

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16876

研究課題名（和文）マトリセルラー蛋白を標的とした抗VEGF時代の難治性血管新生緑内障治療戦略構築

研究課題名（英文）Building a treatment strategy for neovascular glaucoma in the era of anti-VEGF therapy targeting matricellular proteins

研究代表者

中間 崇仁（Nakama, Takahito）

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：30827556

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：抗VEGF療法を含む集学的治療を行った血管新生緑内障症例を後ろ向きに検討した。手術加療を施行した症例の8割程度は手術前に抗VEGF療法を併用しており、血管閉塞だけでなく線維増殖も伴った状態である隅角閉塞期に手術となっていた。また、手術後の線維組織形成により術後にさらなる追加処置が必要になった症例が散見された。

前房水などのサンプル解析からは、血管新生緑内障においてペリオスチンやテネイシンCを含むマトリセルラー蛋白濃度が上昇していることを確認し、現在臨床病態との関連や機能解析を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗VEGF療法を含む集学的治療を行っても制御が困難な難治性血管新生緑内障の治療の実態を詳しく検討し、実情を把握出来た。検討結果から、抗VEGF療法を含む血管新生のみを標的とした治療のみでは制御困難な症例が多く存在し、線維増殖を標的とした新規治療が必要であることが考えられた。

線維増殖への関与が考えられるペリオスチンやテネイシンCを含むマトリセルラー蛋白が血管新生緑内障症例で上昇していたことから、マトリセルラー蛋白を標的とした治療が、抗VEGF療法を含む集学的治療を行っても制御困難な難治性血管新生緑内障に対する新規治療となり得ると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Approximately 80% of the neovascular glaucoma cases that underwent surgical intervention had received anti-VEGF therapy prior to surgery. The surgery was conducted at angle-closure glaucoma stage that showed fibrovascular membrane overlying drainage angle. Additionally, there were several cases that required further additional procedures due to postoperative fibrosis.

Analysis of aqueous humor showed the significant high levels of matricellular proteins, including periostin and tenascin-C, in neovascular glaucoma cases. Now we investigate the correlation of these proteins with the clinical manifestations of the disease, and also study the functional analysis of these proteins in neovascular glaucoma.

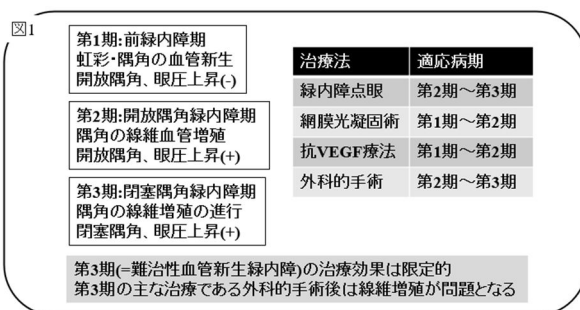
研究分野：線維血管増殖

キーワード：血管新生緑内障 線維血管増殖 抗VEGF療法 マトリセルラー蛋白

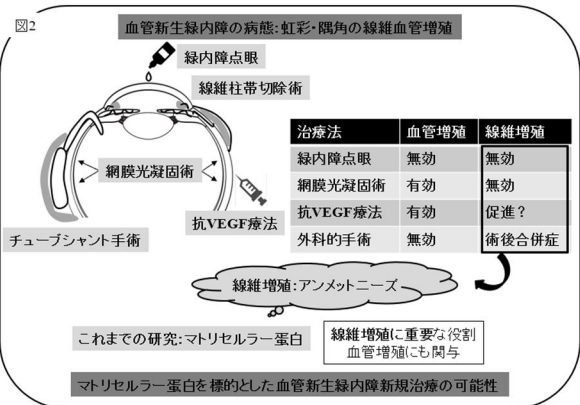
1. 研究開始当初の背景

我が国における重篤な後天視覚障害の原因の1つである血管新生緑内障は、糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症、眼虚血症候群などによる網膜虚血をベースとして、主に隅角や虹彩に生じる眼内線維血管増殖が眼圧上昇を引き起こし視覚障害へと繋がる(図1)。

