

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09768

研究課題名(和文) 難治性虚血性網膜疾患におけるサイトカイン依存性エピジェネティック制御機構の解明

研究課題名(英文) Study of cytokine-dependent epigenetic regulation mechanism in refractory ischemic retinal disease

研究代表者

高村 佳弘 (Takamura, Yoshihiro)

福井大学・学術研究院医学系部門・准教授

研究者番号：00283193

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)：注射前の中心網膜厚(CRT)から注射1か月後のCRTを差し引いて浮腫改善量とし、その80%以上が減少した症例を良好例、20%以下しか減少しなかった症例を不良例とした。12例中7例が良好例、5例が不良例だった。注射回数が増えるとサイトカイン量は全体的に低下するが、不良例では特定のサイトカインが高値を示し、その発現を制御するエピジェネティック因子が同定された。残存領域では吸収領域に比べて毛細血管瘤(MA)密度が低いことが明らかになった。Faricimabは浮腫の改善とともにMAの数を減少させ、新たなMAの発生も抑制した。これは、VEGFとAng-2の両方を阻害するためと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性の糖尿病黄斑浮腫の症例におけるサイトカインや遺伝子の発現パターンの特徴がわかり、さらに同じ抗VEGF薬であっても、製剤ごとに変動する遺伝子プロファイルが異なることが示された。エピジェネティックな制御を行うことで、これまで不可能とされた虚血領域の縮小の治療の可能性が示唆されるデータを与えることが出来た。

研究成果の概要(英文)：The central retinal thickness (CRT) before injection was subtracted from the CRT one month after injection to obtain the amount of edema improvement, and cases in which 80% or more of the CRT was reduced were considered good cases, while those in which only 20% or less was reduced were considered poor cases. Seven of the 12 cases were good and five were poor. Although cytokine levels decreased overall as the number of injections increased, certain cytokines were elevated in the failure cases, and epigenetic factors regulating their expression were identified. Residual areas showed lower microaneurysm (MA) density compared to resorptive areas; faricimab reduced the number of MAs as well as edema improvement and suppressed the development of new MAs. This was thought to be due to inhibition of both VEGF and Angiopoietin-2, which is associated with vascular stability.

研究分野：眼科 網膜

キーワード：エピジェネティクス 虚血 サイトカイン VEGF

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症による黄斑浮腫は著しい視力低下を高頻度に引き起こす臨床的、重要な眼疾患である。これらの虚血性網膜疾患に対する治療の第一選択は抗血管内増殖因子 (VEGF) の硝子体投与と認識されているが、反応性の低い難症例の存在が現時点での課題である。しかし、低い薬剤反応性を引き起こす因子は、まだ同定されていない。この点が明らかとなれば、抗 VEGF 治療の効果を著しく向上させることが期待できる。

2. 研究の目的

我々は、薬剤の反応性の個体差の背景として、遺伝子に支配されないエピジェネティックな制御機構が関与していると考えた。本研究においては、難治性症例において特異的に発現量が多いサイトカインを同定することで、予後不良例の責任因子を突き止め、さらにそのエピジェネティックな関与を解析することを目的としている。また、難治性の症例に共通する特徴が何か、明らかにすることも目的とした。

3. 研究の方法

初年度は、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症の症例に対して、抗 VEGF 薬であるラニズマブないしはアフリベルセプトを月に 1 回 3 か月連続で硝子体投与された症例を対象とし、それぞれの注射時に前房水を採取した。採取した前房水をサンプルとして、マルチプルアッセイキットにて複数のサイトカイン量を計測した。複数回投与後に浮腫が残存した症例 (残存群) と消失した症例 (消失群) との間で比較を行った。

残存群と消失群との間で、構造的な違いがないか、解析した。蛍光眼底造影写真と網膜光干渉計 (OCT) マップとの合成写真を作成し、残存領域での毛細血管瘤 (microaneurysm: MA) の密度を計測、2 群間で比較した。最終年度においては、新規抗 VEGF 薬である Faricimab が、MA を減少させるか、同じ手法で解析を行った。

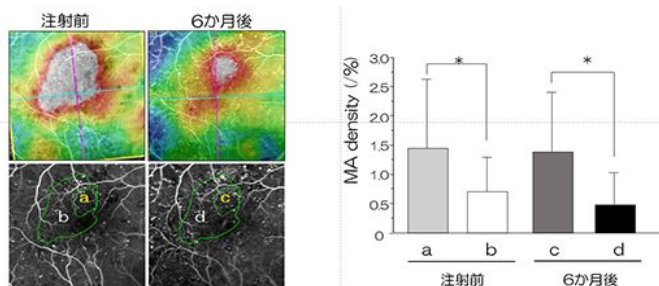
4. 研究成果

注射前の中心網膜厚 (CRT) から注射 1 か月後の CRT を差し引き浮腫改善量と設定し、その 80% 以上が減少した症例を良好例、20% 以下しか減少しなかった症例を不良例とした。サンプルを得た 12 症例のうち 7 例は良好例、5 例は不良例だった。注射回数の増加とともにサイトカイン量は全体として低下する傾向を示した。不良例においてのみ高値を示したサイトカインはあった。それらのサイトカインの発現をコントロールするエピジェネティック因子を同定した。

