

# AMCoR

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

視覚の科学 (1995.11) 16巻4号:163~167.

ツパイを用いた実験近視眼の眼球構築変化

石子智士、吉田晃敏、北谷智彦、森文彦、安孫子徹、齊藤敬司

## ツパイを用いた実験近視眼の眼球構築変化

石子智士, 吉田晃敏, 北谷智彦, 森 文彦, 安孫子徹, 斉藤敬司\*

(旭川医科大学眼科, \*CSK リサーチパーク)

### 要 約

幼若ツパイ13匹の片眼に形態覚遮断を行い, その屈折度と眼球屈折要素の長さの変化を観察した。それぞれの個体で遮断前, および遮断後15日目, 30日目, 45日目, 60日目, 90日目, そして120日目に, 屈折度および屈折要素の長さの測定を行った。その結果, 遮断眼と対照眼とを比較すると, 屈折度は遮断後15日で有意に近視化し, 硝子体腔長は遮断後15日, 眼軸は遮断後30日目に有意に延長した。さらにこれらは, 遮断後30から60日(生後85日から115日)の期間を境として, その変化の傾向が変わった。したがって, ツパイ実験近視眼においては, 形態的成熟期を境として, その変化の傾向が変わることが示唆された。

キーワード: 実験近視, ツパイ, 眼軸長

## Structural Changes of Experimental Myopia in Tupai

Satoshi Ishiko, Akitoshi Yoshida, Norihiko Kitaya, Fumihiko Mori,  
Tohru Abiko and Keiji Saito

(Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College)

### Abstract

Thirteen young Tupai (*Tupaia glis*) were monocularly deprived from vision and their refractions and the length of the refractive component were measured. The measurements were performed at pre-form deprivations, 15, 30, 45, 60, 90 and 120 days after form deprivations. In the deprived eyes, the dioptric powers were significantly changed to myopia at 15 days after form deprivation, and the vitreous length and the axial length were significantly elongated at 15 and 30 days after form deprivation, respectively. These rate of change slow down at the duration between 30 and 60 days after form deprivation (85 and 115 days old). These data suggested that the developments of Tupai's experimental myopia changed at the mature period.

Key words: Experimental myopia, Tupai, Axial length

### 緒 言

軸性近視における眼軸延長機転解明のための実験モデルとして, 形態覚遮断による方法が知られている。この

方法には, 瞼々縫合やゴーグルによるものがあり, 前者は Wiesel らによって猿を対象として1977年に初めて報告され<sup>1)</sup>, 以後これを用いたさまざまな研究がなされている<sup>2)-5)</sup>。しかしながら, この方法では形態覚遮断後の

別刷請求先: 〒078 旭川市西神楽4線5号 旭川医科大学眼科 石子智士

(平成7年10月20日受付)

Reprint requests to: Satoshi Ishiko, Department of Ophthalmology, Asahikawa Medical College.

4-5 Nishikagura, Asahikawa 078, Japan

(Received October 20, 1995)

変化を1個体について経時的にとらえようとすると、縫合をはずし再縫合を行うことを繰り返す必要があるため容易ではない。後者はこれまで主にヒヨコを対象とした研究に用いられてきており<sup>6)-9)</sup>、最近ではツバイを対象とした研究にも用いられるようになった<sup>9)</sup>。この方法では、ゴーグルの取り外しにより繰り返しの測定も容易に行うことが可能である。

そこで今回我々は、ツバイにゴーグルによる形態覚遮断を行い、その屈折度および眼球構築変化を各個体において経時的に観察し、その変化の特徴を検討した。

### 対象および方法

対象は、生後8週以内の幼若ツバイ13匹とした。はじめにケタミン 33 mg/kg を筋注し、その後ネプタール 25 mg/kg を腹腔内注射して麻酔を行った。また、前投薬としてアトロピン 0.1 mg を腹腔内注射した。この状態で、特殊ゴーグル装着のための支持台を、Sigwart らの方法に準じツバイの頭部に固定した<sup>9)</sup>。そして、特殊ゴーグルの片側を任意に選び、半透明のレンズを取り付け、他方は対照としてレンズ枠以外にも付けなかった。なお、このゴーグルは脱着可能である。ゴーグル装着後は毎日2回観察し、はずれていた場合はすみやかに再装着した。また、ゴーグルに付けたコンタクトレンズは3日おきに洗浄し、光の透過性が著しく変化しないように注意した。

