

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19592029
 研究課題名（和文）眼内血管新生病変におけるチミジンホスホリラーゼの発現と
 その阻害剤による治療
 研究課題名（英文）Expression of thymidine phosphorylase in intraocular
 neovascularization
 研究代表者
 飯田 知弘（IIDA TOMOHIRO）
 公立大学法人福島県立医科大学・医学部・教授
 研究者番号：50241881

研究成果の概要：

チミジンホスホリラーゼ(TP)の活性は正常組織に比べて癌組織中で亢進する。本研究では増殖糖尿病網膜症における増殖組織中での TP の発現について、硝子体手術の際に摘出された増殖膜を用いて TP を免疫組織化学的に検討し、臨床所見との関連を検索した。その結果、TP は活動性の高い症例の増殖膜で発現しており、増殖糖尿病網膜症の血管新生に関わっている可能性が示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：増殖糖尿病網膜症、チミジンホスホリラーゼ、血管新生、免疫組織化学染色、網膜

1. 研究開始当初の背景

チミジンホスホリラーゼ(TP)の活性は正常組織に比べて癌組織中で亢進し、眼内血管新生病変のひとつである脈絡膜新生血管においても、摘本出標本でその存在が確認され、特にマクロファージと血管内皮細胞で強く発現するという結果が得られている。

2. 研究の目的

本研究では増殖糖尿病網膜症における増殖

組織中での TP の発現について、硝子体手術の際に摘出された増殖膜を用いて TP を免疫組織化学的に検討し、臨床所見との関連を検索することにより、増殖糖尿病網膜症における血管新生と TP の関連を検索した。

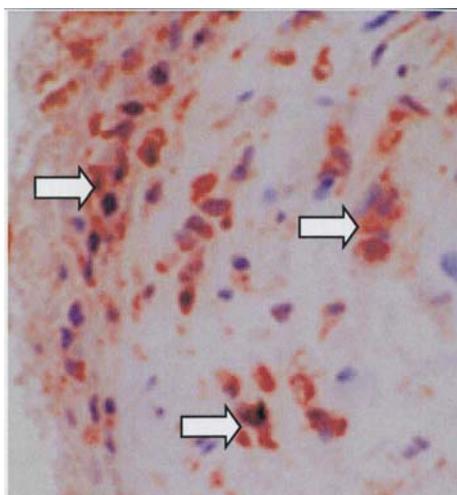
3. 研究の方法

増殖糖尿病網膜症における増殖組織中での TP の発現について、硝子体手術の際に摘出された増殖膜を用いて TP を免疫組織化学的に

検討した。対象は増殖糖尿病網膜症の7例7眼（男性4例、女性3例）、年齢は43歳5ヶ月から59歳5ヶ月で平均年齢は52歳3ヶ月であった。摘出した検体を10%ホルマリン液にて固定し、パラフィンブロックとし、厚さ3 μ mにて薄切標本を作製し、免疫組織化学染色およびヘマトキシリンエオジン染色を行った。

4. 研究成果

抗チミンホスホリラーゼ抗体を用いた免疫染色では7症例中5例（71.4%）にTPの発現が認められた（図・矢印）。



TP発現細胞率は、0%から30%まであり平均は13.6%であった。発現率が20%以上の症例をA群（3例）、それより少ない物をB群（4例）とし、眼底出血、術後視力の改善度、増殖膜の線維化率について比較検討した。眼底が透見できない様な強い硝子体出血を伴う症例は、A群2例（67%）、B群1例（25%）に認められた。術後1ヶ月時点で術前より2段階以上の視力改善を認めた症例は、A群3例（100%）、B群1例（25%）に認められた。また増殖膜の線維化率の平均値は、A群50%、B群80%で有意差を認めた（ $P < 0.05$ ）。これらより、TPは強い硝子体出血を伴う活動性の高い症例の増殖膜に発現し、硝子体手術を行っても視力の改善が見込めないほど病態が進行した症例の増殖膜は線維化が進んでおり、TPの発現もほとんど認められなかった。

これらよりTPが増殖糖尿病網膜症の血管新生に関わっている可能性が示され、またTPに対する阻害薬が増殖糖尿病網膜症に対する治療薬となる可能性も示された。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計20件）

