

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19545

研究課題名（和文）VIPR2による中心性漿液性脈絡網膜症における分子病態の解明

研究課題名（英文）Molecular pathogenesis of central serous chorioretinopathy caused by VIPR2

研究代表者

石田 晋（Ishida, Susumu）

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：10245558

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：中心性漿液性脈絡網膜症（CSC）におけるモデル動物を構築するために、vasoactive intestinal peptide receptor（VIPR）2の機能に着目し、そのノックアウトマウスを樹立した。野生型マウスとVIPR2ノックアウトマウスの網膜および脈絡膜を比較検討したところ、眼底観察や光干渉断層計を用いた形態学的な解析では明らかな差異はみられなかったが、網膜電図を用いた機能的解析では、VIPR2ノックアウトマウスにおいて、有意な応答増強がみられた。VIPR-2という分子が網膜あるいは脈絡膜において何らかの機能的関与があることを示唆する結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

vasoactive intestinal peptide receptor（VIPR）2ノックアウトマウスでは野生型と比較して、網膜電図（ERG）を用いることで、網膜の機能的応答の増強がみられることを確認できた。VIPR-2という分子が網膜あるいは脈絡膜について何らかの機能的関与があることを示唆する結果が得られたと考えている。当初の目的であるCSCモデル動物の確立には至っていないが、VIPR2の網脈絡膜機能への関与について今後の新規発見につながる可能性があると考えている。

研究成果の概要（英文）：In order to construct an animal model for central serous chorioretinopathy (CSC), we focused on the function of vasoactive intestinal peptide receptor (VIPR) 2 and established a knockout mouse model. Comparison of the retina and choroid of wild-type mice and VIPR2 knockout mice revealed no obvious differences in morphological analysis using fundus observation and optical coherence tomography, but functional analysis using electroretinography revealed a significantly enhanced response in VIPR2 knockout mice. The results suggest that the VIPR-2 molecule has some functional involvement in the retina or choroid.

研究分野：網膜

キーワード：VIPR2 CSC

1. 研究開始当初の背景

CSC は、日本・アジア人に多く見られる common disease の一つであり、黄斑部に漿液性網膜剥離を生じ長期の経過によって非可逆的な視力低下を生じる疾病である。CSC の病態に関しては、古くからの疫学研究により精神的ストレス(血中アドレナリン・コルチゾールの上昇、高血圧、交感神経の活性化)に関わる因子がリスクファクターとして示唆されている [Tewari HK et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006]。

近年の画像診断の進歩とともに、CSC では「pachychoroid」と呼ばれる正常眼に比べ肥厚した脈絡膜が、その病態に深く関与していることが報告されている。我々は、2011 年から脈絡膜血流を画像化する laser speckle flowgraphy (LSFG) と脈絡膜の断面を非侵襲的に観察する光干渉断層計(OCT)を用いて、CSC の脈絡膜に関する一連の臨床研究を行ってきた。その中で、CSC では脈絡膜血流過灌流 [Saito M, Ishida S, et al. Br J Ophthalmol. 2013]、脈絡膜過灌流と脈絡膜肥厚の相関 [Saito M, Ishida S, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018]、さらに LSFG 画像の波形解析を行うことによって、CSC における脈絡膜過灌流の原因が局所的な脈絡膜血管抵抗の増加による血流不均衡分布にある [Saito M, Ishida S, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015] ことを報告した。しかしながら、前述の CSC のリスクファクターである精神的ストレス(交感神経活性化)と我々の研究結果である脈絡膜局所の形態・血流の変化の両者の繋がりは解明されているとは言えない。

CSC の実験動物モデルとして、これまでカニクイザルにアドレナリンを毎日過剰投与することによって CSC のように漿液性網膜剥離を生じるモデルが報告 [Yoshioka H et al, Ophthalmologica. 1982]されている。しかしながら、同モデルでは、高血圧脈絡膜症による漿液性網膜剥離を観察した可能性が否めない。現在、Pachychoroid 病態に着目した実験動物の解析は行われておらず、そのため CSC の神経生理学的・細胞生物学的な背景は未だ明らかでは無い。

細田らは 2018 年の報告で、日本人 3418 人のゲノムワイド関連研究 [Hosoda Y et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018] を行い、CSC 患者を対象にして脈絡膜の肥厚と VIPR2 一塩基多型の関係を明らかにした。VIPR2 のリガンドである vasoactive intestinal peptide (VIP) は、血管拡張・ストレスの緩和の両者に関与する神経ペプチド分子である。

このように、VIPR2 の精神的ストレス緩和および血管拡張の作用は、CSC 患者の病態と考えられている精神的ストレスと脈絡膜血管局所的収縮の両者と反対の特徴を有し、VIPR2-KO マウスは CSC のモデルマウスとして妥当だと考えられる。このことから、我々は VIPR2 と CSC の関連性に目を付け、本モデルを用いることによって CSC の病態を神経生理学的・細胞生物学的なメカニズムから解明できる可能性があると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、vasoactive intestinal peptide receptor 2 (VIPR2)-ノックアウト(KO)マウスにストレス負荷を与えた実験系を用いて、VIPR2 機能不全を背景とした精神的ストレスが関与する中心性漿液性脈絡網膜症(CSC)の実験動物モデルを確立すること、中枢神経系および脈絡膜局所の細胞生物学的検討、さらに脈絡膜における形態・機能(血流)変化を観察することによって、CSC の病態を神経生理学的ならびに細胞生物学的に解明することである。

3 . 研究の方法

VIPR 2 -KO マウスにストレス負荷を与えることによって、中枢および脈絡膜局所の細胞生物学的検討および *in vivo* における脈絡膜の形態・血流変化を観察することによって、CSC の病態を分子メカニズムから解明する。

4 . 研究成果

野生型マウスと VIPR2 ノックアウトマウスの網膜および脈絡膜を比較検討したところ、眼底観察や光干渉断層計を用いた形態学的な解析では明らかな差異はみられなかったが、網膜電図を用いた機能的解析では、VIPR2 ノックアウトマウスにおいて、有意な応答増強がみられた。VIPR-2 という分子が網膜あるいは脈絡膜において何らかの機能的関与があることを示唆する結果が得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Saito Wataru, Hashimoto Yuki, Hirooka Kiriko, Ishida Susumu	4. 巻 15
2. 論文標題 CHOROIDAL THICKNESS CHANGES IN A PATIENT DIAGNOSED WITH CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY DURING FOLLOW-UP FOR PACHYCHOROID PIGMENT EPITHELIOPATHY	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RETINAL Cases & Brief Reports	6. 最初と最後の頁 10 ~ 14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/ICB.0000000000000728	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 1件）

1. 発表者名 Ishida S
2. 発表標題 Circulatory Hemodynamics in a Patient with Choroidal MacrovesSEL
3. 学会等名 8th Annual Meeting of Asia-Pacific Retina Imaging Society（国際学会）
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
研究分担者	齋藤 理幸 (Saito Michiyuki) (90443944)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	
研究分担者	田川 義晃 (Tagawa Yoshiaki) (50632494)	北海道大学・大学病院・特任助教 (10101)	

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