

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18836

研究課題名（和文）脈絡網膜疾患における自律神経機能の関与と自律神経作動薬の治療応用の検討

研究課題名（英文）Investigation of the involvement of autonomic nerve function in chorioretinal diseases and the therapeutic application of autonomic nerve agonist

研究代表者

野村 陽子（NOMURA, Yoko）

東京大学・医学部附属病院・病院診療医（出向）

研究者番号：90836462

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：滲出型加齢黄斑変性（age-related macular degeneration:AMD）は、網膜中心の黄斑部に生じる新生血管を主体とする進行性の疾患で、失明原因として重要な疾患である。AMDはこれまで黄斑部に限局した病変と考えられてきたが、本研究は眼球の範囲を超えて全身の自律神経機能異常がAMDの病態に関与しているとの仮説を検証した。起立負荷試験の手法を用いてAMD患者と対照健常者の自律神経の働きの差異について検討し、AMD患者では対照健常者と比較して交感神経反射が低下しているという結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

滲出型加齢黄斑変性（age-related macular degeneration:AMD）は、血管内皮増殖因子阻害薬の登場以来治療が大きく進歩したが、今なお難治性の症例も多く、更なる治療の改良が期待されている。AMDは眼内局所の異常と考えられてきたが、少なくとも一部には自律神経の関与が考えられることが本研究により示唆された。自律神経作動薬は眼科領域のみならず他の領域でも広く研究、使用されており、それらの薬剤や治療法がAMD治療に応用できれば治療成績の向上に寄与する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Age-related macular degeneration (AMD) is a progressive disease characterized by neovascularization in the macular region of the retina, and it is a significant cause of blindness. While AMD has been traditionally considered a localized lesion in the macular, this study examined the hypothesis that systemic autonomic dysfunction beyond the eye is involved in the pathogenesis of AMD. Using the tilt table test, the study investigated differences in autonomic function between AMD patients and healthy controls, finding that sympathetic nerve reflexes were decreased in AMD patients compared to healthy controls.

研究分野：眼科学

キーワード：加齢黄斑変性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

滲出型加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration; AMD) は、網膜中心部の黄斑部に生じる脈絡膜新生血管からの滲出性変化、出血を特徴とする進行性の疾患で、本邦を含む先進諸国においては以前より中途失明の主要な原因である (Wright et al. *Nature reviews Genetics* (2010))。2008 年以前は視力改善をもたらす治療は無かったが、近年、AMD に対する抗血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; 以下 VEGF) 抗体の眼内投与を継続的に行なう事で病巣の安定化を得る事が可能となった (Rosenfeld PJ, et al. *N Engl J Med* 2006, Brown DM et al. *N Engl J Med* 2006)。しかし、視力改善の程度は限定的であり、その効果を維持するためには頻回の眼内投与が必要である (CATT Research Group. *N Engl J Med* 2011)。未だ疾患の完治は困難であり、更なる治療法の改良が期待されている。

脈絡膜血管は auto-regulation 能の高い網膜血管とは異なり、主に自律神経の支配を受けていることから、申請者は全身の自律神経機能が AMD の病態に関与しているとの仮説をたてた。元来、眼内のみの病態を検証されることが多かった AMD においてこれまで自律神経との関連を検討した報告は存在しなかった。本検討において自律神経機能と AMD との関連が見いだせれば、既存の自律神経作動薬の AMD に対する臨床応用につながる可能性がある。

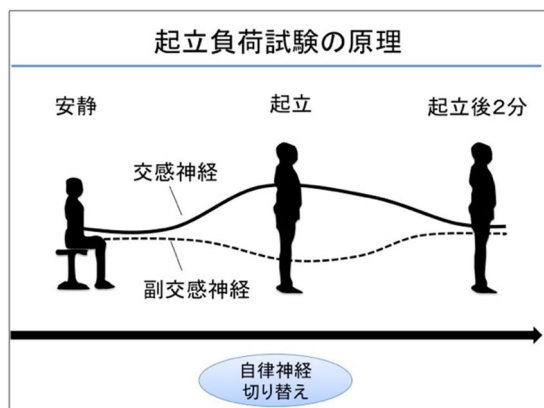
2. 研究の目的

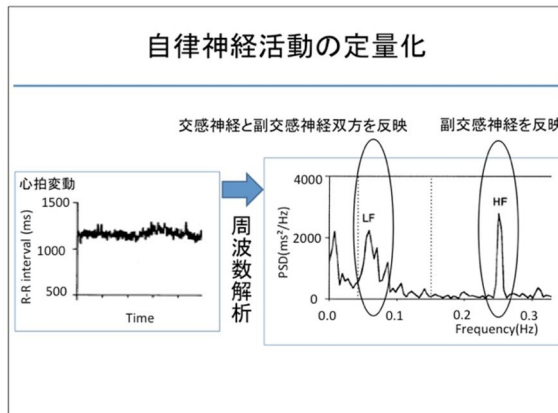
本研究の目的は、自律神経異常の AMD の病態への関与を明らかとし、自律神経作動薬の AMD への臨床応用の可能性を探るものである。すでに申請者らのグループはレーザー誘発性新生血管モデルマウスを用いて自律神経の関与を調べる基礎的検討を行い、成果を得ている。すなわち、薬剤により アドレナリン受容体を阻害するか脾臓周囲交感神経の除神経を行うことによって交感神経機能を抑制すると脈絡膜新生血管が縮小することを確認し、報告している。(Tan X et al. *PLoS One* 2016) これらの知見を基に本研究ではヒトにおける自律神経機能の AMD への関与を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 健常者における自律神経の測定