### 眼軸長の測定

測定に際し、ケタミン 33 mg/kg の筋肉注射にて麻酔を行い、必要に応じ随時ケタミン筋肉注射を追加した。測定の1時間前から、1%アトロピン点眼にて調節麻痺を行い、0.5%トロピカミドと0.5%フェニレフリンの配合剤(ミドリP<sup>®</sup>)、5%塩酸フェニレフリン(ネオンネジン<sup>®</sup>)の点眼を用いて散瞳させた。

測定に用いた装置は、超音波 transducer 超音波発信受信装置(5052 pulser/receiver, Panametric)につないだもので、これによって得られたエコーは、増幅器(Model 3080, Accu-Tron)をとおしてオシロスコープ(TDS 420, Tektronix)に送った。S/N比を上げるため、8 pulseの平均を1波形とした<sup>10)</sup>。このようにしてそれぞれの目で6回測定し、この波形をPC-AT 互換コンピュータに転送し、専用の波形解析プログラム(TAMS, Tektronix)にて解析しその平均値を採用した。解析にあたり前房には 1557.5 m/sec<sup>11)</sup>、硝子体には 1540 m/sec<sup>12)</sup>、そして水晶体には 1723 m/sec<sup>13)</sup> の定数を用いた。

### 屈折度の測定

測定の際の麻酔方法、および測定前処置は屈折度測定に準じて行った。屈折度の測定は、refractometer(Zeiss Jena, Germany)に+20Dのレンズを前置した装置を用いて行った。得られた実測値は、モデル眼を用いて求めた補正式で変換し、さらに、個々の眼軸長から得られた small eye effect を考慮して算出した<sup>14),15)</sup>。このようにして求めた屈折度を1眼につき6回測定してその平均値を求めた。

これらにゴーグルを装着し、遮蔽前、および遮蔽後15日、30日、45日、60日、90日、そして120日に屈折度と屈折要素の長さの測定を行った。これらは、生後約55日、および生後約70日、85日、100日、115日、145日、そして175日に相当する。対象のうち、ゴーグルが途中で外れたもの、死亡したものを除くと、最終検査日まで遮蔽後120日目まで測定を継続して行うことのできたものは7匹であった。

### 統計学的検討

幼若ツバイを用いているため、遮蔽後異なった時期に測定した結果を比較することは、成長の変化を考慮しなければならない。そこで、同時期に行った測定に関し、遮蔽眼と対照眼とで検定を行った。検定に関しては、student-testを用い、危険率5%未満のものを有意とした。

なお、動物を扱うにあたり倫理問題に十分配慮し、総理府告示の“実験動物の飼養および保管等に関する基準”に準じて実験を行った。

## 結果

### 1. 屈折度

遮蔽後の日数と屈折度との関係を図1に示す。遮蔽前には遮蔽眼で  $+2.01 \pm 1.13D$ 、対照眼で  $+2.08 \pm 1.50D$  であり、両者の間に有意な差は認めなかった( $p > 0.05$ )。

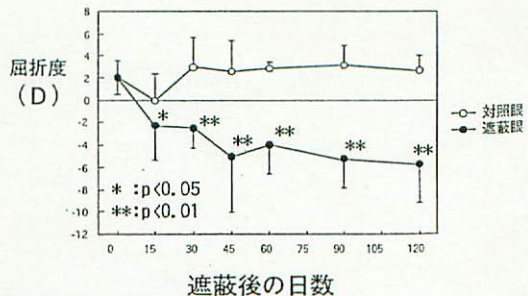


図1 遮蔽後の日数と屈折度との関係

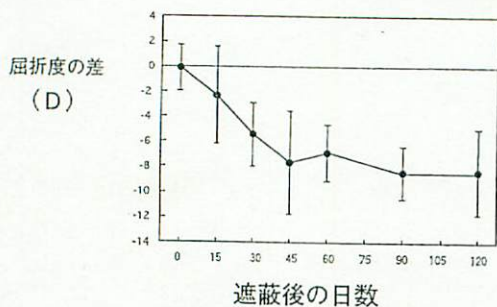


図2 遮蔽後の日数と非遮蔽眼と遮蔽眼における屈折度の差との関係

遮蔽眼では、遮蔽した日数ともななって屈折度が負に傾き、対照眼と比較して遮蔽後15日目から有意に近視化を示した ( $p < 0.05$ )。遮蔽後の日数と遮蔽眼にと対照眼における屈折度の差との関係を図2に示す。遮蔽後45日目(生後約100日目)までは、急激に屈折度の差が大きくなったが、この時期を過ぎると日数の経過にかかわらず、その差には大きな変化を認めなかった。

