定の細胞を障害するさまざまな neurotoxin を硝子体内に注入して、visual deprivation を行った。視細胞に障害を与える kainic acid を注入してはじめて、眼軸長が延長しなくなることを、すなわち近視の発症を防ぐことを発見した。したがって、彼らは、近視の発症には、視細胞の活動性が大きな役割を果たしていると推測した。

Stone ら<sup>23)24)</sup>, Iuvone ら<sup>25)</sup> は、ごく最近、それぞれヒヨコには結膜下注射で、サルには点眼で apomorphine (dopamine receptor の agonist) を投与しながら visual deprivation を行くと、眼軸長がまったく延長しない、すなわち近視が起らないことを報告した。

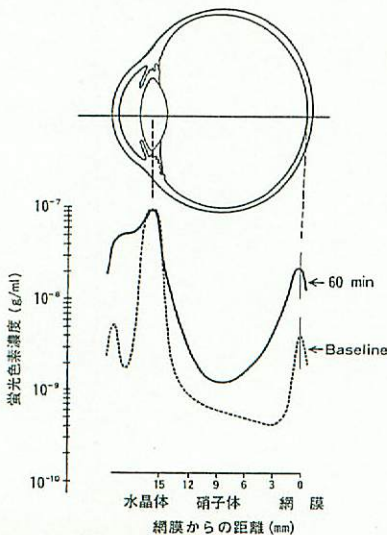


図1 眼内蛍光測定曲線の典型例  
Baseline は眼内の自然蛍光曲線

Stone ら<sup>23)24)</sup> は、apomorphine にさらに haloperidole (dopamine の antagonist) を加えて投与すると、今度は眼軸長の延長が認められたことを報告した。これら一連の研究から、網膜における dopamine の減少は、眼軸方向への眼球の拡大を促進する可能性が推測された。

#### 4. 近視眼における血液網膜柵の透過性機能変化

我々は近視の病態を解明するため、血液網膜柵の透過性機能の変化に着目し、1985年以来一連の研究を行ってきた。そして、その機能が、正視から近視への移行および近視の進行に伴い傷害されることを立証してきた。以下に、我々の行った研究の概略を述べたい。

血液網膜柵の透過性機能を調べるため、我々は、fluorophotometer<sup>26)</sup>を開発した。被検者に体重 (kg) あたり 7 mg の蛍光色素 (fluoresceine-Na) を静注した60分後の眼内蛍光測定曲線の典型例 (図1) を示す。我々は、この測定曲線から、血液網膜柵の透過性を定量的に評価するため computer simulation 法 (図2) を考察した<sup>27)28)</sup>。この方法を用いることにより、特に血液網膜柵の内方透過性係数 (inward permeability,  $P_{in}$ ) と後部硝子体内拡散係数 (diffusion coefficient of posterior vitreous,  $D-p$ ) とを分離して求めることが可能となった。

##### 1) ヒト近視眼における検討

ヒト近視眼における血液網膜柵透過性機能を10歳から39歳までの93人165眼 (+0.5D から -18.0D まで) を対象として検討した<sup>29)</sup>。その結果、屈折度が負、すなわち近視側へ傾くほど  $P_{in}$  値と  $D-p$  値がそれぞれ大きくなり、それぞれ両者の間には有意な負の相関を認めた ( $r = -0.47, p < 0.001$ ;  $r = -0.37, p < 0.001$ )。すなわち、近視の程度が増すとともに、血液網膜柵の内方透過性が亢進し、後部硝子体ゲルの液化が進行することが推測された。

