

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18875

研究課題名(和文)線維柱帯切除後になぜ白内障は進行するのか

研究課題名(英文)Why do cataracts progress after trabeculectomy?

研究代表者

有村 尚悟(Arimura, Shogo)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・助教

研究者番号：20835029

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):緑内障手術である線維柱帯切除術は、術後の重大な合併症の一つとして白内障の進行が知られている。本研究では、酸化ストレスに着目し、術後の前房内の抗酸化環境と白内障進行の生理的なメカニズムを解明することを目的とした。日本有色ウサギをコントロール群、虹彩切除群、線維柱帯切除術群の3群に分け比較検討したところ、虹彩切除群と線維柱帯切除術群の前房水中のアスコルビン酸濃度と総抗酸化能が対照群と比較して有意に低下していた。虹彩切除群と線維柱帯切除術群において、水晶体を病理学的に検討したところ白内障変化がみられた。線維柱帯切除術の特に虹彩切除は、前房内の抗酸化環境を慢性的に低下させるという新たな知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

虹彩切除後には前房内の抗酸化能が低下しており、それが白内障進行の要因である可能性が示唆された。白内障の進行に関して酸化ストレスは重要な因子の一つであり、疫学や食生活、サプリや血液の抗酸化レベルに関する報告はあるが、水晶体に直接接している前房水中の抗酸化レベルを解析した報告は少ない。この新たな知見により線維柱帯切除術後の白内障進行を抑制する抗酸化薬の点眼の開発など白内障進行予防の新たな手がかりを得た。

研究成果の概要(英文):Trabeculectomy, a filtration glaucoma surgery, has been associated with cataract progression as one of the most serious postoperative complications. In this study, we focused on oxidative stress and aimed to elucidate the postoperative antioxidant environment in the anterior chamber and the physiological mechanism of cataract progression. The pigmented rabbits were divided into three groups (control, iridectomy, and trabeculectomy) and compared respectively. The ascorbic acid concentration and total antioxidant capacity in aqueous humor of the iridectomy and trabeculectomy groups were significantly lower than those of the control group. Pathological examination of the lens in the iridectomy and trabeculectomy groups included cataractous changes. This study provides a new insight that iridectomy chronically reduces the antioxidant environment in the anterior chamber.

研究分野：緑内障

キーワード：虹彩切除 線維柱帯切除術 白内障 酸化ストレス 前房水

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究者は、緑内障濾過手術の利点と問題点や水晶体の解剖学的・生理学的因子に関連した研究に従事してきた。(J Clin Exp Ophthalmol 9; e1000715: 2018, PLoS One. 13; e0201342: 2018, Sci Rep. 7; 11345. doi: 10.1038/s41598-017-11054-x: 2017, Sci Rep. 17; 6: 26080. doi: 10.1038/srep26080: 2016, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 253; 307-12. doi: 10.1007/s00417-014-2817-x: 2015)。代表的な緑内障濾過手術である線維柱帯切除術における、重大な合併症として白内障の進行がある。白内障は手術で視機能の改善が可能な病気であるが、白内障手術後に残存する水晶体上皮細胞から、主に MCP-1 などの炎症性サイトカインが産生され、線維柱帯切除後の成績に悪影響を及ぼすことが知られており (Investigative Ophthalmology & Visual Science 53: 7951-7960, 2012)、安易に白内障手術を行うよりも、可能な限り白内障進行を抑制する方が良い。非常に興味深いこと

に、本研究者が近年行った研究において、新しい緑内障濾過手術であるエクスプレス併用濾過手術では、線維柱帯切除術後と比較して有意に術後の白内障の進行が遅かった(図 1)。線維柱帯切除術とエクスプレス併用濾過手術の術式における大きな違いとして、エクスプレス併用濾過手術では虹彩切除を伴わないという点が挙げられる。虹彩切除を伴う線維柱帯切除術では、前房内に新たな房水流出路が作成され、房水の流れが変化する。この変化により、水晶体への房水流量が減少し、房水水晶体間の物質交換・代謝が障害され白内障が進行するためと考えた。また、アスコルビン酸の房水中濃度が血漿中の数十倍の濃度であり、水晶体中にもアスコルビン酸が多量に含まれていることから、水晶体の透明性を維持するためには、酸化ストレスの軽減が非常に重要であるとされている。そこで本研究では、主に虹彩切除後の前房環境における酸化ストレスについて解析を行うこととした。

