

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05486

研究課題名(和文) 緑内障視神経症の病態を断ち切る画期的な手術手技の確立

研究課題名(英文) The new surgery for the treatment of glaucoma optic neuropathy

研究代表者

稲谷 大 (INATANI, Masaru)

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号：40335245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：新たに登場した緑内障手術の眼圧下降の効果及び限界を臨床研究で評価するとともに、新規緑内障手術の手技を確立する動物実験をおこなった。臨床研究に関して、ミニチューブを用いた濾過手術では術後合併症を有意に減らせる効果が得られた。ロングチューブを用いた濾過手術では従来のトラベクトミーが効きにくい症例でも眼圧下降が得られた。ロングチューブの重篤な合併症である角膜内皮細胞減少のリスク因子と術後眼圧をより低くするための予後因子を明らかにすることができた。動物実験では、新規デバイスを用いた濾過手術を施行し、重篤な有害事象がなく有意な眼圧下降が得られることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の緑内障濾過手術であるトラベクトミーの問題点に対する改善策として、新たに登場した濾過手術であるミニチューブ及びロングチューブを用いた濾過手術の有効性と適応を明らかにすることができた。さらに、基礎研究と動物実験のデータから、眼圧が正常であるにもかかわらず、緑内障の進行する正常眼圧緑内障の視神経障害を抑制するために、新たに考案したデバイスを用いた濾過手術の術式の有効性を明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the effect and limitation of intraocular pressure-lowering of the new glaucoma surgeries in clinical studies, and conducted animal experiments to establish the technique of completely new glaucoma surgery. In clinical studies, filtration surgery using a short tube significantly reduces the frequency of postoperative complications. The filtration operation using the long tube exhibits the intraocular pressure reduction even in the case in which conventional trabeculectomy was not effective. The risk factors for corneal endothelial cell loss, which is a serious complication of the long tube, and the prognostic factors for postoperative intraocular pressure-lowering were identified. In animal studies, it was shown that filtration surgery with a novel device resulted in significant intraocular pressure reduction without serious adverse events.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

緑内障は、網膜神経節細胞の軸索である視神経がダメージを受け、神経細胞生存に必要な物質をやりとりする軸索輸送が停止することで、網膜神経節細胞が細胞死を起こすため、視機能障害が進行し、最終的には失明に至る日本人の失明原因トップに位置する難治性眼疾患である。眼圧が高いほど、視神経障害を生じやすく、眼圧をより低く下げる治療が行われている。しかし、眼圧が正常であるにもかかわらず、緑内障の進行する正常眼圧緑内障が非常に多く、正常眼圧緑内障患者には、脳脊髄液圧が低い症例が多いことがわかり、眼圧と脳脊髄液圧との圧較差が視神経障害を進行させるリスク因子である可能性が高い。この圧較差があるために、従来の緑内障手術では眼圧下降を得られても、視神経障害の進行を止められない原因である可能性がある。

2. 研究の目的

新たに臨床に登場した緑内障濾過手術の有効性を評価するとともに、その合併症の頻度と眼圧下降の限界を臨床研究で評価した。さらに、有効な眼圧下降を期待できる新規の緑内障手術の手法の確立を目指した研究を基礎研究実験と動物実験でおこなった。

3. 研究の方法

(1) 動物実験等の実施に関する基本指針に従い、申請し許可された動物実験計画書に基づいて、カニクイザルを用いた実験をおこなった。カニクイザルの眼を用いて、新たに作成した濾過手術デバイスを留置して、術前および術後12ヶ月までの眼圧を測定した。対側眼はシャム手術をおこない、評価眼との眼圧を比較した。視神経乳頭周囲の神経線維層厚を光干渉断層計で定量評価した。

(2) 逆行性の軸索輸送が網膜神経節細胞の生存に不可欠であるのかを検証するため、ラット網膜神経節細胞を培養し、軸索内に存在するライソソームを蛍光標識するライソトラッカーを添加して、蛍光標識されたライソソームの軸索輸送を蛍光顕微鏡を用いてタイムラプスイメージングをおこなった。さらにコルヒチンを添加することで軸索障害を加え、ライソソームの動態変化とその動態変化後に細胞死が引き起こされているのかを解析した。

(3) 新しい濾過手術の術後成績と安全性に関する臨床研究を実施した。第一に、ミニチューブを用いた濾過手術と従来のトラベクトミーを比較する前向き臨床試験をおこない、その眼圧下降の比較と合併症の頻度に関する比較をおこなった。第二に、ロングチューブを用いた濾過手術の術後予後因子と合併症に関するリスク因子を解析する前向き臨床研究と横断的研究をおこなった。

