

# 眼内レンズインプラントデータシステム委員会活動報告

## — 摘出眼内レンズの組織病理学的検討の活動報告(1999年度) —

### 1. 緒言

1996年10月、日本眼内レンズ屈折手術学会は、国立医薬品食品衛生研究所の研究費助成を受け、眼内レンズ(IOL)の評価とより良好なIOLの開発を目的とした摘出IOLの調査・研究を行うため、眼内レンズインプラントデータシステム委員会を設立した。国際標準化機構(The International Organization for Standardization : ISO)の外科用インプラント専門委員会(Technical committee : TC) 150との協調を念頭に置き、解析を進めてきた<sup>1)</sup>。

IOLに対する細胞反応は、異物肉芽腫反応と水晶体の創傷治癒反応である<sup>2,3)</sup>。しかし、マクロファージと水晶体上皮細胞の相互関係に関しては不明な点が多い。また、近年、IOLの材質も、ポリメチルメタクリレート(PMMA)、ポリエチルメタクリレート、シリコーン、アクリル、ハイドロゲルと多様化している。したがって、材質の異なるIOL界面での細胞の挙動やIOL材質そのものの生体内での変化(劣化)を研究することは、より良好なIOLの開発上、重要な課題である。一方、後発白内障の予防と治療を目的とした水晶体上皮細胞の挙動の検討も近年の大きな研究課題である<sup>4)</sup>。さらに、同一材質でも、光学部形状の差異が残存水晶体囊上での水晶体上皮細胞の挙動に影響する可能性があることが、近年提唱された<sup>5)</sup>。これらの研究課題について、より信頼性のある情報を得るために、本委員会では、多施設から多数の摘出IOLおよび水晶体囊を蒐集し、検討を行ってきた。1997年および1998年の同委員会での摘出IOLの組織病理学的検討の進行は前著で報告した<sup>6,7)</sup>。本稿では、1999年の組織病理学的検討の検索の進行状況について報告する。

### 2. 検討対象

1999年1月1日から1999年12月31日(消印有効)までに、眼内レンズインプラントデータシステム委員会に送付された摘出IOL 94個を検索対象とした。IOL挿入術を受けたアイバンクアイで、角膜移植に使用した残りの眼球2個は、10%ホルマリン固定液中で保存されている。前房IOL、後房IOLのいずれであるか、および摘出IOLの材質の内訳は表1に示した。摘出IOLの2個には水晶体囊が付着していた。摘出IOLの送付施設を表2に挙げた。また、これまでの全集積標本の摘出理由を表3に挙げた。IOLの偏位・脱臼による摘出が最多であった。

表1 摘出IOLの材質の内訳

前房レンズ	6個
後房レンズ	90個
(内訳) ポリメチルメタクリレート製	75個
シリコーン製	7個
アクリル製	6個
アイバンクアイ	2眼

表3 集積標本の摘出理由(1999年3月31日まで)

IOLの偏位、脱臼	90
増殖性硝子体網膜症の硝子体手術時	44
アイバンクアイ	26
角膜内皮障害	25
糖尿病網膜病に対する硝子体手術時	24
眼内炎	21
IOLの度数差	16
外傷に対する手術時	8
硝子体出血に対する硝子体手術時	3
その他、不明	25
合 計	287(個)

表2 標本送付施設(50音順)

青森県立中央病院眼科
あさぎり眼科
川野眼科
関東労災病院眼科
眼科三宅病院
木村眼科内科病院
久留米大学医学部眼科
九州大学医学眼科
神戸海星病院眼科
公立昭和病院眼科
国立名古屋病院眼科
済生会栗橋病院眼科
滋賀医科大学眼科
自治医科大学大宮医療センター眼科
昭和大学医学部眼科
杉田眼科病院
総合上飯田第一病院眼科
多摩老人医療センター眼科
土屋眼科医院
東海眼科医院
東京大学医学部眼科
西眼科病院
日本大学板橋病院眼科
沼津市立病院眼科
福岡大学医学部眼科
堀川病院
町田病院眼科
まなべ眼科クリニック
三菱神戸病院眼科
和歌山県立医科大学眼科

### 3. 対象の保管と検討方法

摘出IOLおよび眼球は、10%ホルマリン固定のうえ、本委員会に送付された。観察は、細胞の性状を詳細に検討するための免疫組織化学的検索と、摘出IOL全体での細胞や非細胞成分の付着状態を俯瞰できるヘマトキシリン-エオジン（HE）染色による光学顕微鏡観察によった。水晶体嚢が付着している標本に関しては、水晶体嚢の組織病理学的検索も行った。

