

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11435

研究課題名(和文) 未熟児網膜症に対する新しい非侵襲的眼血流解析

研究課題名(英文) Novel non-invasive method of analyzing ocular blood flow in cases of retinopathy of prematurity

研究代表者

松本 直 (MATSUMOTO, Tadashi)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：60385888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：未熟児網膜症(ROP)は進行に伴い網膜血管の拡張、蛇行が出現することから眼循環に変化が生じていると考えられる。新生児とROPモデルラットの眼血流を測定、解析を行い、ROPの重症化と眼血流の関係を検討した。ヒト重症ROPの治療前眼血流は高値であり、治療後は減少し正常新生児と同程度となることを示した。ROPモデルラットでも網膜症重症時に眼血流が増加し、治療により減少することを示した。また重症時増加すると考えられる血管内皮増殖因子(VEGF)と眼血流が関係していることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新生児医療の発展による重症未熟児の救命率の向上に伴い、重症ROPは増加してきている。いまだROPは小児失明原因疾患の1位となっている。しかし、ROP診療が行える眼科医の数は少ない。本研究において、ROPの進行の程度を客観的にとらえる事ができれば診断、治療に貢献でき、重症化、失明予防につながる可能性がある。新生児眼血流測定と網膜症モデルラット眼血流測定研究によって得られた、網膜症重症時に眼血流が増加し、治療により軽減するという結果を発展させることにより、網膜症を数値化し、より客観的に捉え病態解明や治療判定の一助となる。

研究成果の概要(英文)：As retinopathy of prematurity (ROP) progresses, ocular changes may result from retinal vasodilation and vascular tortuosity. We measured and analyzed the ocular blood flow in human neonates and an ROP rat model and investigated its relationship with the severity of ROP. Pre-treatment ocular blood flow in neonates with severe ROP was high, but it decreased to normal after treatment. In the ROP rat model, ocular blood flow increased during severe retinopathy, but it decreased to normal after treatment. The results indicate that there is a relationship between the amount of vascular endothelial growth factor produced, which is believed to increase with increasing ROP severity, and ocular blood flow.

研究分野：眼科学

キーワード：未熟児網膜症 眼血流

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

未熟児網膜症 (ROP) は進行に伴い網膜血管の拡張、蛇行が出現することから眼循環に変化が生じていると考えられる。これまでの蛍光眼底造影検査は侵襲的検査であるため、経時的な検査には適していないと考えられる。近年、眼血流動態の変化が関与する疾患に Laser speckle flowgraphy (LSFG) で検討が行われている。研究代表者は新生児の眼血流をリアルタイムに測定し成長に伴い、血流が増加することを報告した。さらに LSFG を用いた ROP の眼血流の経時的変化や治療前後の血流動態の変化など、新しい知見を得られる可能性がある。

2. 研究の目的

非侵襲的に眼血流測定を行える LSFG を、新生児で測定できるよう改良し、未熟児の眼血流を測定する。ROP の経時的な眼血流測定および解析により、ROP の病態や予後を定量的に把握する。また、ROP モデル動物実験を行い、未熟網膜の血流動態を検討し、ROP の病態や治療効果に関して網膜循環の観点から検討する。

3. 研究の方法

本研究では新生児と ROP モデルラットの眼底血流測定を行い、ROP における眼底血流動態の解析を目的としている。今回の研究期間には以下の2点について解析を行った。

(1) ROP モデルラットの眼血流の経時的変化および網膜症と眼血流の関係

- ① 生直後から14日まで50%と10%酸素を交互に負荷し、50/10高酸素負荷虚血網膜症(OIR)を作成する。14日目と18日目のコントロールラットとOIRラットの眼血流を測定し経時的変化、2群間の差について検討する。また、網膜症の程度と眼血流の関係について解析を行う。
- ② OIRモデルに抗 VEGF の硝子体内注射治療を行い、コントロール群との網膜症の程度、眼血流の関係を検討した。
- ③ 次にOIRのように大掛かりな機器を用いずに作成できる抗 VEGF ラットを作成し、同様の解析と眼血流と血管蛇行度の検討を行った。