4. 研究成果

(1) カニクイザル10匹に新規緑内障濾過手術をおこなった。デバイスに最適な材質とデバイスの最適な内径、長さ、形状を決定することができた。術後眼圧を測定したところ、有意に眼圧を下降させることができた。シャム手術をおこなった対側眼の眼圧値をコントロールとして比較したところ、術眼の眼圧は有意に下降していた。光干渉断層計を用いて、視神経乳頭の形状を解析したところ、神経線維層厚の変化は、術眼の方が抑制効果がみられた。また、組織学的研究として、眼球を摘出して、パラフィン切片を作成したところ、シャント部分が有効に機能していることが確認できた。10例の主な有害事象として、硝子体出血を認めたが、自然軽快した。術後感染、角膜混濁、前房内炎症、水晶体混濁、網膜剥離、黄斑浮腫、乳頭浮腫、視神経萎縮などの眼合併症を認めなかった。

(2) 網膜神経節細胞の軸索輸送をライソトラッカーを用いて動画撮影することに成功した。ライソソームのほとんどが軸索内で逆行性に輸送されていることが確認できた。実験的に軸索障害を加えると、ライソソームの輸送が停止し、その後、網膜神経節細胞の細胞死が生じることが示された。

(3) ミニチューブを用いた濾過手術とトラベクトミーを前向きに比較した臨床研究において、両群間の眼圧下降に有意な差を認めなかった。しかし、術後合併症に関しては、術後早期の合併症である前房出血はミニチューブの方が有意に少なく、術後のフレア値の上昇も有意に抑えられた。術後長期の合併症である白内障の進行も、ミニチューブの方が有意に少ないことが示された。ロングチューブを用いた濾過手術の前向き臨床研究において、従来のトラベクトミーと比べて、難治性の緑内障症例に手術を施行することができた。角膜内皮細胞の減少率は、チューブの挿入部位から減少することが示された。またチューブの角膜への挿入角度が角膜内皮細胞減少リスクの因子であることが明らかになった。チューブを硝子体腔に挿入することで角膜内

