

令和元年6月5日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16957

研究課題名(和文) 篩状板をターゲットとした緑内障病態研究

研究課題名(英文) The Pathological study of glaucoma targeting the lamina cribosa

研究代表者

面高 宗子(Omodaka, Kazuko)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：80569583

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では緑内障の鋭敏な進行評価と篩状板変化を詳細に捉えることを目的とした。
1. OCT(光干渉断層計)による進行評価方法の確立：OCTを用い神経線維の走行を考慮した黄斑部のセクターを作成した。長期経過を有する緑内障眼では、黄斑部全体よりもセクター毎の方が約7倍のスピードで進行しており、進行をより鋭敏に検出できた。
2. 篩状板内の孔の抽出：良好な画像が必要不可欠であり、OCT4回スキャン施行した画像を重ね合わせ、一断面ずつ篩状板孔を手動で同定し、篩状板孔を抽出した。抽出した構造物の定量化を試みた。体積や断面積は正常眼よりも緑内障眼において有意に小さいことが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

緑内障は眼圧下降治療が唯一確立された治療であるが、失明患者が現在も増加し続けていることから、従来の治療法だけでは不十分であると言わざるを得ない。
そこで、本研究における、緑内障病態の首座である篩状板の変化を詳細な観察と、その病態、さらに進行を鋭敏に検出する方法を同定することで、篩状板変性に強い影響を及ぼす治療ターゲットとなりうる危険因子を明らかにし、篩状板を中心に据えた、新たな治療のターゲット探索につながり得る。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to capture the sensitive progression of glaucoma and the changes in the lamina cribrosa in detail.

1. Establishment of evaluation method of progression by OCT (optical coherence tomography): We created a sector of macular region in consideration of nerve fiber running using OCT. In the glaucoma eyes with a long-term course, progress was about 7 times faster in each sector than in the hole macular region, and the progress could be detected more sharply.
2. To develop a method to quantify the 3D structure of the lamellar pores: A good image is essential, and images scanned for 4 scans of OCT were overlaid, the lamellar pores were manually identified one by one, and the lamellar pores were extracted. An attempt was made to quantify the extracted structure. The volume and cross-sectional area were found to be significantly smaller in glaucoma eyes than in normal eyes.

研究分野：緑内障

キーワード：緑内障 光干渉断層計 進行判定 篩状板

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

外界からの刺激の90%が視覚情報であり、良好な視力はQuality of Lifeの維持に極めて重要である。世界にも類のない超高齢社会を迎えた本邦では、70歳以上の約10%と高齢者に非常に高い罹患率を有し、成人中途失明原因の第一位である緑内障から失明を予防することは急務である。緑内障は眼圧下降治療が唯一確立された治療であるが、失明患者が現在も増加し続けていることから、緑内障治療にはアンメット・メディカル・ニーズがある。緑内障の治療を新たに開発するためには、眼圧以外の病態に直接的に作用する機序依存的治療が重要である。緑内障病態の首座と考えられているのは篩状板である。視神経乳頭陥凹拡大により、視神経乳頭の根元に位置する篩状板が菲薄化や変形をきたし、篩状板孔の絞扼変化が引き起こされる。そのために、篩状板の変化を詳細に捉え、その病態や進行に関わるリスクを解明し、新たな治療のターゲットを探索することが重要である。しかし、生体眼での篩状板を評価することは、篩状板後面の同定が難しく困難であった。本研究申請者のグループは、JST 復興促進センターの支援のもと、トプコン社および理化学研究所画像情報処理研究チーム(横田研) および山形大学工学部(湯浅研)との共同研究により、日本発の技術であるスエプトソース光源を使用した光干渉断層計 optical coherence tomography (OCT) を用いて、篩状板の三次元抽出に成功した(Omodaka K, Plos one 2015)。コントラストの高い画像のボリュームデータで撮影した視神経乳頭の画像を、C スキャン方向に再構築し、B・C スキャンを同期して確認しながらセグメンテーション出来るソフトウェアを作成した。C スキャンでは、篩状板の孔を可視化できるため、篩状板孔を指標に篩状板の後面を確定することが可能となった。その成果により、世界で初めて篩状板の体積や平均の厚みを正確に測定可能となった。そして、視野異常が検出される以前の前視野緑内障の病期で、既に篩状板厚が菲薄化すること、更には菲薄化の程度が緑内障重症度と高い相関があることを報告した。

2. 研究の目的

緑内障は眼圧下降治療が唯一確立された治療であるが、失明患者が現在も増加し続けていることから、従来の治療法だけでは不十分であると言わざるを得ない。そこで、本研究では緑内障病態の首座である篩状板の変化を詳細に捉え、その病態や進行に関わるメカニズムを解明する。