- ① Sekiryu T, Iida T, et al. Cytomegalovirus Retinitis After Intravitreal Triamcinolone Acetonide in an Immunocompetent, Jpn J Ophthalmol 52, 407-425, 2008. 査読有
- ② Saito M, Iida T, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for age-related macular degeneration or polypoidal choroidal vasculopathy: comparison of the presence of serous retinal pigment epithelial detachment. Br J Ophthalmol 92, 1642-1647, 2008. 査読有
- ③ Saito M, Iida T, et al. Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. Am J Ophthalmol 146, 935-941, 2008. 査読有
- ④ Kon Y, Iida T, et al. Optical coherence tomography-ophthalmoscope of central serous chorioretinopathy with precipitates. Retina 28, 864-869, 2008. 査読有
- ⑤ Gotoh N, Iida T, et al. Manganese superoxide dismutase gene (SOD2) polymorphism and exudative age-related macular degeneration in the Japanese population. Am J Ophthalmol 146, 146, 2008. 査読有
- ⑥ Kaneko H, Iida T, et al. The possibility of human adenovirus detection from the conjunctiva in asymptomatic cases during nosocomial infection. Cornea 27, 527-530, 2008. 査読有
- ⑦ Saito M, Iida T, et al. Cross-sectional and en face optical coherence tomographic features of polypoidal choroidal vasculopathy. Retina 28, 459-464, 2008. 査読有
- ⑧ Koizumi H, Iida T, et al. Choroidal circulatory disturbances associated with retinal angiomatous proliferation on indocyanine green angiography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 246, 515-520, 2008. 査読有
- ⑨ Ikeda F, Iida T, et al. Resolution of retinoschisis after vitreous surgery in

- X-linked retinoschisis. Ophthalmology 115:718-722,2008. 査読有
- ⑩ Shimura M, Iida T, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetate on persistent diffuse diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 145: 854-861,2008. 査読有
- ⑪ Sagara H, Iida T, et al. Sodium hyaluronate eye drops prevent late-onset bleb leakage after trabeculectomy with mitomycin C. Eye 22, 507-514,2008. 査読有
- ⑫ Koizumi H, Iida T, et al. Indocyanine green angiography in eyes with substantially increased subretinal fluid 1 week after photodynamic therapy. Retinal Cases & Brief Reports 2. 12-14,2008. 査読有
- ⑬ 板垣可奈子, 飯田知弘, 他. 増殖糖尿病網膜症に至ったPrader-Willi症候群の2例. あたらしい眼科 25: 409-412, 2008. 査読有
- ⑭ Sekiryu T, Iida T. Long-term observation of fundus infrared fluorescence after indocyanine green-assisted vitrectomy. Retina 27. 190-197, 2007, 査読有
- ⑮ Maruko I, Iida T, et al. Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. Am J Ophthalmol 144. 15-22,2007, 査読有
- ⑯ Shiragami C, Iida T, et al. Recurrence after surgical ablation for retinal angiomatous proliferation. Retina 27. 198-203, 2007, 査読有
- ⑰ Fujiwara T, Iida T, et al. Lobular structure of choriocapillaris in a patient with ophthalmic artery occlusion. Jpn J Ophthalmol 51, 478-480, 2007, 査読有
- ⑱ Kusakabe T, Iida T, et al. Crystal-storing histiocytosis associated with MALT lymphoma of the ocular adnexa: a case report with review of literature. Virchows Arch 450. 103-108, 2007, 査読有
- ⑲ Iida T. (Editorials) Polypoidal choroidal vasculopathy with an appearance similar to classic choroidal neovascularisation on fluorescein angiography. Br J Ophthalmol 91:1103-1104, 2007. 査読有
- ⑳ Iida T. (Editorials) Combined triamcinolone acetate injection and grid laser photocoagulation: a promising treatment for diffuse diabetic macular edema. Br J Ophthalmol 91:407-408, 2007. 査読有

[学会発表] (計 8 件)

