

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16972

研究課題名（和文）緑内障モデル動物を用いた神経保護研究

研究課題名（英文）Neuroprotection using animal models of glaucoma

研究代表者

秋山 悟一（AKIYAMA, Goichi）

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・研究員

研究者番号：00529547

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：緑内障モデルマウスを用いて、酸化ストレス経路を抑制する化合物の内服治療を行い、神経保護と緑内障の進行抑制が可能かを検討した。その結果、対照群と比較して網膜神経節細胞数が有意に多く、視機能もある程度保たれる可能性が示された。また、従来通り眼圧を低下させる濾過手術の際に重要な集合管の分布を、新しい造影法によって検討し、鼻側に多いことを実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究では内服治療などの神経保護療法が、緑内障の進行抑制に有効な可能性を示した。また従来通りに眼圧降下手術を行う場合にも、より効率的な手法があることを示すことができた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined the effects of a chemical compound that suppresses oxidative stress in a mouse model of glaucoma. We found that it may exert neuroprotective effects. We also found that most of the angiographic aqueous humor outflow was seen in the nasal area by using a new imaging technique.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障 神経保護 房水流出

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。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国における失明原因の多くは網膜および視神経の変性疾患で占められており、**Quality of Life** の観点からも大きな社会的問題となっている。日本における最大の失明原因は緑内障であり、40歳以上の有病率は約6%にのぼる。緑内障は眼圧上昇によって網膜神経節細胞(RGC)死とその軸索である視神経の変性が起きて、結果的に回復不能な視野障害に陥るものと考えられてきた。しかし本邦では、眼圧が正常であるにもかかわらず緑内障症状を発症する「正常眼圧緑内障(NTG)」が全体の約7割を占めることが判明している(引用文献①)。

近年では眼圧降下を目的とした複数の点眼薬が新たに発売され、中には神経保護効果を有するものも存在する。しかしこのような効果は限定的であることから、今後の緑内障治療においては、眼圧以外の病態寄与因子の解明や新たな神経保護療法の開発が求められる状況にある(引用文献②)。

幸いにも近年ではNTGのモデルマウスを研究に使用できるようになってきている。例えばグルタミン酸輸送体であるGLASTまたはEAAC1の欠損(KO)マウスでは、慢性的なグルタミン酸毒性と酸化ストレスの亢進により、RGC死と視神経変性が進行する(引用文献③)。実際にEAAC1 KOマウスに抗酸化作用をもつポリアミンの1つであるspermidineを内服させると、NTGの進行を抑制可能である(引用文献④)。また酸化ストレスに応答して細胞死を誘導するMAP3Kの1つであるapoptosis signal-regulating kinase 1(ASK1)や、その下流のp38 MAPKを不活化することにより、視神経挫滅(ONI)モデルマウスのRGC死が抑制される(引用文献⑤)。ONIモデルでは、脳保護剤として認可されているフリーラジカルスカベンジャーを投与すると、RGCが保護できることを、研究代表者も報告している(引用文献⑥)。さらにGLAST KOとASK1 KOを交配した二重KOマウスにおいては、やはりNTGの進行抑制が確認されている(引用文献⑦)。

(2) 眼圧に影響を与える房水の排出経路は、線維柱帯から集合管を通り上強膜静脈に吸収される経路が主たるものと考えられている。しかし最近の知見により、集合管は眼内において360度平均的に分布するのではなく、鼻側に多いことが推測されている。このように房水の流れを理解し、その流れに異常があるのであれば、それを改善することが新たな治療になりうると考えられる。

2. 研究の目的

(1) NTGモデルマウスにASK1阻害剤(引用文献⑧)を投与することにより、神経保護効果が得られるかを検討する。

(2) ヒトにおける集合管の分布を可視化することにより、部位による偏りがあるのかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) EAAC1 KOマウスにASK1阻害剤を経口投与し、OCTおよび多局所網膜電位の計測、さらに病理学的な検討を行う。

(2) University of California, Los Angeles (UCLA)のAlex Huang医師と協力し、房水流出経路の可視化を行った。