## 2. 各屈折要素の長さ

### (1) 前房深度

前房深度は、今回対象とした期間では、遮蔽眼と対照眼において有意な差を認めなかった ( $p > 0.05$ ) (図3)。

### (2) 水晶体厚

水晶体厚は、両眼とも日数に伴って長くなる傾向を示し、全ての期間において両者の間に有意な差は認めなかった ( $p > 0.05$ ) (図4)。

### (3) 硝子体腔長

硝子体腔長は、対照眼では遮蔽後の日数に伴って短縮する傾向を示したが、遮蔽眼では遮蔽後45日付近まで延長する傾向を示し、遮蔽後15日目から有意に延長した ( $p < 0.05$ ) (図5)。遮蔽後の日数と遮蔽眼と対照眼における硝子体腔長の差との関係を図6に示す。少なくとも遮蔽後30日目(生後約85日目)までは、急激に硝子体腔長の差が大きくなったが、遮蔽後60日(生後115日)を過ぎると日数の経過にかかわらず、その差には大きな変化を認めなかった。

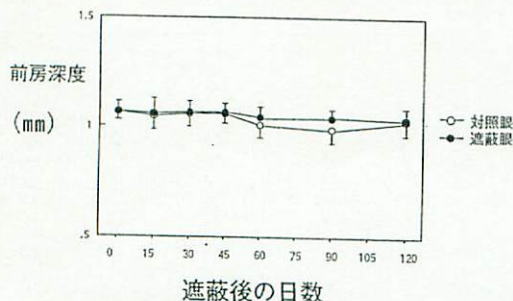


図3 遮蔽後の日数と前房深度との関係

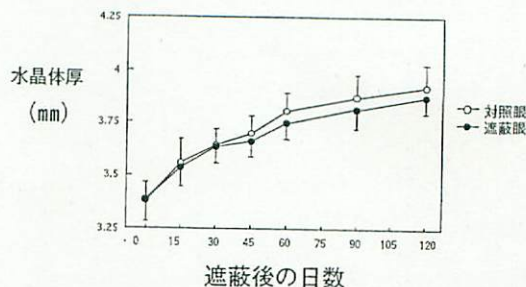


図4 遮蔽後の日数と硝子体腔長との関係

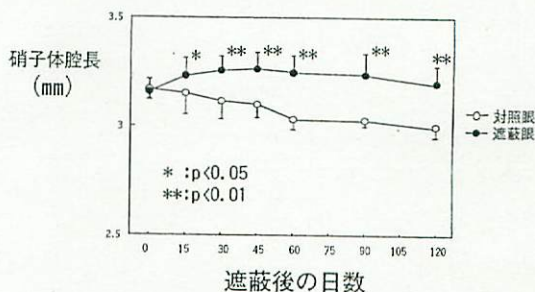


図5 遮蔽後の日数と硝子体腔長との関係

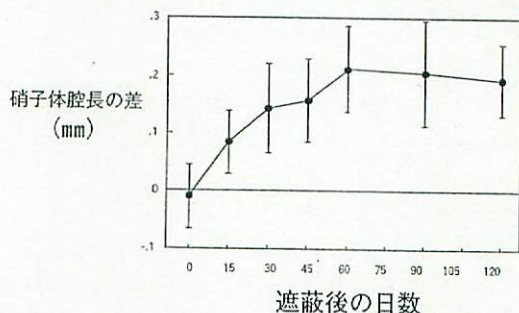


図6 遮蔽後の日数と非遮蔽眼と遮蔽眼における硝子体腔長の差との関係

化を認めなかった。

### (4) 眼軸長

眼軸長は、両眼とも日数に伴って長くなる傾向を示し、遮蔽眼では遮蔽後30日目から有意に延長した ( $p < 0.05$ ) (図7)。遮蔽後の日数と遮蔽眼と対照眼における眼軸長の差との関係を図8に示す。少なくとも遮蔽後30日目(生後約85日目)までは、急激に眼軸長の差が大きくなったが、遮蔽後60日(生後115日)を過ぎると日数の経過にかかわらず、その差には大きな変化を認めなかった。