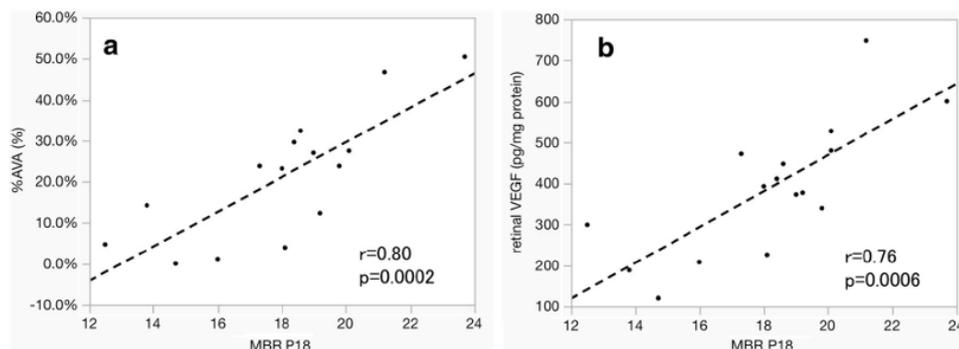
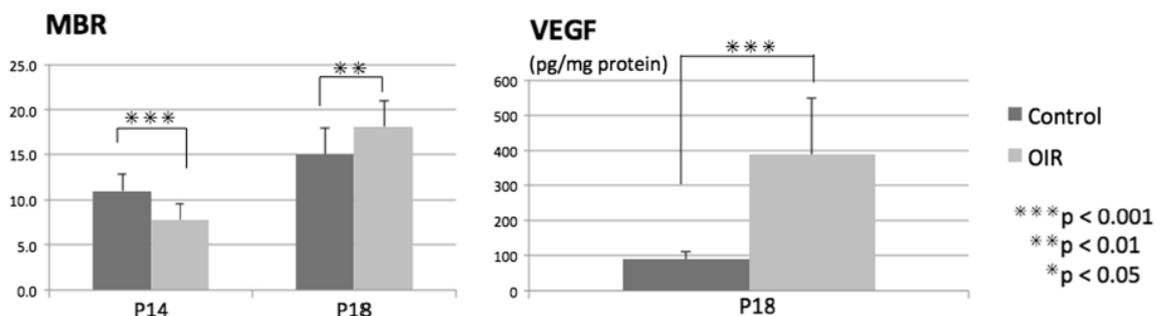
(2) ROP 眼血流の経時的変化および治療前後変化の測定、病期との比較検討

ROP を発症した児のうち、治療が必要となった症例の治療前、治療後の眼血流を測定し、治療前後の眼血流変化と治療結果との関係を検討する。

4. 研究成果

(1) ROP モデルラットの眼血流検討

- ① OIR の研究では、網膜症発症ラットの方が眼血流は有意に高値であり、その血流値が網膜 VEGF レベルと相関することを見出した。ラットモデルにおいても ROP 重症時は眼血流が増加していることが示唆された。