##### 2) サル実験近視眼における検討

ヒト近視眼における我々の結果を検証し、さらに近視

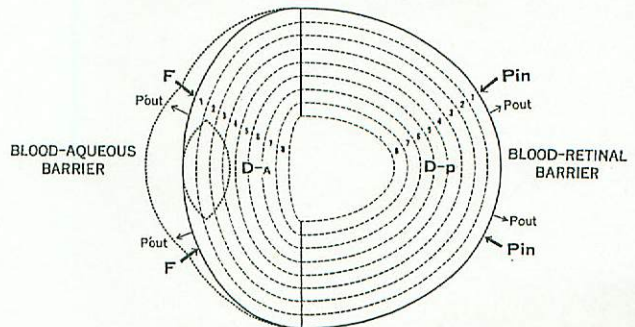


図2 Computer Simulation Model

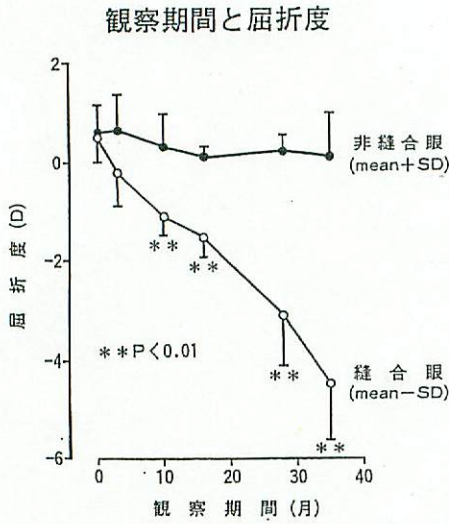
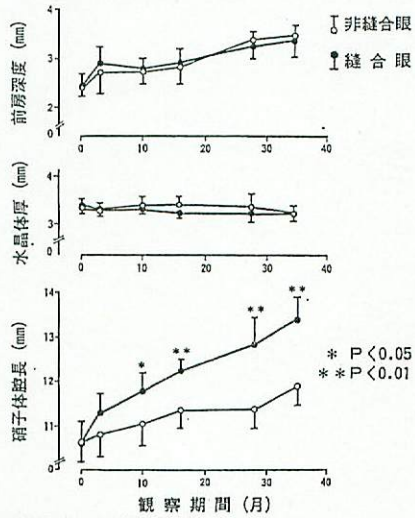


図3 屈折度および屈折要素の長さの変化 (サル実験近視)

の病態を明らかにするため、1986年から、サルに実験近視を作製した<sup>6)</sup>。9ヶ月齢のカニクイザル5頭に、Wieselらの方法<sup>7)</sup>で、片眼にのみ眼々縫合を行い、5ヶ月間隔で、散瞳後、レフラクトメーターにより屈折度(D)、超音波 A-mode により各屈折要素の長さを、そして fluorophotometry により血液網膜柵の透過性機能を検討した。なお、各検査時には、縫合を一時的にはずして検査を施行した。

屈折度の変化をみると(図3)、観察期間にともなって縫合眼の屈折度は、非縫合眼のそれに比べ、縫合10ヶ月目から有意に負に傾き(近視化し)、その後も近視は進行し続けた。近視化に伴う屈折要素の変化を見ると、前房深度、水晶体厚には変化がなかったが、硝子体腔長は、縫合10ヶ月目から有意に延長し始め、その後も延長し続けた。したがって、サルに作製した近視は“軸性近

観察期間と屈折要素の長さ(mean±SD)



視”であることが確認できた。

血液網膜柵の内方透過性( $P_{in}$ )の変化をみると(図4)、縫合眼では、非縫合眼に比べて近視化した10ヶ月目から、有意に高い $P_{in}$ 値を示した。この結果は、ヒト近視眼で観察できた結果と同様、近視が強くなるにもなって、 $P_{in}$ の値は大きくなる、すなわち血液網膜柵の内方透過性が亢進することを示している。

図5は、横軸に近視眼での硝子体腔長比、すなわち、各時期の硝子体腔長を縫合前の硝子体腔長で割った比、眼球の構築変化とも言える parameter と、縦軸には $P_{in}$ 比、すなわち、各時期の $P_{in}$ 値を縫合前の $P_{in}$ 値で割った比、機能変化とも言える parameter との2つの相関をみたものである。両者間に、強い正の相関を認め、近視眼では、眼球の構築変化と網膜柵の機能変化とが並行して起きている可能性が示唆された。

