

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18868

研究課題名（和文）視力低下型重症緑内障の治療開発に資する視神経乳頭毛細血管に着目した病態研究

研究課題名（英文）Pathological research focusing on optic nerve papillary capillaries for the development of treatment for severe glaucoma with reduced visual acuity

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） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究では視力低下型緑内障に関与しうる眼循環障害を標的とした創薬に繋がるトランスレーショナルリサーチの展開を目的とした。

(1) 緑内障患者における感度・特異度の高い乳頭黄斑線維束障害の評価法の確立：光干渉断層計を用いて、緑内障における視力と高い関連の部位を明らかにした。(2) 篩状板孔の三次元画像解析の確立と乳頭黄斑線維束・毛細血管の障害部位との関係：篩状板の三次元データを用いて、篩状板孔をトレースし、体積や断面積などの定量化を試みた。篩状板内の毛細血管の描出を行った。(3) 緑内障複合型バイオバンクとバイオマーカー探索：眼科・全身パラメータ、酸化ストレス、抗酸化力、ゲノムのデータを収集した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では視力低下型緑内障に関与しうる眼循環障害を標的とした創薬に繋がるトランスレーショナルリサーチの展開を目的とした。

(1) 緑内障患者における感度・特異度の高い乳頭黄斑線維束障害の評価法の確立：光干渉断層計を用いて、緑内障における視力と高い関連の部位を明らかにした。(2) 篩状板孔の三次元画像解析の確立と乳頭黄斑線維束・毛細血管の障害部位との関係：篩状板の三次元データを用いて、篩状板孔をトレースし、体積や断面積などの定量化を試みた。篩状板内の毛細血管の描出を行った。(3) 緑内障複合型バイオバンクとバイオマーカー探索：眼科・全身パラメータ、酸化ストレス、抗酸化力、ゲノムのデータを収集した。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to analyze the suppression of vision loss due to glaucoma. (1) Establishment of an evaluation method for papillomacular nerve fiber bundle disorders with high sensitivity and specificity in glaucoma patients: Using optical coherence tomography, we observed the retinal nerve fiber layer and identified the areas highly associated with visual acuity in glaucoma. (2) Establishment of three-dimensional image analysis of the lamina cribrosa pore and its relationship to the sites of papillomacular nerve fiber bundle, and capillaries: Using three-dimensional data of the lamina cribrosa, we traced the lamina pore and attempted to quantify the extracted volume and cross-sectional area. In addition, capillaries in the lamina cribrosa were depicted. (3) Glaucoma complex biobank and biomarker search: We collected data on ophthalmic and systemic parameters, oxidative stress values, antioxidant capacity, and genome.

Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)

研究分野：緑内障

キーワード：緑内障 視力低下 乳頭黄斑線維 毛細血管 バイオバンク

## 1．研究開始当初の背景

本邦では緑内障による失明患者は増加の一途を辿り、抜本的な診療・治療体系の見直しが急務である。緑内障病態は多因子疾患であり、眼圧下降のみに依存している既存の治療方法では限界がある。現在、唯一の緑内障治療である眼圧下降が十分になされているにも関わらず、視野障害の進行し続ける緑内障が少なからず存在し、いずれ視力低下をきたしうる。さらに、早期の時期から中心視野障害を持つ症例は、本邦での緑内障の病型のうち頻度の高い正常眼圧緑内障では特に多いとされる。これらのメカニズムについては未だ明らかにされていないのが現状である。失明予防の観点から、病態解明と治療法が急務である。申請者はこれまで視力低下型緑内障では乳頭黄斑線維の菲薄化、視神経乳頭部の眼血流の低下が著しいことを示してきた。Quality of life(QOL)低下をもたらす視力低下型の緑内障には、乳頭篩状板近傍を支配する毛細血管の減少に伴う乳頭黄斑線維束の障害が想定される。

一方、緑内障の新たな眼圧非依存的治療開発は難航しているのが現状である。その本質的な理由として、動物研究が主体であり、多因子疾患の病態メカニズムを一つの切り口で探索していることにある。本邦初の新しい機序の創薬を目指すためにも、ニーズに沿った創薬研究のため、患者の病態別層別化、患者から採取した検体の網羅的解析を積極的に行っていく必要がある。慢性多因子疾患はどの医学領域でも治療のブレイクスルーがない現状では、適切な治療ターゲットとなる患者群を見極め、特異性の高い薬剤による病態特異的治療しか突破口はないと言える。