血管新生緑内障に対する治療として、緑内障点眼、網膜光凝固、外科的手術(線維柱帯切除術やチューブシャント手術)などが挙げられ、血管新生緑内障の病期によってこれらを組み合わせた集学的治療が必要なことが多い(図1)。また、近年臨床応用されている抗 VEGF 薬硝子体内注射が、我が国では 2020 年 3 月に血管新生緑内障に対しても承認され、治療の選択肢はさらに増えた。しかし、これら全てを用いた集学的治療を行っても、効果を認めるのは眼内線維血管増殖の構成成分のうち、主に病的な血管増殖に対してであり、異常な線維増殖に対しての効果は限定的である(図2)。そのため、治療成績は良好とは言えず、特に第3期の難治性血管新生緑内障になると、主な治療法である外科的手術が短期的には上手くいっても、その後起こってくる線維血管増殖(特に線維増殖)により治療効果が持続せず再燃してしまうことも多く経験する(図1)。また、抗 VEGF 療法に関しては、眼内線維血管増殖において異常な線維増殖を誘導する可能性も報告されている。このように、抗 VEGF 療法時代となった今でも血管新生緑内障に対して長期間効果を有する確立された治療法は無く、特に線維増殖に関しては臨床現場でのアンメットニーズとなっており、よりよい治療法の確立が社会的急務である(図2)。



また、近年臨床応用されている抗 VEGF 薬硝子体内注射が、我が国では 2020 年 3 月に血管新生緑内障に対しても承認され、治療の選択肢はさらに増えた。しかし、これら全てを用いた集学的治療を行っても、効果を認めるのは眼内線維血管増殖の構成成分のうち、主に病的な血管増殖に対してであり、異常な線維増殖に対しての効果は限定的である(図2)。そのため、治療成績は良好とは言えず、特に第3期の難治性血管新生緑内障になると、主な治療法である外科的手術が短期的には上手くいっても、その後起こってくる線維血管増殖(特に線維増殖)により治療効果が持続せず再燃してしまうことも多く経験する(図1)。



申請者は、これまで眼内線維血管増殖組織の包括的遺伝子解析を基盤とした病態解明と治療法開発を行ってきており、眼内線維血管増殖組織において血管増殖・線維増殖双方にマトリセルラー蛋白が重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、血管新生緑内障に対して抗 VEGF 療法を含む集学的治療を施行した症例における眼内環境をマトリセルラー蛋白を中心に解析することにより、抗 VEGF 療法時代の難治性血管新生緑内障の病態に関わる知見を蓄え、これを基盤として新規治療戦略の構築をすることである。

3. 研究の方法

- 3-1. 血管新生緑内障に対する集学的治療成績と臨床病態との相関検討
血管新生緑内障に対して抗 VEGF 療法を含む集学的治療を行った症例を後ろ向きに検討する。治療前後の視力、眼圧、隅角所見、眼底写真、OCT、視野などのデータや、用いた治療法などの情報を収集し、治療成績と臨床病態との相関を検討する。外科的手術加療を行った症例に関しては、手術方法の違いによる治療成績や、血管新生緑内障以外のタイプの緑内障に対する治療成績との比較を行う。また、次項で測定するマトリセルラー蛋白や炎症性サイトカインの濃度と臨床所見の相関も検討する。
- 3-2. 血管新生緑内障における線維血管増殖に関与するマトリセルラー蛋白の同定
血管新生緑内障の患者 20 例に対し、抗 VEGF 療法時に眼圧下降目的で前房水 50 μl を採取する。線維柱帯切除術や外科的手術後の線維組織切除術を施行した症例では、切除組織を採取する。Multiplex beads array と ELISA 法を用いて、ペリオスチンやテネイシン C などのマトリセルラー蛋白、VEGF や TGF を含む炎症性サイトカインの濃度を定量する。切除組織に関しては、各因子の免疫染色を行うことにより局在を明らかにする。また、抗 VEGF 療法前後でこれらの因子が変化するか否かについても検討する。治療前から発現が高い因子や抗 VEGF 療法前後で変化した因子と、眼内線維血管増殖の状態との相関を統計学的に解析する。対照コントロールとしては、網膜疾患の合併が無い白内障患者に対する白内障手術の際に採取した前房水や血管新生緑内障ではないタイプの緑内障手術の際に採取した組織を使用する。
- 3-3. 抽出された因子の血管新生緑内障の線維血管増殖における機能解析