皮細胞の減少が有意に抑えられることがわかった。ロングチューブによって作成された濾過胞をMRIで三次元画像を構築したところ、2層構造の濾過胞が形成されていると、術後眼圧が低くコントロールできることがわかった。2層構造の濾過胞形成を促進する因子として、過去の手術回数がより少ないことが有意に関連していることがわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Phan S, Satoh S, Yoda Y, Kashiwagi K, Oshika T; Japan Ocular Imaging Registry Research Group (Inatani M).	4. 巻 63
2. 論文標題 Evaluation of deep convolutional neural networks for glaucoma detection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 276-283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-019-00659-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwasaki K, Takamura Y, Arimura S, Tsuji T, Matsumura T, Gozawa M, Inatani M.	4. 巻 1
2. 論文標題 Prospective Cohort Study on Refractive Changes after Trabeculectomy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 4731653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/4731653.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki Y, Sugisaki K, Araie M, Murata H, Kanamori A, Inoue T, Ishikawa S, Yoshikawa K, Maeda H, Yamada Y, Negi A, Inatani M, Tanihara H, Okinami S, Mizuki K, Mishima K, Uchida K, Matsumoto S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Relationship between Vision-Related Quality of Life and Central 10° of the Binocular Integrated Visual Field in Advanced Glaucoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 14990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50677-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Arimura S, Iwasaki K, Gozawa M, Takamura Y, Inatani M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Trabeculectomy followed by phacoemulsification versus trabeculectomy alone: The Collaborative Bleb-Related Infection Incidence and Treatment Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0223439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0223439.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyake S, Takihara Y, Yokota S, Takamura Y, Inatani M	4. 巻 43
2. 論文標題 Effect of microtubule disruption on dynamics of acidic organelles in the axons of primary cultured retinal ganglion cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Eye Research	6. 最初と最後の頁 77-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02713683.2017.1370117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi W, Onishi A, Tu HY, Takihara Y, Matsumura M, Tsujimoto K, Inatani M, Nakazawa T, Takahashi M	4. 巻 59
2. 論文標題 Culture Systems of Dissociated Mouse and Human Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Ganglion Cells Purified by Two-Step Immunopanning.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology and Visual Science	6. 最初と最後の頁 776-787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-22406	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takamura Y, Shimura M, Katome T, Someya H, Sugimoto M, Hirano T, Sakamoto T, Gozawa M, Matsumura T, Inatani M; writing committee of Japan-Clinical Retina Research Team (J-CREST)	4. 巻 102
2. 論文標題 Effect of intravitreal triamcinolone acetonide injection at the end of vitrectomy for vitreous haemorrhage related to proliferative diabetic retinopathy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1351-1357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bjophthalmol-2017-311377	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwasaki K, Arimura S, Takihara Y, Takamura Y, Inatani M	4. 巻 13
2. 論文標題 Prospective cohort study of corneal endothelial cell loss after Baerveldt glaucoma implantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0201342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0201342.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Arimura Shogo, Miyake Seiji, Iwasaki Kentaro, Gozawa Makoto, Matsumura Takehiro, Takamura Yoshihiro, Inatani Masaru	4. 巻 8
2. 論文標題 Randomised Clinical Trial for Postoperative Complications after Ex-PRESS Implantation versus Trabeculectomy with 2-Year Follow-Up	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34627-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gozawa M, Takamura Y, Miyake S, Iwasaki K, Arimura S, Takihara Y, Inatani M	4. 巻 95
2. 論文標題 Comparison of subconjunctival scarring after microincision vitrectomy surgery using 20-, 23-, 25-, and 27-gauge systems in rabbits.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 e602-e609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aos.13459	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokota S, Takihara Y, Takamura Y, Inatani M	4. 巻 17
2. 論文標題 Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, Anterior Lamina Cribrosa Depth, and Lamina Cribrosa Thickness in Neovascular Glaucoma Secondary to Proliferative Diabetic Retinopathy: a cross-sectional study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-017-0456-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takamura Y, Arimura S, Miyake S, Matsumura T, Gozawa M, Iwasaki K, Inatani M	4. 巻 1
2. 論文標題 Panretinal photocoagulation using short-pulse laser induces less inflammation and macular thickening in patients with diabetic retinopathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 8530261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/8530261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwasaki K, Kanamoto M, Takihara Y, Arimura S, Takamura Y, Kimura H, Inatani M	4. 巻 7
2. 論文標題 Evaluation of bleb fluid after Baerveldt glaucoma implantation using magnetic resonance imaging.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-11054-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gozawa M, Takamura Y, Miyake S, Matsumura T, Morioka M, Yamada Y, Inatani M	4. 巻 58
2. 論文標題 Photocoagulation of the Retinal Nonperfusion Area Prevents the Expression of the Vascular Endothelial Growth Factor in an Animal Model.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology and Visual Science	6. 最初と最後の頁 5946-5953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-22739	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arimura S, Takihara Y, Miyake S, Iwasaki K, Gozawa M, Matsumura T, Tomomatsu T, Takamura Y, Inatani M.	4. 巻 6
2. 論文標題 Randomized Clinical Trial for Early Postoperative Complications of Ex-PRESS Implantation versus Trabeculectomy: Complications Postoperatively of Ex-PRESS versus Trabeculectomy Study (CPETS)	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 26080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/srep26080.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwasaki K, Takamura Y, Nishida T, Sawada A, Iwao K, Shinmura A, Kunimatsu-Sanuki S, Yamamoto T, Tanihara H, Sugiyama K, Nakazawa T, Inatani M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Comparing trabeculectomy outcomes between first and second operated eyes: A multicenter study.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0162569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pone.0162569.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shim MS, Takihara Y, Kim KY, Iwata T, Yue BY, Inatani M, Weinreb R, Perkin GA, Ju WK	4. 巻 22
2. 論文標題 Mitochondrial pathogenic mechanism and degradation in optineurin E50K mutation-mediated retinal ganglion cell degeneration.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 33830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/srep33830.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 稲谷 大
2. 発表標題 iStentはどのくらい効果があるか? 低侵襲緑内障手術 (MIGS) に効果と適応
3. 学会等名 第43回日本眼科手術学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inatani M
2. 発表標題 The complications of tube shunt surgery using Baerveldt glaucoma implant. -Prospective study-
3. 学会等名 The 4th Asia-Pacific Glaucoma Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Inatani M
2. 発表標題 Axonal transport of mitochondria.
3. 学会等名 The 33th APAO Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inatani M
2. 発表標題 Clinical evidence for the most effective filtering surgery.
3. 学会等名 the 58th annual meeting of the Ophthalmological Society of Taiwan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Inatani M
2. 発表標題 In vivo imaging of mitochondria in axonal transport.
3. 学会等名 The 32th APAO Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Inatani M
2. 発表標題 Retinal ganglion cell imaging
3. 学会等名 The 3rd Asia-Pacific Glaucoma Congress (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Inatani M
2. 発表標題 In vivo imaging of mitochondrial axonal transport.
3. 学会等名 32th Korean Glaucoma Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

福井大学眼科学教室 研究内容紹介
<http://ganka-fukuimed.jp/class/pages/kenkyu.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高村 佳弘 (TAKAMURA Yoshihiro) (00283193)	福井大学・学術研究院医学系部門・准教授 (13401)	
研究分担者	松村 健大 (MATSUMURA Takehiro) (40529369)	福井大学・学術研究院医学系部門・助教 (13401)	
研究分担者	三宅 誠司 (MIYAKE Seiji) (50572765)	福井大学・学術研究院医学系部門・助教 (13401)	