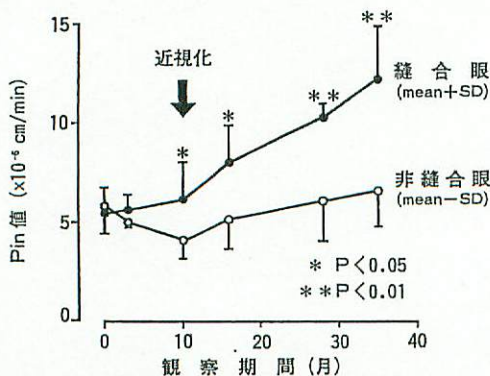


図4 血液網膜柵の内方透過性( $P_{in}$ )の変化 (サル実験近視)

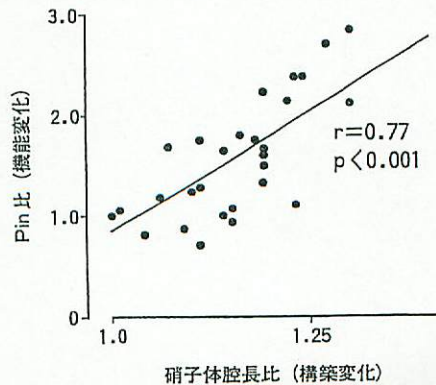


図5 硝子体腔長比と $P_{in}$ 比 (サル実験近視)

以上、サルを用いた実験近視では、1)正視から近視への移行に際し、血液網膜柵の内方透過性が亢進する、2)近視の進行とともに、この透過性が亢進することの2点 が明らかとなり、ヒト近視眼における我々の推論を検証 できた。

一方、血液網膜柵には、前述した内方透過性機能 ( $P_{in}$ ) の抑制、すなわち血液中の物質が硝子体内へ移行 するのを阻止する狭義のバリアー機能と、これとは反対 方向に、硝子体内の物質を、能動的に血液中へくみ出す 機能 ( $P_{out}$ ) がある。特に、近年では、この  $P_{out}$  が、 眼内の恒常性維持に極めて重要な働きをしていることが 明らかにされてきた。

そこで、我々は、近視眼において未だ測定されていないこの  $P_{out}$  を測定することを試みた。

まず我々は、サル眼において、*in vivo* でこの  $P_{out}$  を 算出する方法を初めて確立した<sup>30)</sup>。そしてつぎに、この 方法をサル実験近視眼の  $P_{out}$  測定に応用した<sup>31)</sup>。片眼 に眼々縫合を行って35ヶ月経過した、5頭のカニクイザ ルを用いた。まず、fluorescein-Na の 1 mM 液 10 $\mu$ l を両眼、すなわち縫合眼の近視眼と、非縫合眼である正 視眼の硝子体内に注入した。そして6、12、24時間後に 眼内の蛍光強度を fluorophotometer で測定し、最後に 測定値から、simulation 法により  $P_{out}$  を算出した。

眼々縫合35ヶ月目の近視眼と正視眼との比較では(表 1)、それぞれ5頭の平均屈折度は -4.5D と +0.1D で、 $P_{in}$  値は、近視眼の方が有意に大きく、 $P_{out}$  は、近 視眼の方が有意に小さかった。さらに、 $P_{out}/P_{in}$  比は、 近視眼では正視眼に比べはるかに小さかった。以上から、 実験近視眼では  $P_{out}$ 、そして  $P_{out}/P_{in}$  が低下して おり、すなわちこれは、血液網膜柵を介した物質の能動 輸送能が低下していることを示唆している。

サルを用いた実験近視の、血液網膜柵透過性機能変化 の研究から1)内方透過性 ( $P_{in}$ ) が亢進していること、 2)能動輸送能 ( $P_{out}$ ) が低下していることの2点 が明らか となった。これら2つの異なった機能障害、特に能動 輸送能 ( $P_{out}$ ) の障害を考慮すると、網膜柵の障害の主 体は網膜血管よりも網膜色素上皮 (RPE) であることは 容易に想像される。