健常ボランティアを用いて、自律神経機能を測定する。具体的には起立負荷試験に伴う心拍変動解析を行う。





(2) AMD患者と健常ボランティアにおける自律神経の比較

AMD 患者に書面で同意を得た上で、安全に十分配慮し、起立負荷試験を行い、自律神経機能を測定する。その結果を上記の健常ボランティアの結果と比較検討する。

(3) AMD患者における自律神経機能と治療成績

既存の VEGF 抗体を使用した治療成績と自律神経機能とに関連があるかを解析する。

4 . 研究成果

(1) 健常者における自律神経の測定

健常ボランティアにおける自律神経機能を起立負荷試験に伴う心拍変動解析を行うことにより測定検討した。

(2) AMD患者と健常ボランティアにおける自律神経の比較

AMD症例において起立負荷試験に伴う心拍変動解析を行うことにより自律神経機能を測定した。AMD症例において健常ボランティアと比較して交感神経反射が低下していることを報告した（第53回 日本網膜硝子体学会総会）。

(3) AMD患者における自律神経機能と治療成績

AMD患者内において既存のVEGF抗体治療の成績と自律神経機能との関連を検討した。その結果、副交感神経が亢進しているAMD患者では既存のVEGF抗体治療に抵抗性であることを報告した（第53回 日本網膜硝子体学会総会）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Azuma Keiko, Nomura Yoko, Kitamoto Kohdai, Hashimoto Yohei, Fujino Ryosuke, Ueda Kohei, Inoue Tatsuya, Obata Ryo	4. 巻 42
2. 論文標題 LOCATIONAL AGREEMENT OF NEAR-INFRARED AUTOFLUORESCENCE WITH CHOROIDAL VASCULAR HYPERPERMEABILITY IN CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Retina	6. 最初と最後の頁 2203 ~ 2209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IAE.0000000000003593	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 Ozawa Rion, Azuma Keiko, Nomura Yoko, Murata Hiroshi, Asaoka Ryo, Kitamoto Kohdai, Ueda Kohei, Inoue Tatsuya, Obata Ryo	4. 巻 17
2. 論文標題 Association between retinal sensitivity and the presence of quiescent choroidal neovascularization in pachychoroid diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e027154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0271543	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 Azuma K, Okubo A, Suzuki T, Igarashi N, Nomura Y, Soga H, Murata H, Fujino R, Ogawa A, Matsui H, Nagamatsu T, Iriyama T, Asaoka R, Inoue T, Maruyama-Inoue M, Kadosono K, Obata R.	4. 巻 11
2. 論文標題 Assessment of the choroidal structure in pregnant women in the first trimester	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84204-x.	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 Azuma Kunihiro, Inoue Tatsuya, Fujino Ryosuke, Igarashi Nozomi, Asano Shotaro, Nomura Yoko, Hashimoto Yohei, Azuma Keiko, Asaoka Ryo, Kadosono Kazuaki, Obata Ryo	4. 巻 10
2. 論文標題 Comparison between blue-on-yellow and white-on-white perimetry in patients with branch retinal vein occlusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-77025-x	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 Asano-Shimizu Kimiko, Asano Shotaro, Murata Hiroshi, Azuma Keiko, Nomura Yoko, Inoue Tatsuya, Ogawa Asako, Asaoka Ryo, Obata Ryo	4. 巻 40
2. 論文標題 Early changes of vascular lesions and responses to combined photodynamic therapy in patients with polypoidal choroidal vasculopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1335 ~ 1345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10792-020-01299-3	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 Azuma Keiko, Okubo Atsushi, Nomura Yoko, Zhou Hanpeng, Terao Ryo, Hashimoto Yohei, Asano Kimiko Shimizu, Azuma Kunihiro, Inoue Tatsuya, Obata Ryo	4. 巻 10
2. 論文標題 Association between pachychoroid and long-term treatment outcomes of photodynamic therapy with intravitreal ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65346-w	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 Fujino Ryosuke, Asaoka Ryo, Aoki Shuichiro, Sugiura Aya, Kusakabe Mari, Asano-Shimizu Kimiko, Nomura Yoko, Aoki Aya, Hashimoto Yohei, Azuma Keiko, Inoue Tatsuya, Obata Ryo	4. 巻 258
2. 論文標題 The usefulness of the retinal sensitivity measurement with a microperimetry for predicting the visual prognosis of branch retinal vein occlusion with macular edema	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1949 ~ 1958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00417-020-04759-9	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 野村陽子、青木修一郎、北本昂大、上田浩平、東恵子、井上達也、小畑亮
2. 発表標題 Three-year outcome of photodynamic therapy combined with VEGF inhibitor for pachychoroid neovascularopathy
3. 学会等名 日本眼科学会
4. 発表年 2022年 ~ 2023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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------