

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04993

研究課題名(和文) 病的近視による眼球変形機序の四次元時空的解明と分子標的治療の確立

研究課題名(英文) Pathogenesis and new treatment for eye deformity due to pathologic myopia

研究代表者

大野 京子(OHNO-MATSUI, Kyoko)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30262174

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：病的近視眼では、視神経や黄斑部網膜を含む眼球後極部の変形により視覚障害が生じるが、眼球変形のメカニズムは不明であった。本研究では、高度の眼軸延長と強膜菲薄化の両方を再現する新規実験近視動物モデルとして、視覚刺激遮断によるラット近視モデルを確立した。ラット近視眼において、強膜菲薄化と近視進行を抑制するために、ヒト由来の線維芽細胞をラット強膜に沿って移植したところ、移植細胞が強膜に沿って遊走し、in situで新たなコラーゲンを産生して強膜を肥厚化し、近視を抑制することに成功した。自分自身の線維芽細胞を用いる自家移植による眼球変形の新しい治療になるものである。

研究成果の概要(英文)：In the eyes with pathologic myopia, the deformity of posterior segment of the globe mechanically damages the retina and the optic nerve. In the present study, we have established novel models of experimental myopia by visual deprivation in rats. To prevent the scleral thinning and myopia progression, human skin-derived fibroblasts were transplanted along the outer surface of rat sclera before inducing myopia. In 1 week, the transplanted cells produced collagen in situ, and the recipient sclera had an increased thickness. In transplanted animals, the degree of induced myopia was less. The results showed that autologous fibroblast transplantation can be a novel, less-invasive therapy to prevent eye deformity in pathologic myopia.

研究分野：眼科学

キーワード：眼細胞生物学

1. 研究開始当初の背景

病的近視は我が国の主要な失明原因であり、近視人口の急増に伴い、今後益々重要な問題になると危惧される。現在の治療は、一部の黄斑部病変に対する治療のみであり、視機能障害の完全回復は難しく、また他の合併病変については、進行を止めることもできていない。従って、病的近視による失明を防ぐためには、合併病変を起こす前に病的近視自体を治療する必要がある。

病的近視の病態は、(1)主に青年期までに生じる眼軸延長と、(2)壮年期以降に生じる眼球変形に代表される。このうち、眼軸延長は、軽度および中等度近視にも共通して見られる近視の普遍的現象であるが、眼球変形は病的近視のみにみられる特徴である。申請者らは、3D MRI を用いて世界で初めて生体での眼球形状解析に成功し (Ophthalmology 2010)、病的近視における眼球変形パターンを明らかにするとともに、眼球変形により直接的に網膜や視神経が障害されることを示した。

申請者らの高深達光干渉断層計を用いた研究 (IOVS 2011) および病理組織学的研究から、眼球変形は強膜の顕著な菲薄化により起こると考えられる。しかしこれまで、病的近視における強膜菲薄化のメカニズムは解明されていない。その理由として、強膜菲薄化と眼軸延長とを同時に再現できる実験近視モデルがないこと、眼球変形を伴う病的近視に限定した遺伝子解析が施行されていないことなどがあげられる。強度近視の原因遺伝子は、申請者らを含め、これまで多くのグループから報告されているが、屈折度や眼軸長で定義されているため、眼球変形を伴うような病的近視は母集団のごく一部に過ぎない。また、現在主に用いられている実験近視モデル動物はヒヨコであるが、強膜に軟骨組織があり、強膜構造がヒトと全く異なる。さらに最近報告されたマウス実験近視モデル (IOVS 2010) は、夜行性で黄斑がなく、そのため、作成できる近視度が低い。以上から、眼球変形のメカニズムを解明するためには、強膜構造がヒトと同じであり、かつ高度の眼軸延長を再現できる動物モデルを確立する必要がある。そのモデルを用いて眼球変形の分子メカニズムを解明するとともに、眼球変形を呈する病的近視患者で当該メカニズムを検証する必要がある。これらの研究を通して得られる成果は、病的近視における眼球変形を予防する新たな分子標的治療の確立に直結すると期待される。