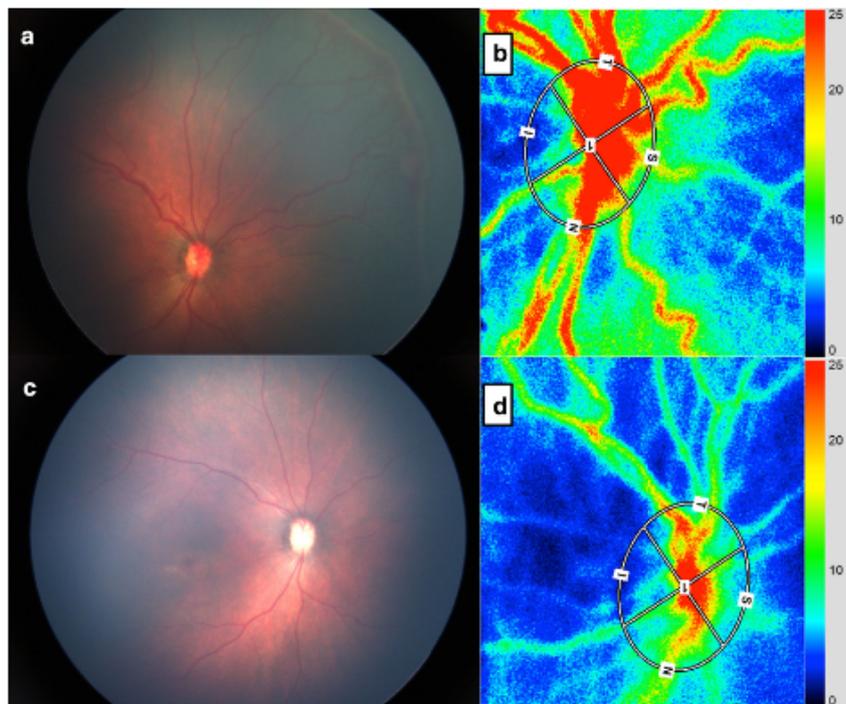
Retina processing data and the correlations between MBR and %AVA, and between CH and retinal VEGF. ($n = 16$) In the P18 OIR rats, significant correlations were seen (a) between the MBR and %AVA

($r = 0.80, p = 0.0002$) and (b) between the MBR and retinal VEGF ($0.76, p = 0.0006$). Spearman's rank correlation coefficient was used for the analysis

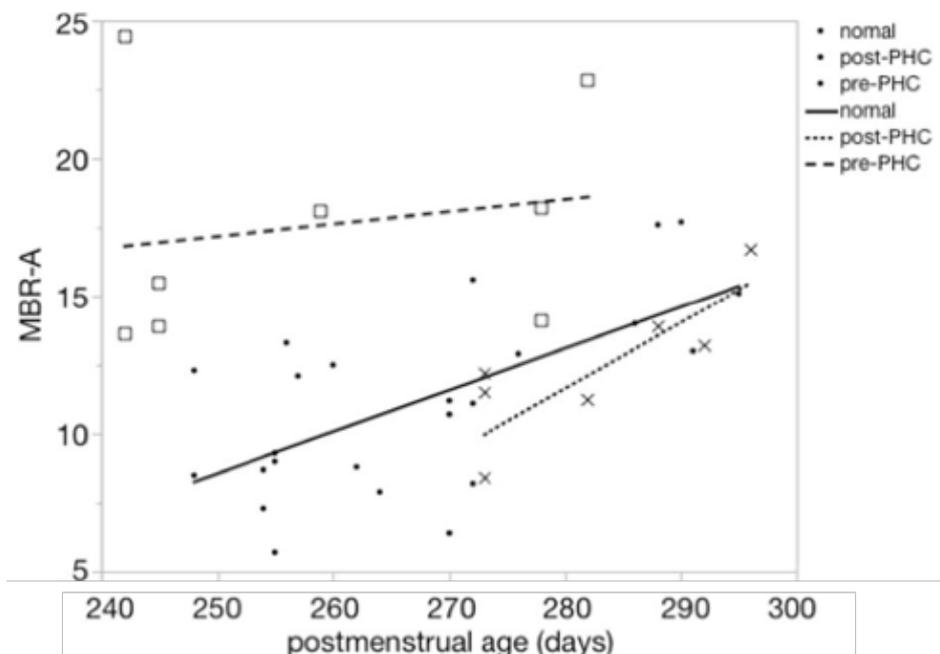
- ② 網膜症発症ラットに対して、抗 VEGF の硝子体内注射を行った。結果として、治療群の網膜症はコントロールより改善を示し、眼血流は減少する傾向にあった。人 ROP と近似した結果を示し、OIR モデルが人 ROP 眼血流の研究に有用であることが示唆された。
- ③ OIR ラットと同様に、VEGF ラットでも網膜症の経過を眼血流の観点から観察できることを見出した。VEGF ラットにおいても重傷網膜症（周辺無血管野面積の広い症例）においては眼血流が増加しており、網膜血管の蛇行度と眼血流に関係があることについても示唆された。