## 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法であるが、失明患者が現在も増加し続けており、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。申請者はこれまでに特に重症度の高い視力低下型緑内障の早期発見方法や、その病態に乳頭耳側組織血流が重要な役割を果たしていることを報告した。そこで、本研究では視力低下型緑内障に関与しうる眼循環障害を標的とした創薬に繋がるトランスレーショナルリサーチを展開することを目的とする。

## 3．研究の方法

- (1) 緑内障患者における乳頭黄斑線維束評価を行った。
- (2) 三次元篩状板孔と毛細血管網解析で因果関係を明らかにした
- (3) ゲノム・メタボローム・構造情報などの複合型バイオバンクの作成を行った。

これらを進めることにより、生活の質に直結する中心視野障害を有する視力低下型緑内障患者に対する失明予防にフォーカスした革新的基盤研究を行った。

## 4．研究成果

- (1) 緑内障患者における感度・特異度の高い乳頭黄斑線維束障害の評価法の確立:

スウェプトソース光干渉断層計(SS-OCT:swept source optical coherence tomography)で撮像された12x9mmのワイドスキャンボリュームデータを用いて、乳頭と黄斑を結ぶ直線の中点をとおる断面上の、網膜神経線維層と網膜神経節細胞複合体を合わせた厚みを測定し、緑内障症例における視力と高い関連を認めた(Curr Eye Res.2019)。OCTを用いて、最高矯正視力が小数視力(1.0)以上緑内障における視力と高い関連の部位を明らかとした(Curr Eye Res.2021)。残存する網膜神経線維束が乳頭垂直半径以下の細い幅を有する緑内障症例から平均のen-face画像を作成した。すると、残存する網膜神経線維束の位置は、乳頭・黄斑の中点から上方830～

870 $\mu$ mに位置し、視力に対し高い相関を示した。同部位に着目することで緑内障患者の視力をより良く評価できる可能性が示唆された。

(2) 篩状板孔の三次元画像解析方法の確立と乳頭内篩状板孔・乳頭黄斑線維束・毛細血管のそれぞれの障害部位との関係：篩状板の三次元再構築データのCスキャン面を用いて、篩状板孔をトレースし、篩状板孔の三次元再構築を行った。視神経乳頭の画質向上を目指し、複数回撮像した乳頭のボリュームデータを重ね合わせる技術を応用した。抽出した構造物の定量方法として、体積や断面積、湾曲や蛇行率などの定量化を試みた。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。

さらに、乳頭と乳頭周囲における篩状板構造と毛細血管を反映する画像を明瞭にするために、SS-OCTの乳頭部の3DボリュームとOCT-Angiographyの重ね合わせを行い、篩状板内の毛細血管の描出・乳頭周囲の毛細血管の観察を行った。緑内障症例では、篩状板内・および乳頭周囲の網膜血管の密度が低い傾向が示された。

(3) 緑内障複合型バイオバンクとバイオマーカー探索：視力、眼圧、眼底写真、視野検査を基本とし、角膜力学特性、前眼部光干渉断層計、眼軸長、OCT（網膜構造・OCT Angiography）、レーザースペックルフローグラフィー、血圧、心拍、身長、体重、酸化ストレス値、抗酸化力、ゲノムのデータを約400例収集し、複合型バイオバンクを作成した。

## 5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Takahashi N, Omodaka K, Pak K, Kikawa T, Kobayashi W, Akiba M, Nakazawa T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of Papillomacular Nerve Fiber Bundle Thickness in Glaucoma Patients with Visual Acuity Disturbance.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Eye Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/02713683.2019.1703006.	査読の有無 無
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 Takahashi N, Omodaka K, Kikawa T, Akiba M, Nakazawa T	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between Topographic Features of the Retinal Nerve Fiber Bundle and Good Visual Acuity in Patients with Glaucoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Curr Eye Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/02713683.2021.1912782.	査読の有無 無
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2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋 直樹	
2. 発表標題 Detection of RNFLB associated with visual acuity by SS-OCT	
3. 学会等名 第124回日本眼科学会総会	
4. 発表年 2020年	

1. 発表者名 高橋 直樹	
2. 発表標題 OCTのEn-face画像を用いた緑内障における視力に関する網膜神経線維束の検討	
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会	
4. 発表年 2021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
---------	---------