しかしながら、現在すでに強膜が菲薄化し、失明の危機にある患者を救うためには、上記と並行して、菲薄化した強膜を再建、硬化する治療を早急に確立する必要がある。強膜は角膜と同じタイプ I コラーゲンから構成されており、円錐角膜の治療として臨床応用されているコラーゲン光架橋が応用できる可能性がある。さらに、軟骨組織など間葉系組織の再生医療に用いられ近年注目されている

間葉系幹細胞 (MSC) (Development 2014) を用いて強膜組織を再建し、ヒト患者への早期の臨床応用を目指す。

2. 研究の目的

病的近視は我が国の主要な失明原因であるが、現在の治療では視覚改善効果も限られており、失明を防ぐためには、合併病変を起こす前に病的近視自体を治療、是正する必要がある。病的近視の病態は、眼軸延長と後部ぶどう腫に代表される眼球変形である。前者は近視の普遍的特徴であるが、眼球変形は病的近視のみに見られる特異的病態である。そこで本研究では、眼球変形の原因となる強膜菲薄化に着目し、強膜菲薄化の予防と進行抑制の治療を確立する。そのためには、網膜内シグナルの異常から強膜菲薄化に至る分子機構を四次元時空的に解明し、新たな分子標的治療を確立するとともに、間葉系幹細胞を用いた強膜再建およびコラーゲン光架橋による強膜硬化を検討する。以上の成果は、病的近視による失明を起こす前にその原因である眼球変形を是正する、根本治療になると期待される。

3. 研究の方法

(1) 高度の眼軸延長と強膜菲薄化の両方を再現する新規実験近視動物モデルの確立；高い視覚依存性と線維性強膜を併せ持つスナネズミとマーモセット、視覚刺激遮断を模した網膜内シグナルの人為的制御によるマウスモデルを用い、ヒト病的近視の病態を再現するモデルを確立する。

(2) 強膜菲薄化に至る分子メカニズムの解明；近視誘導後に、神経網膜から強膜に至るまで各組織の遺伝子発現プロファイルを時間的、空間的に解明し、強膜菲薄化に至る分子機構を解明する。

(3) 強膜菲薄化を是正するための間葉系幹細胞 (MSC) を用いた強膜再建、コラーゲン光架橋による強膜補強；強膜再建および光架橋の有効性、安全性を実験近視モデルを用いた *in vivo* で検討するとともに、病的近視患者に対する臨床応用に向けての体制を確立する。

4. 研究成果

病的近視眼では、視神経や黄斑部網膜を含む眼球後極部の変形により視覚障害が生じるが、眼球変形のメカニズムは不明であった。本研究では、高度の眼軸延長と強膜菲薄化の両方を再現する新規実験近視動物モデルとして、視覚刺激遮断によるラット近視モデルを確立した。より汎用性の高いラットにおいて、高率かつ高い信頼性で眼軸延長を伴う実験近視を誘導することができた。ラット近視眼ではコントロール眼に比較し、強膜コラーゲン線維の狭細化がみられ、ヒト病的近視眼の病理組織所見と類似していた。

ラット近視眼において、強膜菲薄化と近視進

行を抑制するために、ヒト由来の線維芽細胞を培養し、ラット強膜に沿って移植したところ、移植細胞が強膜に沿って遊走し、in situ で新たなコラーゲンを産生していた。ヒト特異的コラーゲンを認識する抗体を使用することにより、レシピエントのコラーゲンと明確に区別して移植細胞由来のコラーゲンを認識することが可能であった。移植後 2 週間では移植細胞は免疫抑制下においても消失していたが、産生されたコラーゲンは局所に残存して強膜を肥厚化していた。屈折度数、眼軸長の両方において、実験的に誘導された近視を抑制することに成功した。自分自身の線維芽細胞を用いる自家移植による眼球変形の新しい治療になるものと期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 69 件)