(2) 人 ROP 眼血流検討

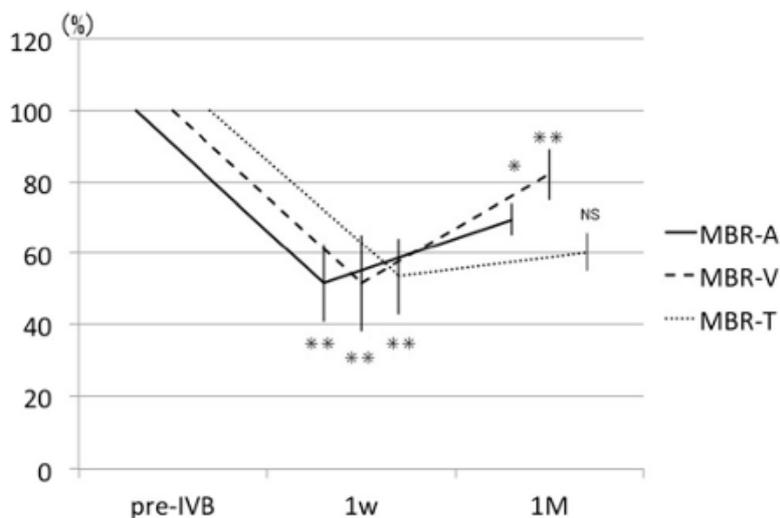
- ① ROP を認めない正常新生児の視神経乳頭における眼血流値が修正週数に相関することも報告している。次に新生児 5 例 8 眼の重症 ROP の網膜光凝固前後の眼血流変化について検討を行った。全例で治療後 1 ヶ月以内に眼血流は低下し、低下率は重症度（光凝固数、新生血管範囲）と負の相関を示した。また、ROP 治療後の視神経乳頭の血流値は ROP を認めない新生児の血流と有意差を認めなかった。このことより、治療が必要である重症 ROP においては、眼血流が増加していることが示唆された。



Representative changes in fundus photographs (RetCam[®]) and blood flow maps (LSFG images) after treatment. In the LSFG images, red indicates high blood flow and blue indicates low blood flow. a Right eye before treatment, stage 3, posterior zone 2 with plus disease. b Right eye before treatment. c Right eye at 4 weeks after treatment. Photocoagulation improved the dilation of veins and tortuosity of arteries. d Right eye at 4 weeks after treatment. Photocoagulation reduced the ocular blood flow



- ② 新生児 4 例 8 眼の重症 ROP に対する、抗 VEGF 薬（アバスチン）硝子体内注射前後の眼血流変化について検討を行った。全例で治療後 1 週に眼血流は低下し、その後 1 ヶ月にかけて血流は増加傾向を示した。



Changes in relative mean blur rate (MBR) values over time. The relative MBR [total (-T), vein (-V), and tissue (-T)] at the optic nerve head (ONH) region was measured using laser speckle flowgraphy 1 week or 1 month after the intravitreal bevacizumab treatment. The relative MBR was calculated as the ratio of post- to pre-treatment value (%). The relative MBR decreased after 1 week but increased after 1 month. (MBR-A: pre vs. 1 week, $p=0.0004$; 1 week vs. 1 month, $p=0.0219$; MBR-V: pre vs. 1 week, $p=0.0004$; 1 week vs. 1 month, $p=0.0085$; MBR-T: pre vs. 1 week, $p=0.0004$; 1 week vs. 1 month, $p=0.3502$). Data are presented as mean \pm SD. 1 week, $n=8$; 1 month, $n=4$; *, $p<0.05$; **, $p<0.01$; NS, not significant; Wilcoxon signed rank test. w, week; M, month