(1)OCT黄斑マップを用いて緑内障の構造異常の進行を定量的にとらえる手法を確立、(2)篩状板孔の三次元解析方法を確立

これらを同時に進めることにより、篩状板変性に強い影響を与え、治療ターゲットとなりうる危険因子を明らかにし、篩状板を中心に据えた、新たな治療のターゲット探索を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 緑内障の構造進行を定量的にとらえる手法の確立

OCT による構造変化のスピードについて感度・特異度を上げるために、網膜神経線維の走行を加味したセクターを設定し、そのセクターの有用性をレトロスペクティブの長期データにて検討した。

(2) 篩状板孔の三次元解析抽出と定量方法の確立

篩状板孔のトレース方法は Curved Cylinder 法と B-HRBF 法を試し、三次元抽出された篩状板孔を体積、断面積を定量化した。

4. 研究成果

(1) 緑内障の構造進行を定量的にとらえる手法の確立

OCT を用い神経線維の走行を考慮した黄斑部のセクターを作成のために、長期経過を有する OCT 黄斑マップ 2 年以上 5 回以上撮影された正常眼圧緑内障患者を対象とし、黄斑部セクターは乳頭周囲網膜神経線維層厚(cpRNFLT)12 分割における、7-11 時それぞれの部位の cpRNFLT と各黄斑部位との相関から統計学的に設定した。各セクターの黄斑部網膜神経節細胞層と内網状層の厚み(mGCL + IPL)から、mGCL+IPL スロープを算出した。黄斑部全範囲、上下半、各セクターのうち最も速く進行する部位を最速 mGCL + IPL スロープと定義し、黄斑部全範囲スロープと各セクターのスロープを比較検討した。

本期間中の MD スロープは -0.74 ± 0.81 dB/年であった。最速 mGCL + IPL スロープは -1.16 ± 0.63 μ m/年であり、黄斑部全範囲における mGCL + IPL スロープの -0.35 ± 0.52 μ m/年と比較して有意な速さで菲薄化を認めた($p < 0.001$)。OCT 黄斑部における神経線維走行を考慮したセクター解析は、mGCL + IPL の菲薄化を鋭敏に捉え、緑内障進行判定に有用である可能性が示唆された。

(2) 篩状板内の孔の抽出

スウェプトソース光干渉断層計(SS-OCT) による視神経乳頭の 3 次元画像を用いて、篩状板内部の篩状板孔を可視化し、正常眼と緑内障眼について比較検討した。正常眼、広義開放隅角緑内障に対し、良質な画像を得るために、組織進達性の優れた SS-OCT で撮影した 4 回の加算平均を行った視神経乳頭部の 3 次元データを用いて、B scan と C scan 画像を同時に表示し、C scan で篩状板孔を確認しながら篩状板の前後面を決定し、全篩状板を 3 次元で抽出した。そのうえで、篩状板の前後面に挟まれた篩状板内部の篩状板孔を 3 次元で抽出した。抽出した篩状板孔 1 つ 1 つについて、平均篩状板厚で補正した篩状板孔の体積、C-scan 面での平均断面積、立体構造から抽出した篩状板孔の変形最大量(篩状板孔の長辺/短辺)を算出し、正常眼と緑内障眼について有意差検定を行った。篩状板孔を抽出し、平均篩状板厚で補正した篩状板孔平均体積(正常眼:1585, 緑内障眼:1175, $p < 0.0001$)、平均断面積(正常眼:1620 μ m², 緑内障眼:1102 μ m², $p < 0.0001$)、平均変形最大量(正常眼:23.2, 緑内障眼:2.02, $p < 0.0001$)は正常眼と比較し緑内障眼でそれぞれ優位に減少傾向を示した。緑内障眼では正常眼と比較して、篩状板孔立体構造の体積や断面積の平均値が有意に小さく、直線的でない可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

1. **Omodaka K**, Maekawa S, An G, Tsuda S, Shiga Y, Takada N, Kikawa T, Takahashi H, Yokota H, Akiba M, Nakazawa T : Pilot study for three-dimensional assessment of lamellar pore structure in patients with glaucoma, as measured with swept source optical coherence tomography. PLoS One. 2018 Nov 21;13(11):e0207600. doi: 10.1371/journal.pone.0207600. eCollection 2018. (査読有)
2. **Omodaka K**, Kikawa T, Shiga Y, Tsuda S, Yokoyama Y, Sato H, Ohuchi J, Matsumoto A, Takahashi H, Akiba M, Nakazawa T : Usefulness of axonal tract-dependent OCT macular sectors for evaluating structural change in normal-tension glaucoma. PLoS One. 2017 Oct 3;12(10):e0185649. doi: 10.1371/journal.pone.0185649. eCollection 2017. (査読有)

[学会発表](計 1 件)

面高宗子、緑内障の篩状板変化と OCT、第 71 回日本臨床眼科学会、2017 年

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。