Hosoda Y, Yoshikawa M, Miyake M, Tabara Y, Shimada N, Wanting Z, Oishi A, Nakanishi H, Hata M, Akagi T, Ooto S, Nagaoka N, Fang Y, Ohno-Matsui K, Cheng CU, Saw CM, Yamada R, Matsuda F, Tsujikawa A, Yamashiro K. CCDC102B confers risk of low vision and blindness in high myopia. *Nature Communications*. 9(1):1782, 2018. 査読あり DOI: 10.1038/s41467-018-03649-3
Shinohara K, Tanaka N, Jonas JB, Shimada N, Moriyama M, Yoshida T, Ohno-Matsui K. Ultrawide-Field OCT to Investigate Relationships between Myopic Macular Retinoschisis and Posterior Staphyloma. *Ophthalmology*. , 2018 (in press) 査読あり DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.03.053
Ohno-Matsui K, Ikuno Y, Lai TYY, Gemmy Cheung CM. Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res*. 63:92-106, 2018. 査読あり DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.005
Fang Y, Yokoi T, Nagaoka N, Shinohara K, Onishi Y, Ishida T, Yoshida T, Xu X, Jonas JB, Ohno-Matsui K. Progression of myopic maculopathy during 18-year follow-up. *Ophthalmology*. 125(6):863-877, 2018 査読あり doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.005
Ohno-Matsui K. Pathologic myopia. *Annals of Eyes Science*. 3: 8, 2018 査読あり
<http://aes.amegroups.com/article/vi>

ew/3983

Jonas JB, Nagaoka N, Fang YX, Weber P, Ohno-Matsui K. Intraocular pressure and glaucomatous optic neuropathy in high myopia. *IOVS*. 58(13):5897-5906, 2017 査読あり DOI:

10.1167/iovs.17-21942

Ishida T, Morohoshi K, Takeuchi Y, Soma R, Uchida M, Ohno-Matsui K.

Swept-source optical coherence tomographic findings in eyes with metastatic choroidal tumor. *Am J Ophthalmol*. 8:44-47, 2017 査読あり DOI: 10.1016/j.ajoc.2017.10.005

Ohno-Matsui K, Fang Y, Uramoto K, Shinohara K, Yokoi T, Ishida T, Jonas JB. Peri-dome choroidal deepening in highly myopic eyes with dome-shaped maculas. *Am J Ophthalmol*. 183:134-140, 2017. 査読あり DOI:

10.1016/j.ajo.2017.09.009

Jonas JB, Weber P, Nagaoka N, Ohno-Matsui K. Temporal vascular arcade width and angle in high axial myopia. *Retina*. 2017. (in press) 査読あり DOI:

10.1097/IAE.0000000000001786

Ishida T, Yoshida T, Shinohara K, Cao K, Nakahama KI, Morita I, Ohno-Matsui K. Potential role of sirtuin 1 in Müller glial cells in mice choroidal neovascularization. *PLoS One*.

12(9):e0183775, 2017 査読あり DOI:

10.1371/journal.pone.0183775

Shinohara K, Shimada N, Moriyama M, Yoshida T, Jonas JB, Yoshimura N, Ohno-Matsui K. Posterior staphylomas in pathologic myopia imaged by wide-field optical coherence tomography. *IOVS*. 58(9):3750-3758, 2017. 査読あり DOI:

10.1167/iovs.17-22319

Ohno-Matsui K, Fang Y, Morohoshi K, Jonas JB. Optical coherence tomographic imaging of posterior episclera and tenon's capsule. *IOVS*. 58(9):3389-3394, 2017. 査読あり DOI: 10.1167/iovs.16-21394