つぎに、我々が明らかにしたこの RPE 透過性機能障

表1 血液網膜柵の能動輸送能 ( $P_{out}$ ) (サル実験近視)

	近視眼	正視眼	
屈折度 (D)	-4.5 $\pm$ 1.2	0.1 $\pm$ 0.9	$p < 0.001$
$P_{in}$ ( $\times 10^{-6}$ cm/min)	10.4 $\pm$ 1.3	> 6.6 $\pm$ 1.7	$p < 0.01$
$P_{out}$ ( $\times 10^{-6}$ cm/min)	662 $\pm$ 49	< 713 $\pm$ 60	$p < 0.05$
$P_{out}/P_{in}$	67 $\pm$ 8	< 113 $\pm$ 26	$p < 0.0001$

害と近視発症との関連性に関し、我々の推論を述べる。

## 5. RPE 透過性機能障害と近視発症

RPE は、apical 側(硝子体側)で、視細胞の外節 と接し、basolateral 側では脈絡膜と交通している。す なわち、RPE は視細胞と脈絡膜との間にあって、物質 移動に関し橋渡しの役を演じている。RPE では、apical 側に細胞内情報伝達機構がありエネルギーが産生され、  $Ca^{++}$  などのイオンの輸送が行われている。

前述した我々の結果から、近視眼では、RPE に透過性 機能障害が存在することが判明した。すなわち、RPE 細胞間の tight junction が障害され、脈絡膜から網膜方 向への透過性 ( $P_{in}$ ) が亢進し、一方、RPE 細胞内を 通って脈絡膜方向への能動輸送機能 ( $P_{out}$ ) が低下して いることも判明した。

ここで、本稿の最初に述べた dopamine と眼軸長と の関係、すなわち、dopamine は眼軸長の延長(近視 化)を抑制するという最近の仮説と、いままで述べてき た RPE の透過性機能障害との関係を考えてみたい。

dopamine は monoamine 系の神経修飾物質 (ne- uromodulator) で、他の神経伝達物質とともにニュー ーロンの興奮性に重要な役割を果たしている。一方、近 年、生化学の分野ではこの dopamine と  $Ca^{++}$  イオン との間の関連が研究されてきた。すなわち、チロニンから dopamine の生合成をつかさどるチロニン水酸化酵 素が  $Ca^{++}$  とホスファチジルセリンに依存した活性化を 受けること<sup>32)</sup> や  $Ca^{++}$  が dopamine の分泌を調節し ている可能性<sup>33)34)</sup> が考えられている。

一方、血液網膜柵 (RPE) の機能障害が起こると、前 述したように  $Ca^{++}$  イオンの輸送障害をも引き起こすこ とが考えられる。したがって、血液網膜柵 (RPE) の permeability の機能障害が、 $Ca^{++}$  イオンの輸送障害を 介して、網膜内の dopamine 代謝に影響を及ぼす可能 性は十分に考えられる。我々は、現在この点をさらに深 く検討中である。

## 6. ま と め

1991年5月の ARVO における近視シンポジウムでも “網膜仮説” としてまとめられたように、種々の動物を 用いた実験近視の眼軸長延長機転を研究した最近の報告 から、視覚遮断、visual deprivation により眼軸が延 長するのは、どうやら視細胞を中心とした網膜内神経活 動 (intrinsic neural activity) が大きく関与している 可能性が考えられるようになってきた。それでは、何が その trigger となるか。ここが未解明の問題点である。

1991年のARVOでは、脈絡膜側から血流によりRPEを通して、あるいは、RPEそのものから網膜内へ、何らかのメッセンジャーが移行するとの仮説も提唱された。

我々はfluorophotometryを用いて、サル近視眼においては、このRPEの透過性がその初期から障害されることを立証し、Ca<sup>++</sup>イオンの輸送変化が、網膜外層へメッセンジャーを送る媒体となり得る可能性を推測した。