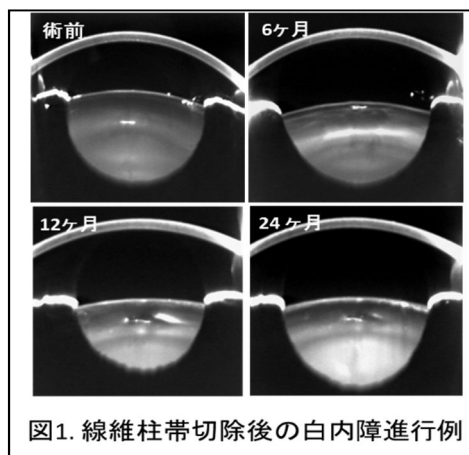


図1. 線維柱帯切除後の白内障進行例

本研究が近年行った研究において、新しい緑内障濾過手術であるエクスプレス併用濾過手術では、線維柱帯切除術後と比較して有意に術後の白内障の進行が遅かった(図 1)。線維柱帯切除術とエクスプレス併用濾過手術の術式における大きな違いとして、エクスプレス併用濾過手術では虹彩切除を伴わないという点が挙げられる。虹彩切除を伴う線維柱帯切除術では、前房内に新たな房水流出路が作成され、房水の流れが変化する。この変化により、水晶体への房水流量が減少し、房水水晶体間の物質交換・代謝が障害され白内障が進行するためと考えた。また、アスコルビン酸の房水中濃度が血漿中の数十倍の濃度であり、水晶体中にもアスコルビン酸が多量に含まれていることから、水晶体の透明性を維持するためには、酸化ストレスの軽減が非常に重要であるとされている。そこで本研究では、主に虹彩切除後の前房環境における酸化ストレスについて解析を行うこととした。

2. 研究の目的

線維柱帯切除後の白内障進行について、その頻度や症状について臨床研究はなされてきたものの、術後の炎症や手術時の物理的なストレスが進行の原因であるとの推測があるだけで、はっきりとした原因は解明されていない。この研究は虹彩切除後の白内障進行に関し、初めて酸化ストレスの面から着目した研究であり、本研究結果は新たな白内障治療薬の開発につながる可能性がある。また、日本ですでに承認されているエクスプレス併用濾過手術はもちろんのこと、海外ではすでに承認されている虹彩切除を伴わない緑内障濾過手術 (Xen Gel Shunt や Innfocus microshunt を用いた手術) と線維柱帯切除術を比較した際の、術式適応の新たな判断材料となる。

3. 研究の方法

研究には有色ウサギ眼を用い、コントロール群、虹彩切除群、線維柱帯切除群の 3 群に分けた。手術はすべて筋肉注射による麻酔下で行った。コントロール群は結膜切開お

よび強角膜切開を行い、虹彩に鑷子で触れるのみで処置を終了とした。虹彩切除群は虹彩を脱出させた上、結膜切開および強角膜切開を行い、虹彩切除を行った(虹彩切除群)。線維柱帯切除術群は線維柱帯切除術を型通りに行った。各群の術後 1 週間、1 か月、6 か月・12 か月における房水・水晶体を採取し、房水は-80 のディープフリーザー、水晶体は 4%PFA で-4 で保存した。また各タイムポイントで眼圧も計測している。房水は Assay kit を用いて、アスコルビン酸濃度および総抗酸化能を測定した。水晶体は 3 μ m の厚みでマイクロトームを用いて切り出し、パラフィン包埋した後 HE 染色を行った。また、水晶体は採取前にポータブルスリットランプを用いて白内障の有無を視覚的に確認している。

4 . 研究成果

各群の房水中アスコルビン酸濃度および総抗酸化能に関して、タイムポイント毎に Turkey-Kramer 法により解析を行った。対照群と比較して虹彩切除群と線維柱帯切除群では術後 1 週間および 1、6、12 ヶ月のすべての期間においてアスコルビン酸濃度と総抗酸化能が有意に低かった。またすべての房水サンプルを用いて、アスコルビン酸濃度と総抗酸化能の相関を解析したところ、正の相関がみられた。眼圧に関しては、線維柱帯切除群の眼圧は、虹彩切開群と対照群に比べ、術後 1 週間、1 ヶ月、6 ヶ月で有意に低値であった。虹彩切開群とトラベクレクトミー群の病理所見では、術後 6 ヶ月と 12 ヶ月に水晶体に空胞が出現していた。虹彩切除後では、前房内環境において慢性的に抗酸化能が低下しており、それが線維柱帯切除後の白内障進行の原因となっている可能性が示唆された。今までの報告において、線維柱帯切除後の白内障進行の原因は浅前房、低眼圧などが関与しているとした報告はあるが、術後の酸化ストレスについて研究を行った報告は本研究が初めてである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

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

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
---------	---------