残存領域においては、浮腫の吸収領域と比較して有意に MA の密度が低いことが明らかとなった。¹⁾ (図 1) この結果は Acta Ophthalmologica に報告した。

図 1

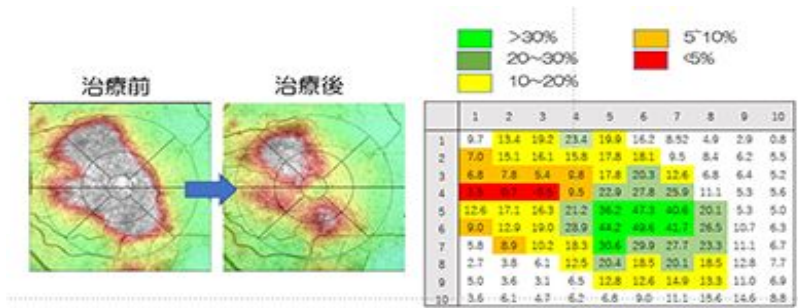
治療後に残存した浮腫において
MA が高密度に存在していた



また、浮腫の改善の幅は均一ではなく、改善が乏しい領域において MA が高密度に存在し、浮腫が残存することも明らかとなった。²⁾ (図 2) これらの研究結果は、難治性糖尿病黄斑浮腫において、MA が治療の抵抗性の因子であることを示唆した。

図 2

網膜厚の改善率は部位によって異なる。



最終年度において、Faricimab が浮腫の改善とともに MA の数を強力に減少させることを報告した。MA の数を減少させるだけでなく、新たに発生する MA の数も減少することがわかった。³⁾ (図 3) この効果は、Faricimab が VEGF だけではなく、血管安定性に関連する Angiopoietin-2 をも阻害することによると考えられた。この成果は、海外学術誌である IOVS にて公表した。

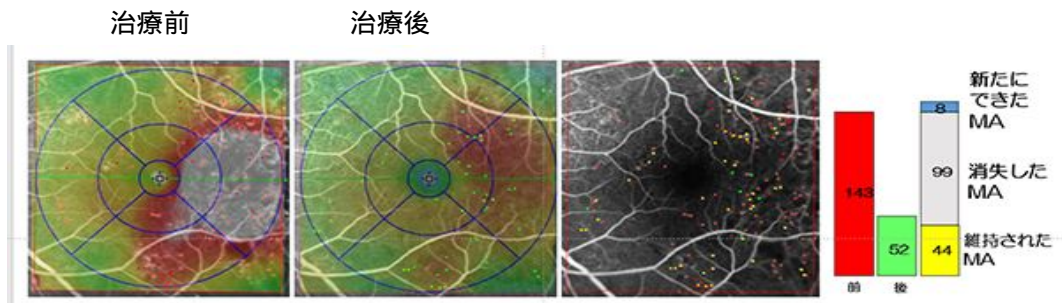


図 3

ファリシマブ治療前後の MA 数の変化。赤は治療後に消失した MA,黄色は持続して存続した MA, 緑は新たに発生した MA を示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takamura Y, Yamada Y, Inatani M.	4. 巻 59(3)
2. 論文標題 Role of Microaneurysms in the Pathogenesis and Therapy of Diabetic Macular Edema: A Descriptive Review.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina59030435.	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 該当する
1. 著者名 Nagaya M, Yamaoka R, Kanada F, Sawa T, Takashima M, Takamura Y, Inatani M, Oki M.	4. 巻 17(11)
2. 論文標題 Histone acetyltransferase inhibition reverses opacity in rat galactose-induced cataract.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0273868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0273868.	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 該当する
1. 著者名 Nagaya M, Kanada F, Takashima M, Takamura Y, Inatani M, Oki M.	4. 巻 23;17(9)
2. 論文標題 Atm inhibition decreases lens opacity in a rat model of galactose-induced cataract.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0274735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0274735. eCollection 2022.	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 該当する
1. 著者名 Yamada Y, Takamura Y, Matsumura T, Gozawa M, Morioka M, Inatani M.	4. 巻 58(7)
2. 論文標題 Regional Variety of Reduction in Retinal Thickness of Diabetic Macular Edema after Anti-VEGF Treatment.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina58070933	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 該当する

1. 著者名 Yamada Y, Takamura Y, Morioka M, Gozawa M, Matsumura T, Inatani M.	4. 巻 99(6)
2. 論文標題 Microaneurysm density in residual oedema after anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular oedema.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 e876-e883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aos.14706.	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 該当する

1. 著者名 Takamura Y, Yamada Y, Morioka M, Gozawa M, Matsumura T, Inatani M.	4. 巻 64(13)
2. 論文標題 Turnover of Microaneurysms After Intravitreal Injections of Faricimab for Diabetic Macular Edema.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci.	6. 最初と最後の頁 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.64.13.31.	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 該当する

〔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
研究分担者	稲谷 大 (Inatani Masaru) (40335245)	福井大学・学術研究院医学系部門・教授 (13401)	
研究分担者	沖 昌也 (Oki Masaya) (60420626)	福井大学・学術研究院工学系部門・教授 (13401)	

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