従来より、網膜生理を考える場合、“RPE-photoreceptor complex”という言葉が使われる。すなわちRPEと視細胞は、一体となって共存している。Visual deprivationにより形態視ができなくなった視細胞は、その機能の遂行ができなくなり、それと同時にcomplexを形成する相棒であるRPEにそのメッセージを送り、RPEの機能障害、例えば能動輸送を含めたpermeabilityの障害が起こる。それが、逆にCa<sup>++</sup>などの輸送障害を介して、視細胞にもその興奮性、神経活動の点で影響を与える。そしてこれらのRPE-photoreceptor complexの回路障害の中で、眼軸長を制御している機構がどこかで崩壊し眼軸長の延長がはじまるのではないかと我々は推論している。

そこで我々は現在、実験近視眼を用いての今後の研究課題とその方向性を、次のように考えている。まず、実験近視眼におけるRPEの細胞内活動性(細胞内情報伝達機構)が、正視眼のそれとどう違うか? つぎに、実験近視眼の視細胞興奮性は、正常眼のそれとどう違うか? そして、RPEと視細胞とのinteractionが、dopamine等の神経伝達あるいは、神経修飾物質に対してどう反応するのか、その際、主にCa<sup>++</sup>などのイオンの流入がどう変化するのか。これらの点を解明することで、近視発症のtriggerとなりうる機構が、少しでも解明されることを希望する。

最後に、この実験近視を用いた近視発症機序の解明には、アメリカが今行い始めたように、屈折学者、網膜硝子体学者、そしてさらに、薬理学者の三位一体の研究体制が、日本においても必要となってきたのではないかと考える。

本基調講演の機会をお与えくださった本研究会の世話人代表の所敬教授をはじめ世話人、会員の皆様から感謝いたします。保坂明郎教授のご校閲に深謝します。

#### 文 献

- 1) Wiesel TN & Raviola E: Myopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys. *Nature* 266: 66-68, 1977.
- 2) von Noorden GK & Crawford MLJ: Lid closure and refractive error in macaque monkeys. *Nature*.

- 272: 53-54, 1978.
- 3) Wiesel TN & Raviola E: Increase in axial length of the macaque monkey eye after corneal opacification. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 18: 1232-1236, 1979.
- 4) 所 敬, 福下公子他: 隙々縫合による猿眼の実験近視モデル. *日眼* 82: 384-392, 1984.
- 5) Tokoro T, Funata M et al.: Followup study of eye-lid sutured myopia in primates. *Proceedings of the 25th International Congress of Ophthalmology*: 877-881, 1986.
- 6) 石子智士, 吉田具敏, 保坂明郎: 猿を用いた実験近視眼における血液眼内欄透過性機能の変化. *日眼*, 95: 522-529, 1991.
- 7) Wallman J, Turkel J et al.: Extreme myopia produced by modest change in early visual experience. *Science* 201: 1249-1251, 1978.
- 8) Yinon U, Rose L et al.: Myopia in the eye of developing chicks following monocular and binocular lid suture. *Vision Res.* 20: 137-141, 1980.
- 9) Shermann SM, Norton TT et al.: Myopia in the lid-sutured tree shrew (*Tupaia glis*). *Brain Res.* 128: 154-157, 1977.
- 10) Mckanna JA & Casagrande VA: Reduced lens development in lid-suture myopia. *Exp. Eye Res.* 26: 715-723, 1978.
- 11) Gollender M, Erickson P et al.: Axial dimensions of ocular components develop normally following eyelid suture in the cat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 15 (Suppl): 2, 1976.
- 12) Raviola E & Wiesel TN: An animal model of myopia. *New England J. Med.* 312: 1609-1615, 1985.
- 13) McBrien NA, Moghaddam HO & Reeder AP: Atropine reduces axial elongation and myopia in visually deprived check eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 32 (Suppl): 1203, 1991.
- 14) Norton TT: The tree shrew as a mammalian model for experimental myopia. In Symposium "Myopia-Human and animal Studies. 1991 ARVO, Sarasota.
- 15) Raviola E & Wiesel TN: The mechanism of lid-suture myopia. *Acta Ophthalmol.* 66: 91-92, 1988.
- 16) Stone RA, Lin T et al.: Retinal dopamine and form-deprivation myopia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 86: 704-706, 1989.
- 17) Iuvone PM, Tigges M et al.: Dopamine synthesis and metabolism in rhesus monkey retina: Development, aging, and the effects of monocular visual deprivation. *Visual Neuroscience*, 2: 465-471, 1989.
- 18) Troilo D, Gottlieb MD et al.: Visual deprivation causes myopia in chicks with optic nerve section. *Curr. Eye Res.* 6: 993-999, 1987.
- 19) Wildsoet CF & Pettigrew JD: Experimental myopia and anomalous eye growth patterns unaffected by optic nerve section in chickens: Evidence for local control of eye growth. *Clin. Vis. Sci.* 3: 99-107, 1988.
- 20) Norton TT, Essiger JA et al.: Lid suture myopia in tree-shrew despite blockade of ganglion cell action potentials. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 30 (Suppl): 31, 1989.
- 21) Norton TT: Experimental myopia in tree shrews. Myopia and the control of growth. *Ciba Foundation*