Shinohara K, Yoshida T, Liu H, Ichinose S, Ishida T, Nakahama K, Nagaoka N, Moriyama M, Morita I, Ohno-Matsui K. Establishment of novel therapy to reduce progression of myopia in rats with experimental myopia by fibroblast transplantation on sclera. *J Tissue Eng Regen Med*. 12(1):e451-e461, 2017 査読あり DOI: 10.1002/term.2275

Fang Y, Jonas JB, Yokoi T, Cao K, Shinohara K, Ohno-Matsui K. Macular

bruch's membrane defect and dome-shaped macula in high myopia. PLoS One. 12(6):e0178998, 2017 査読あり DOI: 10.1371/journal.pone.0178998
Ohno-Matsui K. What is the fundamental nature of pathologic myopia?. Retina. 37(6):1043-1048, 2017 査読あり DOI: 10.1097/IAE.0000000000001348
Jonas JB, Weber P, Nagaoka N, Ohno-Matsui K. Glaucoma in high myopia and parapapillary delta zone. PLoS One. 12(4):e0175120, 2017 査読あり DOI: 10.1371/journal.pone.0175120
Ohno-Matsui K, Alkabetz M, Salinas C, Mateo C, Moriyama M, Cao K, Yoshida T. Features of posterior staphylomas analyzed in wide-field fundus images in patients with unilateral and bilateral pathologic myopia. Retina. 37(3):477-486, 2017 査読あり DOI: 10.1097/IAE.0000000000001327
Yokoi T, Zhu D, Bi HS, Jonas JB, Jonas RA, Nagaoka N, Moriyama M, Yoshida T, Ohno-Matsui K. Parapapillary diffuse choroidal atrophy in children is associated with extreme thinning of parapapillary choroid. IOVS. 58(2):901-906, 2017 査読あり DOI: 10.1167/iovs.16-20652
Jonas JB, Ohno-Matsui K, Panda-Jonas S. Optic nerve head histopathology in high axial myopia. J Glaucoma. 26(2):187-193, 2017 査読あり DOI: 10.1097/IJG.0000000000000574
Yokoi T, Jonas JB, Shimada N, Nagaoka N, Moriyama M, Yoshida T, Ohno-Matsui K. Peripapillary diffuse chorioretinal atrophy in children as a sign of eventual pathologic myopia in adults. Ophthalmology. 123(8):1783-1787, 2016 査読あり DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.04.029

[学会発表](計 192 件)

Ohno-Matsui K. Imaging of pathologic myopia. RetinaChina2018. 2018.3.30, Qingdao, China
Ohno-Matsui K. The origin of myopic CNV. The 2nd annual International Swept Source OCT and Angiography Conference. 2018.2.16, Paris, France
Ohno-Matsui K, Shinohara K. Wide-Field OCT for Pathologic Myopia. 2018APAO. 2018.2.9, Hongkong, China
Ohno-Matsui K. State-of-the art imaging of pathologic myopia. The 2nd Taiwan - Japan Vitreoretinal Joint Meeting. 2017.12.3、東京都千代田区(国

際フォーラム)