4. 研究成果

(1) ASK1阻害剤を経口投与したEAAC1 KOマウスにおいては、対照群と比較して、RGC保護効果と視機能の維持が見られる傾向があった。今後は投与量や投与期間を検討する予定である。

(2) 次ページの図1および図2に示すように、今回の手法によっても、集合管は鼻側に多いことが確認された。また、房水流出が少ない部位においてもistentのような、房水流出を促すデバイスを使うことで、その部位の還流量が増加することがわかった(引用文献⑨)。現在は同様の手法でリンパ流についても検討を進めており、その成果の一部はすでに報告済みである(引用文献⑩)。これらの結果は緑内障手術を行う際に、非常に有用な知見と考えられる。

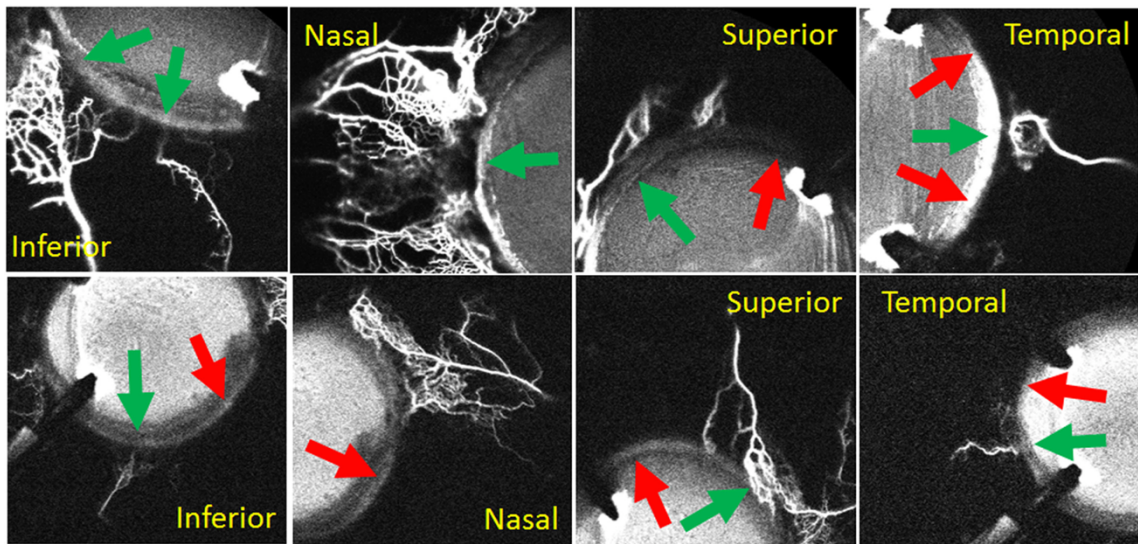


図1 房水造影検査の結果。上段は73歳男性、下段は69歳女性であり、白内障手術中に実施した。いずれも鼻側（Nasal）に最も多く分布することがわかる。

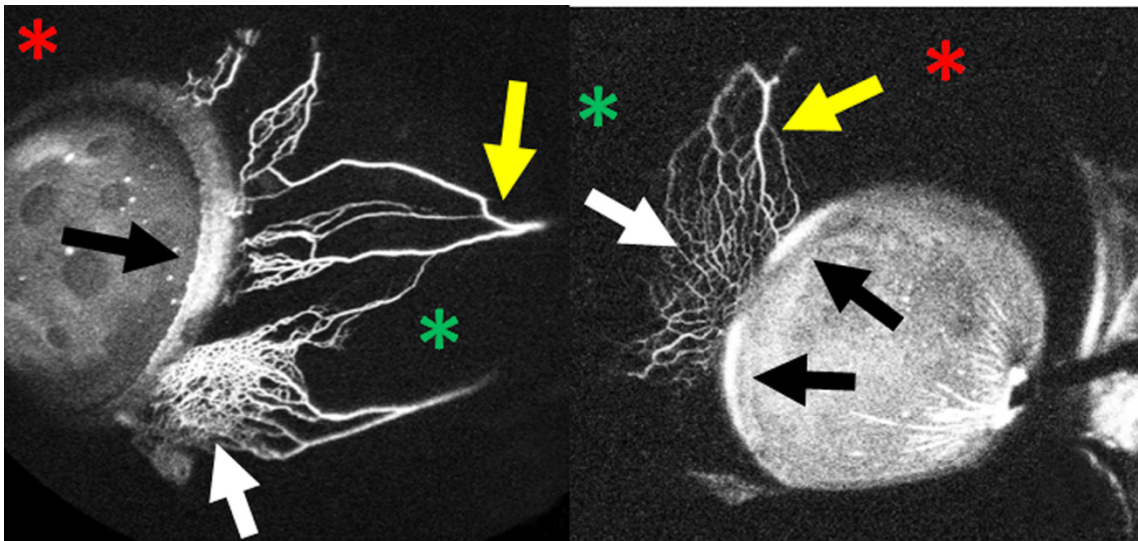


図2 左は74歳男性、右は60歳女性の造影結果。いずれも白内障手術中に実施した。両者ともにやはり鼻側が発達し、細かい造影パターンも類似していた。

<引用文献>

- ① Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, Kuwayama Y, Mishima HK, Shimizu H, Tomita G, Inoue Y, Kitazawa Y; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. *Ophthalmology* 111(9), 1641-1648, 2004.
- ② Harada C, Kimura A, Guo X, Namekata K, Harada T. Recent advances in genetically modified animal models of glaucoma and their roles in drug repositioning. *British Journal of Ophthalmology* 103(2), 161-166, 2019.
- ③ Harada, T. et al. The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. *Journal of Clinical Investigation* 117, 1763-1770, 2007.
- ④ Noro T, Namekata K, Azuchi Y, et al. Spermidine Ameliorates Neurodegeneration in a Mouse Model of Normal Tension Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56(8), 5012-5019, 2015.
- ⑤ Katome T, Namekata K, Guo X, et al. Inhibition of ASK1-p38 pathway prevents neural cell death following optic nerve injury. *Cell Death Differ* 20(2), 270-280, 2013.
- ⑥ Akiyama G, Azuchi Y, Guo X, et al. Edaravone prevents retinal degeneration in adult mice following optic nerve injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58(11), 4908-4914, 2017.