- Symposium 155: 178-199, John Wiley and Sons. Chichester 1990.
- 22) Ehrlich D, Sattayasai J et al.: Effects of selective neurotoxins on eye-growth in the young chick. Myopia and the control of eye growth. Ciba Foundation Symposium 155: 63-88, John Wiley and Sons. Chichester 1990.
  - 23) Stone RA, Lin T et al.: Apomorphine blocks axial elongation of visually deprived chick eye. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 30 (Suppl): 31, 1989.
  - 24) Stone RA, Lin T et al.: Potential control of ocular growth: dopaminergic mechanisms. Myopia and the control of eye growth. Ciba Foundation Symposium 155, 45-62, John Wiley and Sons. Chichester 1990.
  - 25) Iuvone PM, Tigges M et al.: Effects of apomorphine, a dopamine receptor agonist, on ocular refraction and axial elongation in a primate model of myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 32: 1674-1677, 1991.
  - 26) 吉田晃敏, 保坂明郎: 新しい硝子体フルオロメーターの試作. 臨眼. 38: 1195-1199, 1984.
  - 27) 吉田晃敏, 村上喜三雄, 小島 満: Vitreo-retino Ciliary Barrier の研究. 5. 正常眼における網膜内方透過性係数及び硝子体内拡散係数の加齢による変化. 日眼, 90: 589-594, 1986.
  - 28) Yoshida A, Kojima M, Ishiko S et al.: Inward

- and outward permeability of the blood-retinal barrier. In: Cunha-Vaz JG, Leite EB, eds. Ocular Fluorophotometry and the Future. Proceeding of Symposium IV of the International Society of Ocular Fluorophotometry. Amsterdam: Kugler & Ghedini, 1989: 89-97.
- 29) 吉田晃敏, 保坂明郎: 近視眼における blood-retinal barrier の研究—vitreous fluorophotometry と computer simulation 法を用いた解析—, 日眼, 90: 527-533, 1986.
  - 30) Yoshida A, Ishiko S, Kojima M: Outward permeability of the blood-retinal barrier. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 230: 78-83, 1992.
  - 31) Yoshida A, Ishiko S et al.: Inward and outward permeability of the blood-retinal barrier in experimental myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 32 (Suppl): 877, 1991.
  - 32) Iuvone PM, Butler BJK: Activation of striatal tyrosine hydroxylase by calcium, ATP, and magnesium: Possible involvement of endogenous calcium-dependent, phospholipid-sensitive protein kinase. Fed. Proc. 42: 379, 1983.
  - 33) 奥野幸子, 藤沢 仁: ドパミン合成とその調節系. Pharma Medica, 4: 25-30, 1986.
  - 34) 奥野幸子, 藤沢 仁: 伝達物質合成系とその調節. 生体の科学 38: 229-234, 1987.

