

令和元年5月24日現在

機関番号：32650

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16986

研究課題名(和文)涙液サイトカインと共焦点生体顕微鏡から考える角膜移植の新しい治療指針

研究課題名(英文)New Guidelines for Corneal Transplantation Based on Tear Cytokines and Confocal microscopy

研究代表者

富田 大輔(Tomida, Daisuke)

東京歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：30615414

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、角膜内皮移植を施行された26例26眼、水疱性角膜症群20眼、対照群21例21眼に対して視力、内皮細胞数、眼圧、角膜厚、眼軸長、虹彩損傷スコア、涙液サイトカイン、共焦点生体顕微鏡の関連を解析した。角膜移植後群の水疱性角膜症罹患期間とMIP-1 ( $P=0.0018$ ,  $r=0.604$ )、IL-1 ( $P=0.0022$ ,  $r=0.595$ )、眼軸長とIL-6 ( $P=0.0018$ ,  $r=-0.771$ )、水疱性角膜症群の角膜厚とIL-10 ( $P=0.00079$ ,  $r=-0.807$ )で強い相関を認められた。これは角膜移植の待機期間が術後の前房内炎症などの移植片の環境にも影響を及ぼしている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究は、近年もっとも施行されている角膜移植である角膜内皮移植の治療のタイミングに関わる研究である。今回、角膜移植後、水疱性角膜症、対照群で解析をした。涙液中のサイトカインと、術後視力、角膜内皮細胞数、角膜厚、移植までの待機時間などの臨床因子との相関を解析した。すると、角膜移植までの待機時間が長いほうが、角膜移植後も前房内環境の炎症が強く出ている結果となった。

研究成果の概要(英文)：This study included 67 eyes of 67 patients; 26 eyes with post DSAEK, 20 eyes with bullous keratopathy and 21 eyes with uncomplicated cataract. Protein and cytokines (interleukin [IL]-1, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, MIP-1, MIP-1, monocyte chemoattractant protein [MCP]-1, E-selectin, P-selectin, soluble intercellular adhesion molecule [sICAM]-1 and IP-10) levels in the tear fluid were measured using multiplex beads immunoassay. The correlations between tear cytokine levels and clinical scores such as visual acuity, endothelial cell density, intraocular pressure, corneal thickness, axial length, iris damage score, and confocal microscopy were assessed. Analysis of tear cytokines showed a strong correlation between the duration of bullous keratopathy and MIP-1, IL-1 and corneal thickness and IL-10 in the bullous keratopathy group. Thus, it is suggested that the time to corneal transplantation may influence the postoperative anterior chamber environment and inflammation.

研究分野：角膜移植

キーワード：角膜内皮移植 待機時間 水疱性角膜症

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

### 1. 研究開始当初の背景

角膜移植は他の臓器移植と比較すると、急性期拒絶反応は少なく、また、拒絶反応は一過性であり、完全に拒絶されることはない。しかし、10年生存率はおよそ30%程度で、決して長期予後は良好ではない。その原因として、特に角膜内皮細胞数の減少が挙げられる。また、近年もっとも施行されている件数が多い角膜内皮移植術は、視力の回復も早く、安全性の高い手術術式であるが、反面、原因は不明だが、術後の視力があまりよくない事もある。それには、従来の検査機器では判断できない眼の微小環境が影響している可能性がある。これまでに角膜移植における涙液サイトカインを500サンプル以上解析しており、角膜新生血管などの術前の患者の眼の環境が、移植後の角膜内皮細胞減少率や炎症と関連している事がわかった。しかし、その相互関係は未だに不明である。また近年の技術革新により、イメージングデバイスを用いて、簡便に角膜構造を詳細に観察できるようになり、また、涙液などの少量のサンプルで複数のサイトカイン濃度が測定できるようになった。そこで今回、術前・術後の患者のサンプルを集め、解析することで通常の診察所見では把握できない関連性、治療の介入のタイミングなどを解明したい。

### 2. 研究の目的

イメージングデバイスや、微量で測定できる技術を使用して、角膜・角膜移植片に存在する樹状細胞や炎症細胞、角膜神経などを測定することで、涙液サイトカイン・樹状細胞・角膜神経と新生血管の相互作用を明らかにし、角膜移植眼における長期安定を左右する因子の検索と評価を行うとともに、臨床の新しい治療プロトコルを作成する。本研究により、より長期安定した角膜移植片のメカニズムの解明や、術後予後に及ぼす術前の判断基準や理由の解明が期待でき、臨床と基礎研究が結びついた客観的なデータに基づく患者に最適な治療プロトコルの基盤構築ができる