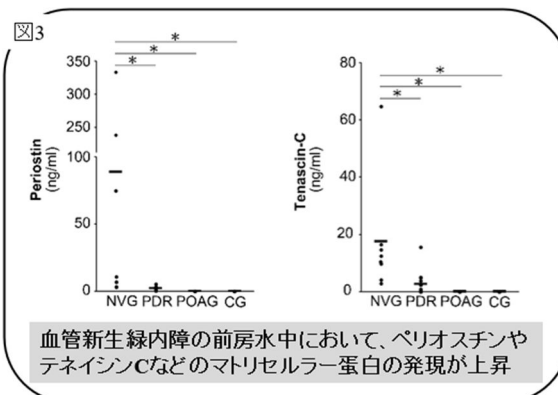
in vitro で、血管新生緑内障における眼内線維血管増殖の重要な構成細胞であるヒト血管内皮細胞と、外科的手術後の線維増殖において重要な構成細胞であるヒト結膜線維芽細胞を用いて、3- で抽出された血管新生緑内障における線維血管増殖と関与が考えられる因子の役割を in vitro で検討する。抽出された因子の培養ヒト血管内皮細胞/ヒト結膜線維芽細胞における増殖・遊走・管腔形成や細胞外マトリックス・サイトカイン産生に対する作用を検討する。また、リコンビナント VEGF 蛋白や抗 VEGF 抗体を用いて、in vitro において眼内虚血環境や抗 VEGF 療法後の眼内環境を再現し、血管新生緑内障の眼内環境における抽出された因子の役割を検討する。

4. 研究成果

血管新生緑内障に対して初回線維柱帯切除術を施行した症例と、初回チューブシャント手術を施行した症例をそれぞれ後ろ向きに検討したところ、症例の 8 割程度は手術前に抗 VEGF 療法を併用していた。また、血管新生緑内障の原因疾患としては 8 割程度が増殖糖尿病網膜症であり、血管閉塞だけでなく線維増殖も伴った状態である隅角閉塞期に手術となっていた。これらの結果から、制御が難しい血管新生緑内障の病態には、やはり眼内線維血管増殖が重要であり、抗 VEGF 療法による血管新生抑制のみでは制御出来ない症例が多く存在し、線維増殖の抑制も重要だと考えられた。

治療成績としては、術後早期は眼圧コントロール良好となる症例が多かったが、術後期間が長くなるにつれて、線維柱帯切除術症例ではニードリングが必要となる症例が、チューブシャント手術症例では術後の t-PA 前房内投与が必要となる症例が多くなっていった。ニードリングは術後の線維組織形成による流出路閉塞を解除する目的で施行しており、t-PA の前房内投与はフィブリンや血液等での術後チューブ閉塞の解除を主目的として施行している。これらのことから血管新生緑内障に対する手術後も、術前同様線維血管増殖の制御が必要な症例が存在することを示していると考えられた。

血管新生緑内障症例の前房水などのサンプル解析から、ペリオスチンやテネイシン C を含むマトリセルラー蛋白濃度が上昇していることを確認している(図 3)が、臨床病態との関連や機能解析までには至っておらず、今後も継続して検討する予定である。



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