- ⑦ Harada C, Namekata K, Guo X, et al. ASK1 deficiency attenuates neural cell death in GLAST-deficient mice, a model of normal tension glaucoma. *Cell Death Differ* 17(11),

- 1751-1759, 2010.
- ⑧ Guo X, Harada C, Namekata K, et al. Regulation of the severity of neuroinflammation and demyelination by TLR-ASK1-p38 pathway. *EMBO Mol Med* 2(12), 504-515, 2010.
 - ⑨ Xie X, Akiyama G, Bogarin T, Saraswathy S, Huang AS. Visual assessment of aqueous humor outflow. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 8(2), 126-134, 2019. DOI: 10.22608/APO.201911
 - ⑩ Akiyama G, Saraswathy S, Bogarin T, et al. Functional, structural, and molecular identification of lymphatic outflow from subconjunctival blebs. *Exp Eye Res* 196, 108049, 2020. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108049

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Xie X, Akiyama G, Bogarin T, Saraswathy S, Huang AS	4. 巻 8
2. 論文標題 Visual Assessment of Aqueous Humor Outflow	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asia-Pacific Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 126-134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.22608/APO.201911	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 Akiyama Goichi, Saraswathy Sindhu, Bogarin Thania, Pan Xiaojing, Barron Ernesto, Wong Tina T., Kaneko Mika K., Kato Yukinari, Hong Young, Huang Alex S.	4. 巻 196
2. 論文標題 Functional, structural, and molecular identification of lymphatic outflow from subconjunctival blebs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Eye Research	6. 最初と最後の頁 108049
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.exer.2020.108049	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0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----