## 考 按

形態覚遮断による実験近視眼では、遮蔽を始める時期と遮蔽期間によって発症する近視の程度が異なると報告

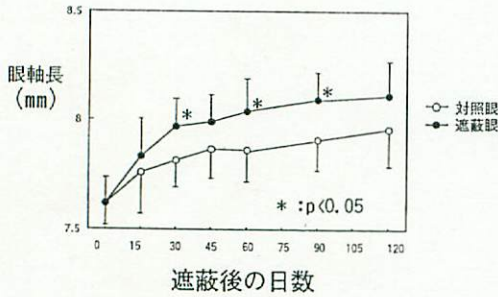


図7 遮蔽後の日数と眼軸長との関係

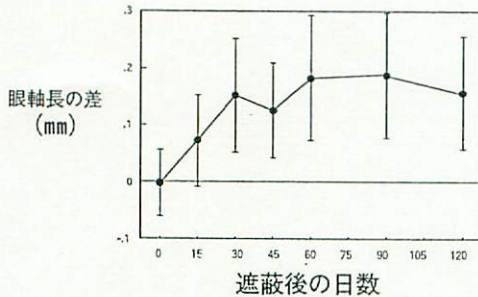


図8 遮蔽後の日数と非遮蔽眼と遮蔽眼における眼軸長の差との関係

されている<sup>16),17)</sup>。しかしながら、これまでの報告では、1個体についてその変化の推移を長期に観察したものはなかった。そこで我々は過去に、幼若なサルの片眼に瞼々縫合法を用いて形態覚遮断を行い、同一眼において瞼々縫合を繰り返しながら測定を重ねることにより、正視から近視への移行およびその進行に伴う眼球の屈折度およびその形態的变化を経時的に解析した。その結果我々の用いたサルでは、遮蔽眼において対照眼と比較して縫合後10か月目から有意に近視化を認め、同時に硝子体腔長も延長した<sup>9)</sup>。我々の行った実験期間では、後部ぶどう腫や網脈絡膜萎縮などヒトの強度近視にみられる変化を得ることはできなかった。所らは、長期にわたってサルに瞼々縫合した結果、縫合13年目の1匹のみに、強度近視類似の病理学的変化を認めたことを報告し、このような変化の発症機転に加齢による因子の関与を推測している<sup>3)</sup>。以上のようにサルでは近視になるまで長期間の観察を必要とし、得られた実験結果を基にして次の実験系を組み立てることは容易ではない。さらに、加齢の影響による変化まで検討するには時間の問題があまりにも大きい。一方、ヒヨコを用いた実験では短期間で近視ができるため、近視の実験動物としては有用である<sup>8)</sup>。しかしながら、寿命も短いため加齢による影響を検討することは困難であり、さらに、これら鳥類の眼球は解剖学

的形態がヒトとは明らかに異なっており、実験から得られた結果をそのままヒトにあてはめることはできない。

ツバイは霊長類に属し、形態的には生後約90日で、性的には生後120日で成熟するといわれ、その成長は早いことが知られている<sup>18),19)</sup>。ツバイにおける形態覚遮断眼ではサルで得られた結果と同様に、屈折度の有意な近視化と、硝子体腔長の有意な延長が同時期に認められた。しかも、その変化は遮蔽後わずかに15日目まで生じており、サルに比べはるかに短い期間で軸性近視を作成することが可能であった。すなわち、ツバイを用いた実験近視眼では、サルと同様の結果を、サルよりもはるかに短い期間で得ることができ、今後の近視実験において非常に有用であると考えられる。また我々は、正常ツバイにおいては、生後250日とりわけ生後100日を境として眼球構築変化の傾向が変わることを報告し、したがって形態的成熟期を境として眼球の成長もピークに達することを推測した<sup>20)</sup>。今回の実験において、屈折度および硝子体腔長、眼軸長は、遮断後30日から60日(生後85日から115日)の期間を境として、その変化の傾向が変わった。したがって、ツバイ実験近視眼においても、形態的成熟期を境として、その変化の傾向が変わることが示唆された。