### 4. 摘出IOLの病理学的検討の具体的進行状況

各病理学的検索を実施したIOLの内訳は、HE染色38個、免疫組織化学40個であった（保存中1個）。本委員会で採用している組織病理学的検索方法は前著に記載した<sup>6,7)</sup>。また、神戸大学工学部応用化学教室（主任：本委員会委員 中前勝彦教授）に物理化学的検索の予備調査の目的で前房IOL 4標本および虹彩支持型IOL 1標本を送付した。1999年の組織病理学的検討の主な目的は、1998年度と同様であった（表4）。IOL表面や水晶体嚢の細胞外マトリックス代謝に焦点を当てて、本年度も細胞外マトリックス代謝に関連するサイトカインの局在を中心に検討した。本年度の研究で摘出IOL表面の細胞において細胞外マトリックス代謝に影響を与えるトランスフォーミング成長因子群（transforming growth factor  $\beta$  : TGF  $\beta$ ）<sup>8-13)</sup>、塩基性線維芽細胞成長因子（basic fibroblast growth factor : bFGF）、血小板由来成長因子（platelet-derived growth factor : PDGF）の産生が確認できた（表5に使用1次抗体を示す）<sup>14, 15)</sup>。眼背景疾患とこれら成長因子群の産生細胞の挙動を検討中である。付着細胞数と材質の関係については、HE染色を用いて検討中で、予備的結果としては、シリコンレンズでの細胞付着が他の材質のレンズと比較して有意に少なかった。ただし、シリコンおよびソフトアクリル製IOL標本数が少なく、今後の標本の集積を待ちたい。付着細胞数と期間、背景疾患の関係の検討の結果、術後一定期間を経ると付着細胞数は減少する傾向にあると判断されるが、さらに解析対象を追加して検討する必要がある。

表4 検討項目

- 
- ① 免疫組織化学を中心とした付着細胞の細胞生物学的検討
  - ② 付着細胞数と材質の関係
  - ③ 付着細胞数と挿入期間または背景疾患の関係
  - ④ 水晶体嚢での水晶体上皮細胞を中心とした結合組織代謝の解析

表5 使用1次抗体

---

抗MMPs抗体  
 抗TIMPs抗体  
 抗トランスフォーミング成長因子 $\beta$  1～3抗体  
 抗トランスフォーミング成長因子 $\beta$  受容体 I～III抗体  
 抗塩基性線維芽細胞成長因子抗体  
 抗血小板由来成長因子抗体  
 各種細胞外マトリックス抗体

## 5. 摘出水晶体囊の病理学的検討の具体的進行状況

2個の標本では、IOLに付着していた水晶体囊も組織病理検索の対象としてパラフィン包埋した。委員会発足以前の雑賀、山中らの予備的検索、および昨年度までの本委員会での検索で、後発白内障に陥ったヒト水晶体囊内面に、摘出IOLと同様の細胞外マトリックス成分の沈着や細胞外マトリックスの産生に関係する成長因子（TGF  $\beta$  群）や酵素群（マトリックスメタプロテアーゼ群）の発現を組織病理学的に検出した。本年度は、TGF  $\beta$  のシグナル伝達を司る Smad 蛋白質の役割とその際の細胞の増殖活性、他の成長因子（bFGF、PDGF など）の発現を検討し、和歌山県立医科大学眼科でのマウスおよび家兎で得られた研究結果と比較・検討した（投稿準備中）。また、後発白内障に陥っていない水晶体後囊内面にも水晶体上皮細胞が敷石状に全面に分布している症例を経験し、水晶体上皮細胞が細胞外マトリックス沈着や Elschnig pearls を形成しない場合、後発白内障の発症には至らないと考察した（投稿準備中）。本委員会委員である雑賀らの研究で、角膜上皮細胞で創傷治癒早期に一過性に発現される遺伝子群として、activator protein (AP) - 1 転写因子<sup>16)</sup> やある種の細胞外マトリックス成分（ルミカン型ケラタン硫酸プロテオグリカン）<sup>17)</sup> が報告された。後発白内障形成過程は、水晶体囊の創傷治癒反応なので、角膜上皮細胞と同様の遺伝子群の水晶体上皮細胞での発現の有無の検討を開始した。また、上述の TGF  $\beta$  群も創傷治癒過程で発現パターンを変化させることが報告され<sup>18)</sup>、水晶体囊でも検索が必要である。これらの後発白内障で特異的に発現される遺伝子群の検索は、将来の後発白内障の遺伝子治療<sup>19)</sup> の開発の基礎データになるものと期待される。前報<sup>6, 7)</sup> のごとく、摘出IOLの機械特性の検討は、ほぼ全例の摘出後房IOLを組織病理学的検索に使用する前に実体顕微鏡撮影を行い、写真上での解析を昭和大学医学部眼科教室と和歌山県立医科大学眼科教室で分担して行っているが、同時にこれは囊の収縮の強弱とも関係すると思われる。