- ① Iida T. HRA2 and Spectral Domain OCT for Diagnosis and Management of Macular Disease. AAO, 2008.11.8, USA
- ② Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D, Saito K. Combined Cases of Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Typical Age-Related Macular Degeneration. World Ophthalmology Congress 2008, 2008.6.28-7.8, HONG KONG
- ③ Saito M, Shiragami C, Nagayama D, Iida T, Shiraga F. Combined Intravitreal Bevacizumab and Photodynamic Therapy for Retinal Angiomatous Proliferation. ARVO 2008 ANNUAL MEETING. 2008.4.27-5.1. USA.
- ④ Sekiryu T, Iida T, Maruko I, Saito M, Kondo T. Autofluorescence Densitometry Using Scanning Laser Ophthalmoscope, ARVO 2008 ANNUAL MEETING. 2008.4.27-5.1. USA.
- ⑤ Iida T. Combined cases of polypoidal choroidal vasculopathy and typical age-related macular degeneration. The Macula Society 31th Annual Meeting, 2008.3.26-29, USA.
- ⑥ Iida T, Maruko I, Sekiryu T, Fujiwara T. Early Morphologic Changes in Group 2A Idiopathic Juxtafoveal Retinal Telangiectasis Using Fourier Domain Optical Coherence Tomography. The Macula Society 30th Annual Meeting. 2007.5.30-6.2. London
- ⑦ Sekiryu T, Maruko I, Iida T, Saito M. Optical Coherence Tomography in Patients with Macular Edema resolution after Treatment for Branch Retinal Vein Occlusion. ARVO 2007 ANNUAL MEETING. 2007.5.6-10, USA
- ⑧ Maruko I, Sekiryu T, Saito M, Saito K, Iida T. The Morphologic Changes in the Outer Layer of Detached Retina in Rhegmatogenous Retinal Detachment and Central Serous Chorioretinopathy. ARVO 2007 ANNUAL MEETING. 2007.5.6-10, USA

[図書] (計 12 件)

- ① 丸子一郎, 飯田知弘. macular telangiectasia 黄斑部毛細血管拡張症・浮腫を生かすためには: 光凝固～薬物療法. 白神史雄(編),

眼科インストラクションコース 15 ここ
まできた！網膜疾患治療, 68-71, メディ
カルビュー社, 東京, 2008.

- ② 丸子一郎, 飯田知弘. 特発性黄斑部毛細
血管拡張症. 田野保雄 (編) 眼科プラク
ティス 21 眼底画像所見を読み解く,
352-357, 文光堂, 東京, 2008.
- ③ 飯田知弘. 網膜静脈閉塞症. 臼井正彦,
他 (編), 眼科診療便利手帖改訂第 2 版,
134, 診断と治療社, 東京, 2007.
- ④ 飯田知弘. 網膜動脈閉塞症. 臼井正彦,
他 (編), 眼科診療便利手帖改訂第 2 版,
132, 診断と治療社, 東京, 2007.
- ⑤ 飯田知弘. 加齢黄斑変性. 山口 徹, 他
(編), 今日の治療指針 2007, 1027, 医
学書院, 東京, 2007.
- ⑥ 飯田知弘. ドルーゼン (硬・軟・家族性).
田野保雄, 他 (編), 今日の眼疾患治療指
針第 2 版, 277-278, 医学書院, 東京, 2007.
- ⑦ 飯田知弘. 中心性漿液性脈絡網膜症. 田
野保雄, 他 (編), 今日の眼疾患治療指針
第 2 版, 307-308, 医学書院, 東京, 2007.
- ⑧ 飯田知弘. 高血圧性眼底変化. 田野保雄,
他 (編), 今日の眼疾患治療指針第 2 版,
308-310, 医学書院, 東京, 2007.
- ⑨ 飯田知弘. 網膜静脈閉塞症. 田野保雄,
他 (編), 今日の眼疾患治療指針第 2 版,
808-809, 医学書院, 東京, 2007.
- ⑩ 飯田知弘. 中心性漿液性脈絡網膜症. 田
野保雄, 他 (編), 今日の眼疾患治療指針
第 2 版, 809, 医学書院, 東京, 2007.
- ⑪ 飯田知弘. 加齢黄斑変性. 田野保雄, 他
(編), 今日の眼疾患治療指針第 2 版,
809-811, 医学書院, 東京, 2007.
- ⑫ Sagara H, Suzuki K, Iida T. et al. Perimetry
and the Fundus. An introduction to
microperimetry. SLACK Incorporated,
Thorofare. 199-206.2007.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯田 知弘 (IIDA TOMOHIRO)
公立大学法人福島県立医科大学・医学部・
教授
研究者番号：50241881

(2) 研究分担者

2007 年
竹林 勇二 (TAKEBAYASI YUUJI)
公立大学法人福島県立医科大学・医学部・
講師
研究者番号：70321982

2008 年
なし

(3) 連携研究者

なし