Ohno-Matsui K, Cheung G, Lai T, Hirakata A. The cutting edge of pathologic myopia. AAO(American Academy of Ophthalmology)2017. 2017.11.13, Neworleans, USA
Yokoi T, Yoshida T, Shinohara K, Nagaoka N, Ohno-Matsui K. Long-term change of optic disc appearance in children with pathologic myopia and its impact on visual field. AAO(American Academy of Ophthalmology)2017. 2017.11.12, Neworleans, USA
Ohno-Matsui K. Strange pattern of choroidal thickening; It was not just VKH... The retina society meeting2017. 2017.10.5, Boston, USA
Fang Y, Yokoi T, Nagaoka N, Shinohara K, Onishi Y, Ishida T, Yoshida T, XU X, Cao K, Jonas JB, Ohno-Matsui K. Progression of maculopathy due to pathologic myopic: long-term study of more than 10 years. International myopia conference 2017. 2017.9.14-17, Birmingham, England
Ohno-Matsui K. Staphyloma and dome-shaped maculopathy. 17th Euretina congress. 2017.9.9, Barcelona, Spain
Ohno-Matsui K. What is the origin of myopic CNV?. MacULART 2017. 2017.7.5, Paris, France
Ohno-Matsui K. Being too thin is not always a bad thing for choroid. 40th Annual Macula Society Meeting. 2017.6.7, Singapore
Ohno-Matsui K. The impact of pathologic myopia on visual impairment in asia and beyond. 2017APAO. 2017.3.4. Singapore(Suntec Singapore)
Ohno-Matsui K. Peripapillary diffuse atrophy is an indicator in children for eventual pathologic myopia in adults. 2016 Autumn Meeting of Ophthalmological Society of Taiwan. 2016.11.13. Kaohsiung,Taiwan(Chung Gung Memorial Hospital)
Ohno-Matsui K, Cheung G, Lai T, Hirakata A. Diagnosis and Management of Complications due to Pathologic Myopia. AAO(American Academy of Ophthalmology)2016. 2016.10.17. Chicago,USA(McCormick Place)
Ohno-Matsui K. Imaging of Pathologic Myopia. 3rd International conference on Pathologic Myopia. 2016.10.1、東京都千代田区(ホテルニューオータニ)
Ohno-Matsui K. Imaging of optic nerve

in highly myopic eyes. XXII International society for Eye Research Biennial Meeting (ISER). 2016.9.27. 東京都新宿区 (京王プラザホテル)
Ohno-Matsui K, Alkabetz M, Mateo C, Moriyama M. Features of posterior staphylomas analyzed by wide-field fundus imaging and 3DMRI in patients with pathologic myopia. XXXth Meeting of the Club Jules Gonin. 2016.7.7. Bordeaux, France
Ohno-Matsui K. Imaging of pathologic myopia. Samsung Medical Center Retina Symposium. 2016.6.25. Seoul, Korea. (Sungkyunkwan University Hospital)
Yoshida T, Ishida T, Kejia C, Shinohara K, Hongding L, Ohno-Matsui K. The correlation between sirt1 and muller cells in the development of CNV. ARVO 2016. 2016.5.4. Seattle, USA.
Ohno-Matsui K. High myopia and myopia control forum. International Retinal Forum / Annual Meeting of Chinese Ocular Fundus Diseases Society, 2016.4.14. Xiamen, China.

〔図書〕(計2件)

Ohno-Matsui K et al. Lippincott Williams & Wilkins, Fundus Autofluorescence. 2015, P.247-251
Ohno-Matsui K et al. Springer, Myopia and Glaucoma. 2015, P75-87

〔産業財産権〕

取得状況 (計2件)

名称：発明の名称：眼底画像解析装置、眼底画像解析方法及びプログラム

発明者：森田 育男、大野 京子、森山 無
価、茂出木 敏雄、近藤 純一、高橋 洋

権利者：同上

種類：特許

番号：第 6038438 号

取得年月日：2016/11/11

国内外の別：国内

名称：発明の名称：眼科疾患の画像解析装置、眼科疾患の画像解析方法及び眼科疾患の画像解析プログラム

発明者：森田 育男、大野 京子、森山 無
価、茂出木 敏雄、近藤 純一、高橋 洋

権利者：同上

種類：特許

番号：第 5935146 号

取得年月日：2016/05/20

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大野 京子 (OHNO-MATSUI, Kyoko)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・教授

研究者番号：30262174

(2) 研究分担者

森田 育男 (MORITA, Ikuo)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・教授

研究者番号：60100129

吉田 武史 (YOSHIDA, Takeshi)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・講師

研究者番号：30451941

諸星 計 (MOROHOSHI, Kei)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・助教

研究者番号：30451941