## 6. まとめと今後の展望

IOLに対する細胞反応に関して、上述のごとく多くの研究課題が残されている。さらに、IOLの材質の違いによる細胞・組織の反応の差異に関して信頼性のある結果を得るためには、PMMA以外の材質の摘出IOLのさらなる集積が必要である。一方、同一材質によるIOLでも、摘出までの期間、摘出の原因となった基礎疾患（糖尿病網膜症や眼内感染など）や手術方法、手術侵襲の大小により、その生体反応が左右される可能性があり、詳細な検討が必要である。

生体適合性の評価には、生体材料に接する周辺組織（ここでは水晶体囊）の組織病理学的検索は必須であると考えられ、上述のごとく水晶体囊も組織病理学的に解析した。これはIOL手術の合併症である後発白内障の発症機序の研究となる。IOLに水晶体囊が付着した状態で摘出された場合、水晶体囊を含めて、10%ホルマリン固定のうえ、本委員会に提供していただけるよう各施設の関係者をお願いしたい。

前房IOLを試験的に物理化学的検討（神戸大学応用化学教室：本委員会委員 中前勝彦教授）に使用している。前房IOLでの検討結果を解析したうえで、後房IOLの検討を開始する予定である。摘出標本の固定に関する問題点は前著に記載した<sup>6, 7)</sup>。本委員会活動に対する日本眼内レンズ屈折手術学会会員各位のみ

ならず広く多施設の眼科医各位のご理解・ご協力をお願いする次第である。

**【摘出 IOL 送付方法】**

IOLを摘出した際、同委員会への提供をご希望されます場合は、下記にご連絡いただけるよう、よろしくお願い申し上げます。その際、具体的な標本送付方法も含めてお知らせしたうえで、固定液入りの標本送付用チューブをご提供申し上げます。

連絡先：澤 充 教授 日本大学医学部眼科  
〒173-0032 東京都板橋区大谷口上町 30-1  
TEL : 03-3972-8111、FAX : 03-3554-0479

謝 辞：標本をご送付いただいた各施設の関係者各位に謝意を表する。大西克尚教授（和歌山県立医科大学眼科学教室）および大島章教授（同第1病理学教室）の本委員会活動の組織病理学的検索へのご助言、ご協力、および、後発白内障発症での TGF  $\beta$  の役割に関する John W. McAvoy 教授（Department of Clinical Ophthalmology, The University of Sydney, Australia）のご助言に謝意を表する。標本解析業務にご協力いただいた宮本武医師（和歌山県立医科大学眼科学教室）に感謝する。

お詫びと訂正：1998年度本委員会報告論文（IOL & RS 13：106-110, 1999）の摘出眼内レンズ提供施設を示す表2で、総合上飯田第一病院眼科が掲載されていませんでした。訂正し、お詫び申し上げます。