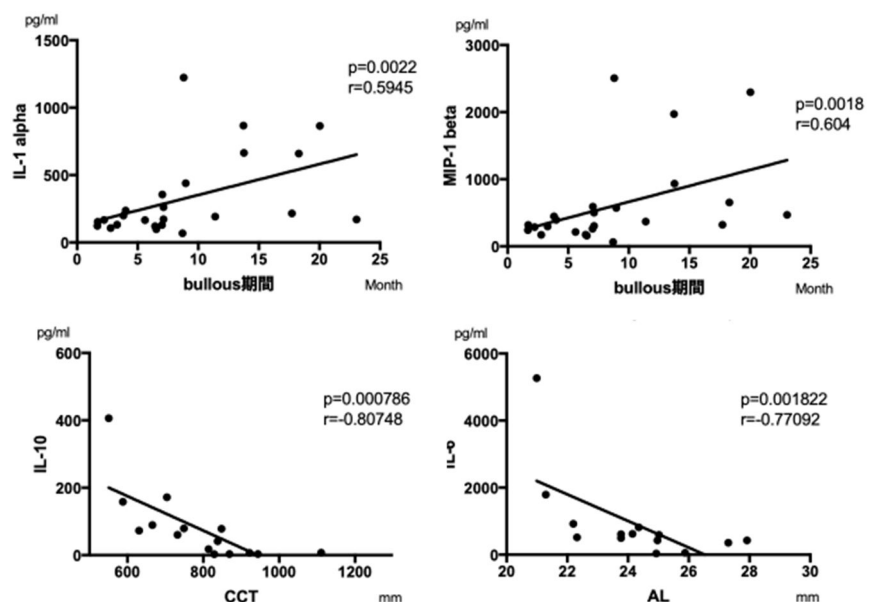
### 3. 研究の方法

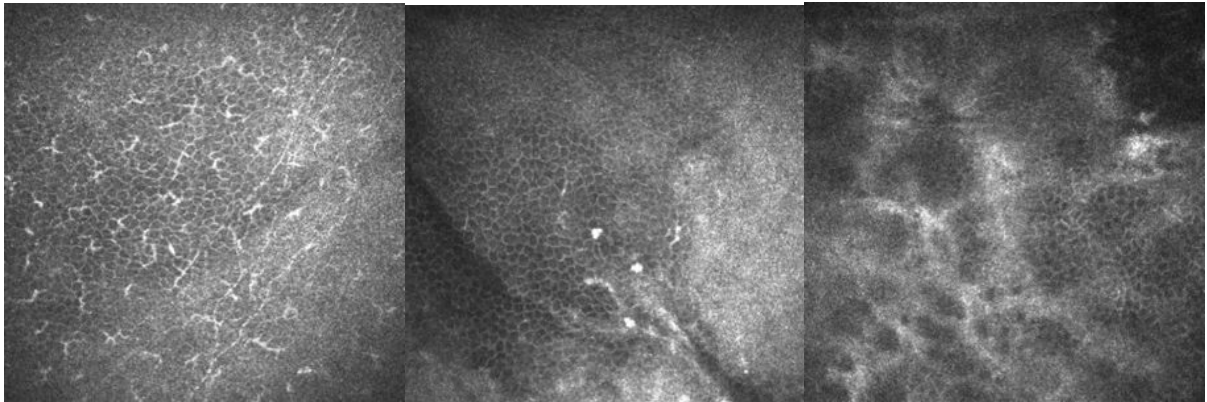
患者は、当院で角膜内皮移植術を施行されて半年以上経過が良好な26眼26人の症例、水疱性角膜症をきたしている20眼20人の症例、白内障手術を予定している正常人21眼21人のを研究の対象とした。外来診察時に患者に説明・同意を取得した後に、涙液を採取し、その後、共焦点生体顕微鏡にて移植片の検査を行う。細隙灯検査により、新生血管や上皮障害などの程度を確認。また、角膜移植術や白内障手術前に通常行う視力、眼圧、眼軸長、術前内皮細胞数などを測定し、また、患者の問診をもとに、水疱性角膜症が始まったと想定される期間を導き出した。採取した涙液は-80で保存し、検体数が一定量集まった後に、LUMINEXを用いて1回の解析キットで解析を行った。そして、得られた涙液サイトカインのデータと臨床データについての相関関係を検討した。

### 4. 研究成果

角膜内皮移植後群、水疱性角膜症群、対照群において、臨床スコアと涙液サイトカインの間に強い相関 ( $P < 0.0025$ ) があつたのは、角膜移植後群の水疱性角膜症罹患期間と MIP-1 ( $P = 0.0018$ ,  $r = 0.604$ )、IL-1 ( $P = 0.0022$ ,  $r = 0.595$ )、眼軸長と IL-6 ( $P = 0.0018$ ,  $r = -0.771$ )、水疱性角膜症群の角膜厚と IL-10 ( $P = 0.00079$ ,  $r = -0.807$ ) であつた。また、角膜内皮移植術後のステロイド点眼の種類と涙液サイトカインとの関連は認めず、正常眼では臨床因子と涙液サイトカインに相関はなかつた。

これより術後の炎症に関しては、今までは術後の状態だけで判断されてきたが、今回の解析によって、角膜移植までの待機時間が長いと、術後の炎症が強く発現し、前房内炎症など、角膜移植片の環境にも影響している可能性が大きいという結果が得られた。また、本邦では特に多いレーザー虹彩切開術後の水疱性角膜症患者は、その適応上、短眼軸の患者が多く、その場合は術後の炎症が強く出る可能性もあり、より強い消炎コントロールが大事である、と考えられる。





また、共焦点生体顕微鏡の結果では、正常眼（左）に比較して、角膜神経の密度の低下や樹状細胞の増加、線状の変性などがみられるが、個体差が大きい。こういった変化は一部、線維化など不可逆的な変化も散見され、これが術後の視力障害に影響している可能性も考えられる。また、一般的に、角膜神経が傷害されると、角膜内皮細胞数の減少が大きいと言われており、この件についても、今後は共焦点生体顕微鏡の解析を行うとともに、臨床所見や術後所見との相関について解析を進めていく予定である。

まとめると、疾患群においては、幾つかの涙液サイトカインと術前の臨床スコアに強い相関があった。角膜移植までの期間が、術後長期に渡って前房内環境や炎症にも影響している可能性が示唆された。

## 5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 1件)

2019年度 日本臨床眼科学会にて発表予定

〔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：島崎潤、佐竹良之、山口剛史、谷口紫

ローマ字氏名：Jun Shimazaki, Yoshiyuki Satake, Takefumi Yamaguchi,  
Yukari Yaguchi

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。