討

【質問】 佐藤 遼 (横浜)

貴方の実験は Wiesel その他 (1977) の実験とほぼ同じで、これに硝子体の変化を付け加えた実験と考えます。1)人間で生まれた時から閉眼眼片眼の屈折を調べると湖崎、慶応の弱視の専門家植村らは、近視ではなく、逆に遠視になると。名古屋の弱視専門家栗谷は閉眼眼は強度近視にはならないと言う。2) Wiesel は「閉眼眼は調節をし他眼は調節を起こさない」と言うが、さようなことは臨床的にはありえない。3) Wiesel は眼底に近視の所見を認めぬし、超音波では眼軸延長を認めぬのに、どうして-13D の近視で 4 mm もの眼軸延長を認め、視神経を切断しても強度近視を起こすのか? 4) Wiesel はわざわざ日本にきて「学校近視の原因として閉眼眼」を主張したのに我々の反対の意見を聞くと、その後の国際近視学会にこないのはどうしてか?

以上の1), 2), 3), 4)の問題を解く鍵は、以下の実験である。すなわち Wiesel の実験に用いた猿(鶏)の眼は私も実験したが摘出すると、軟らかくフニャフニャで、眼球の前後を平らに置くと、あたかも眼軸が延長したように見える。逆に垂直に立てると、眼軸が縮小したように見える。屈折の測定も麻酔をしても見ようによって、屈折は変化する。眼底の近視の変化は良く分かるが、Wiesel と同様に著変は認められない。

さらに貴方は調節に原因する学校近視を論じているが、学校近視は弱い近視で、正視化の変化した結果で、正視も学校近視も硝子体に調節の変化を認め難い。

論

【回答】 吉田晃敏 (旭川医大眼科)

1) Wiesel ら, 所ら, 我々が行ったサルの実験では、幼若な正常のサルを対象として、片眼に瞼々縫合を行い、網膜に光は到達するが像が結ばない状態、すなわち visual deprivation を行った結果近視が作製できた。ヒトでも生直後から閉眼している眼では、光がどの程度眼内に入るか、生直後の屈折度はどうか等、サルの瞼々縫合眼とは根本的に病態が異なる可能性があり、比較して論じられない。幼若サルに瞼々縫合を行い、作製した近視は、軸性近視の1つのモデルであって、近視発症の過程、病態がすべてヒト近視眼と同じとは考えていない。

2) 講演あるいは原著でも述べたように、瞼々縫合を行った眼が近視になる成因に関する最近の研究成績によると、調節の影響は肯定的ではない。

3) 瞼々縫合を行って作製した近視では、超音波検査で眼軸長の延長を認め、また眼底にも近視性の変化を認める (Wiesel ら, 所ら)。視神経を切断しても近視となる理由は、私の原著をご参考に、Raviola と Wiesel<sup>12)</sup>, Troilo ら<sup>19)</sup>, Wildsoet ら<sup>19)</sup> の論文を熟読されたい。

4) 私にはわかりません。

<その他の点に関して>

・今回私は実験近視を論じており、学校近視にはまったく言及していない。



1992年2月

【質問】 所 敬（東京医歯大）

1. 血液眼内柵透過性機能亢進は近視の原因あるいは結果とお考えでしょうか。
2. 網膜に原因があった場合、眼軸長の延長機序（強膜の菲薄化）をどのようにお考えでしょうか。

【回答】 吉田晃敏（旭川医大眼科）

1. 網膜生理の分野では、“RPE-photoreceptor complex”という言葉がよく使われます。これは、PPE と photoreceptor とは共存して、その機能を営んでいると

考えられるからです。したがって、瞼々縫合眼では、photoreceptor に対し「形態視ができない」という情報が伝達されると、それと同時に、RPE の機能障害、たとえば permeability の障害が起こり、それがまた、視細胞の興奮性、神経活動性を変えてしまうことが考えられ、したがって現時点ではどちらが先に障害されるとは言い難く、両者は共にその機能が障害されると考えます。

2. 原著で述べました。