#### ■文 献

- 1) 山中昭夫、三宅謙作、中前勝彦、ほか：眼内レンズインプラントデータシステム委員会の概要と活動報告。IOL & RS, 11：281-284, 1997.
- 2) Saika S, Yamanaka A, Tanaka S, et al：Extracellular matrix on intraocular lenses. *Exp Eye Res*, 61：713-721, 1995.
- 3) Saika S, Miyamoto T, Yamanaka A, et al：Immunohistochemical evaluation of cellular deposits on posterior chamber intraocular lenses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 236：758-765, 1998.
- 4) Saika S, Kawashima Y, Miyamoto T, et al：Prolyl 4-hydroxylase subunits,  $\alpha$ -smooth muscle actin and extracellular matrix components on human lens capsules with lens implants. *Exp Eye Res*, 66：283-294, 1998.
- 5) 西 起史、西 佳代、阪西弘太郎、山田義治：Acrysof<sup>R</sup>眼内レンズの後発白内障抑制効果—直角光学部エッジによる水晶体嚢の不連続性屈曲の形成。眼科手術, 11：63-68, 1998.
- 6) 山中昭夫、三宅謙作、中前勝彦、ほか：眼内レンズインプラントデータシステム委員会の概要と活動報告（第2報）—摘出眼内レンズの組織病理学的検討の活動報告（1997年度）。IOL & RS, 12：111-115, 1998.
- 7) 山中昭夫、三宅謙作、中前勝彦、ほか：眼内レンズインプラントデータシステム委員会の概要と活動報告（第3報）—摘出眼内レンズの組織病理学的検討の活動報告（1998年度）。IOL & RS, 13：106-110, 1999.
- 8) Border WA, Rouslahti E：Transforming growth factor- $\beta$  in disease；the dark side of tissue repair. *J Clin Invest*, 90：1-7, 1992.
- 9) Border WA, Noble NA：Transforming growth factor  $\beta$  in tissue fibrosis. *N Eng J Med*, 331：1286-1291, 1994.
- 10) Moses HL, Serra R：Regulation of differentiation by TGF- $\beta$ . *Curr Opin Genet Dev*, 6：581-586, 1996.
- 11) Massague J：TGF- $\beta$  signal transduction. *Ann Rev Biochem*, 67：753-791, 1998.
- 12) Saika S, Yamanaka O, Kawashima Y, et al：OPC-15161 suppresses the proliferation of Tenon's capsule fibroblasts and the production of type I collagen and fibronectin stimulated by TGF- $\beta$  1 in vitro. *Curr Eye Res*, 17：933-940, 1998.
- 13) Piek E, Heldin C-H, ten Dijke P：Specificity, diversity, and regulation in TGF- $\beta$  superfamily signaling. *FASEB J*, 13：2105-2124, 1999.
- 14) Saika S, Miyamoto T, Kawashima Y, et al：Immunolocaliation of TGF- $\beta$  1, - $\beta$  2 and - $\beta$  3, and TGF- $\beta$  receptors in human lens capsules with lens implants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 238：283-294, 2000.
- 15) Saika S, Miyamoto T, Okada Y, et al：Cellular and matrix deposits on intraocular lenses show positivity for TGF- $\beta$  isoform proteins. *J Cataract Refract Surg*, 26：709-715, 2000.
- 16) Okada Y, Saika S, Hashizume N, et al：Expression of fos family and jun family proto-oncogenes during corneal epithelial wound healing. *Curr Eye Res*, 15：824-832, 1996.
- 17) Saika S, Shiraishi A, et al：Role of lumican in the corneal epithelium during wound healing. *J Biol Chem*, 275：2607-2612, 2000.
- 18) Frank S, Madlener M, Werner S：Transforming growth factors  $\beta$  1,  $\beta$  2, and  $\beta$  3 and their receptors are differentially regulated during normal and impaired wound healing. *J Biol Chem*, 271：10188-10193, 1996.

- 19) Qi Z, Atsuchi N, Ooshima A, et al : Blockade of type  $\beta$  transforming growth factor signaling prevents liver fibrosis and dysfunction in the rat. Proc Natl Acad Sci USA, 96 : 2345-2349, 1999.

---

**Epitome and Operation Report of Committee for Intraocular Lens Implant Data System  
The Fourth Report : Histopathological Studies(1999)**

Akio Yamanaka\*, Kensaku Miyake\*, Katsuhiko Nakamae\*, Makoto Tamai\*, Makoto Inatomi\*,  
Misato Yamamoto\*, Mitsuru Sawa\*, Tatsuro Ishibashi\*, Tetsuro Ohshika\*, Syuichiro Eguchi\*,  
Shizuya Saika\*

\*Committee for Intraocular Lens Implant Data System

**Summary**

The Intraocular Lens (IOL) Implant Data System Committee was founded by the Japanese Society for Cataract and Refractive Surgery in Oct., 1996, to evaluate current IOLs and to accumulate clinical, histopathological and physicochemical data on explanted IOLs in order to develop IOLs with greater biocompatibility. This paper summarizes the results of histopathological study of explanted IOLs accumulated in 1999. The goal of research this year were same as the in 1998 ; to examine the differences in cellular reactions among IOL materials and extracellular matrix metabolism of the cells adhering to IOLs.

**〈Key Words〉**

intraocular lens, explanr, histopathology, data system

---

〈別冊請求先〉 雑賀司珠也 〒641-0012 和歌山市紀三井寺 811-1 和歌山県立医科大学眼科

本調査は、一部、厚生労働省高度先端医療研究推進事業に係る補助金によった。

〈日本人工臓器学会会誌〉

人工臓器 第30巻  
別冊

平成13年6月30日発行

編集 人工臓器学会レジストリー委員会  
発行 日本人工臓器学会  
〒113-8622 東京都文京区本駒込5-16-9  
日本学会事務センター内  
TEL(03)5814-5801 FAX(03)5814-5820