さらに、ツバイの寿命は7年以上と報告されており<sup>18),19)</sup>、加齢の影響を検討することも可能である。今後このツバイを用いることにより、実験近視眼の眼底変化に及ぼす加齢の影響も検討したい。

稿を終えるにあたり、ご指導いただきましたアラバマ大学 Thomas T. Norton 教授に深謝いたします。本研究は、文部省科学研究費(一般研究 B 05454466)および秋山財団研究助成の補助を得て行われた。

本論文の要旨は、第14回屈折調節研究会で講演した。

## 文 献

- 1) Wiesel, TN. & Raviola E.: Myopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys, *Nature* 266: 66-68, 1977.
- 2) Sherman, SM., Norton TT. & Casagrande VA.: Myopia in the lid-sutured tree shrew (*Tupaia glis*), *Brain Res.* 124: 154-157, 1977.
- 3) 所 敬: 強度近視の眼軸延長機転と網脈絡膜萎縮, *日眼*, 98: 1213-1237, 1995.
- 4) Yoshida, A., Ishiko, S., Kojima, M., et al.: Perméabilité de la barrière hémato-oculaire dans la myopie expérimentale, *Fr. J. Ophthal.* 13: 481-488, 1990.
- 5) 石子智士, 吉田晃敏, 保坂明郎: 猿を用いた実験近視における屈折および血液眼内透過性の変化, *日眼*, 95: 522-529, 1991.
- 6) Wallman, J., Turkel, J. & Trachtman, J.: Extreme

- myopia produced by modest change in early visual experience, *Science* 201 : 1249-1251, 1978.
- 7) 不二門 尚, 大本達也 : 実験的近視眼の網膜機能について—雛の ERG を指標として—, *眼紀*, 42 : 1189-1194, 1991.
  - 8) Picktt-Seltner, R.L., Sivak, J.G., Pasternak, J.J. : Experimentally induced myopia in chicks: Morphometric and biochemical analysis during the first 14 days after hatching, *Vision Res.* 28 : 323-328, 1988.
  - 9) Siegwart, J.T. Jr. & Norton T.T. : Goggles for controlling the visual environment of small animals, *Lab. Animal Sci.* 44 : 292-294, 1994.
  - 10) 石子智士, 吉田晃敏, 北谷智彦他 : 小動物の眼軸長測定—ツバイ眼における検討一, あたらしい眼科, 12 : 1625~1627, 1995.
  - 11) Marsh-Tootle, W.L. & Norton, T.T. : Refractive and structural measures of lid-suture myopia in tree shrew, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 30 : 2245-2257, 1989.
  - 12) Coleman, D.J., Lizzi, F.L., Jack, R.L. : Ultrasonography of the Eye and Orbit, p. 112-115. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977.
  - 13) Norton, T.T. & McBrien, N.A. : Normal development of refractive state and ocular component dimensions in the tree shrew (*Tupaia belangeri*), *Vision Res.* 32 : 833-842, 1992.
  - 14) 石子智士, 吉田晃敏, 北谷智彦他 : 小動物における屈折度測定法の検討, *眼紀* (印刷中)
  - 15) Glickstein, M., & Millodot, M. : Retinoscopy and Eye size, *Science* 168 : 605-606, 1970.
  - 16) McBrien, N.A. & Norton, T.T. : The development of experimental myopia and ocular component dimensions in monocularly lid sutured tree shrews (*Tupaia belangeri*), *Vision Res.* 843-852, 1992.
  - 17) Siegwart, J.T. Jr. & Norton T.T. : The sensitive period for experimental myopia in tree shrew, *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 31 (ARVO suppl.) : 254, 1990.
  - 18) 辻 紘一郎 : 実験動物としてのツバイ (*Tupaia glis*), *実験医学*, 1 : 183-187, 1983.
  - 19) 堤 秀樹, 萬 啓悟, 斉藤敬司 : 特徴ある実験動物 2, ツバイアニテックス, 7 : 207-210, 1995.
  - 20) 石子智士, 吉田晃敏, 北谷智彦他 : ツバイの成長および加齢に伴う眼球構築変化, *眼紀*, 46 : 1168-1171, 1995.