<引用文献>

- ① Matsumoto T. et al. Retinal VEGF levels correlate with ocular circulation measured by a laser speckle-micro system in an oxygen-induced retinopathy rat model. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 255, 2017, 1981-1990
- ② Matsumoto T. et al. Decreased ocular blood flow after photocoagulation therapy in neonatal retinopathy of prematurity. Jpn J Ophthalmol. 61, 2017, 484-493
- ③ Matsumoto T. et al. Intravitreal bevacizumab treatment reduces ocular blood flow in retinopathy of prematurity; a four case report. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 256, 2018, 2241-2247

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsumoto Tadashi, Itokawa Takashi, Shiba Tomoaki, Tomita Masahiko, Hine Kotaro, Mizukaki Norio, Yoda Hitoshi, Hori Yuichi	4. 巻 256
2. 論文標題 Intravitreal bevacizumab treatment reduces ocular blood flow in retinopathy of prematurity: a four-case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 2241 ~ 2247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-018-4063-0	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 Matsumoto Tadashi, Itokawa Takashi, Shiba Tomoaki, Tomita Masahiko, Hine Kotaro, Mizukaki Norio, Yoda Hitoshi, Hori Yuichi	4. 巻 61
2. 論文標題 Decreased ocular blood flow after photocoagulation therapy in neonatal retinopathy of prematurity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 484 ~ 493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-017-0536-7	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 Matsumoto Tadashi, Saito Yuta, Itokawa Takashi, Shiba Tomoaki, Oba Mari S., Takahashi Haruo, Hori Yuichi	4. 巻 255
2. 論文標題 Retinal VEGF levels correlate with ocular circulation measured by a laser speckle-micro system in an oxygen-induced retinopathy rat model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1981 ~ 1990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-017-3756-0	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Masahiko Tomita, Tadashi Matsumoto
2. 発表標題 Analysis of ocular blood flow waveforms in model rats with retinopathy of prematurity using laser speckle flowgraphy-micro
3. 学会等名 ARVO2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本 直
2. 発表標題 LSFG-Microを用いた、未熟児網膜症(OIR)ラットの眼血流波形解析
3. 学会等名 第123回日本眼科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田匡彦、松本 直
2. 発表標題 抗VEGF受容体阻害薬により作成された未熟児網膜症(ROP)様眼底モデルの眼血流測定
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tadashi Matsumoto
2. 発表標題 The effect of intravitreal injection of anti-VEGF antibody on ocular circulation in a rat model of retinopathy of prematurity
3. 学会等名 ARVO 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本直、斉藤雄太、糸川貴之、富田匡彦、柴友明、高橋春男、堀裕一
2. 発表標題 LSFG-Micro を用いた、未熟児網膜症モデルラットの眼血流と網膜VEGF 濃度は相関する
3. 学会等名 第121 回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本 直, 糸川貴之, 柴 友明, 富田匡彦, 玉置一智, 平林将明, 堀 裕一
2. 発表標題 LSFGを用いた眼血流経過が観察できた、IVB、光凝固併用療法を行った未熟児網膜症の1例
3. 学会等名 第42回日本小児眼科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本 直
2. 発表標題 Ocular blood flow values measured by laser speckle flowgraphy correlated with the postmenstrual age of normal neonates.
3. 学会等名 第42回日本小児眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	柴 友明 (SHIBA Tomoaki) (40408810)	東邦大学・医学部・准教授 (32661)	
研究分担者	堀 裕一 (HORI Yuichi) (70379171)	東邦大学・医学部・教授 (32661)	