

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月14日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22390324

研究課題名（和文） 眼圧依存性視神経障害の発症メカニズムの解明と他覚的解析方法の確立

研究課題名（英文） Elucidation of pathogenesis and establishment of objective assessment for intraocular pressure-dependent optic nerve damage

研究代表者

根木 昭 (NEGI AKIRA)

神戸大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：00189359

研究成果の概要（和文）：緑内障患者において視野障害は体位変換による眼圧変動と相関があった。日本人における多チャンネル多局所視覚誘発電位（mfVEP）の至適記録方法を確立し、瀰漫性障害の定量的指標を考案した。緑内障患者における視機能障害をmfVEPは定量的に検出できることを報告した。緑内障や視神経挫滅では、視神経のアストロサイトと網膜神経節細胞における水チャンネル、アクアポリン（AQP9）の発現が減弱し、病因の一つであると推定される。

研究成果の概要（英文）：The degree of visual field defect in glaucomatous patients correlated with postural fluctuation of intraocular pressure. Optimal conditions for multi-channel, multifocal visual evoked potential (mfVEP) recordings were established. Visual dysfunction in glaucomatous damages was objectively detected by quantitative analysis of mfVEP global index we have developed. We found that astrocytes in the optic nerve and retinal ganglion cells express aquaporin 9 water channel and that glaucoma and optic nerve crush injuries decrease it.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2011年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2012年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	11,800,000	3,540,000	15,340,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：緑内障、視神経症、眼圧、網膜神経節細胞、多局所視覚誘発電位、光干渉断層計、一次視覚野、グリア細胞

1. 研究開始当初の背景

緑内障は慢性・進行性に視神経ならびに網膜神経節細胞（RGC）が障害・脱落・変性することで視機能障害を来す。眼圧依存性ならびに非依存性の因子が、緑内障性視神経症を引き起こす。中でも高眼圧は治療介入できる確立した危険因子である。しかしながら、

高眼圧がどのように視神経障害を引き起こすのか、眼圧に依存しない視神経疾患（たとえば外傷性視神経症）における視神経変性様式はどう異なるのか、緑内障性視神経症における視機能障害を他覚的にどのように定量化できるか、といった問題は未解決のままであった。

2. 研究の目的

緑内障ならびに眼圧に依存しない他の視神経症における網膜神経線維と RGC の障害様式を臨床的に光干渉断層計 (OCT) を用いて比較検討すること。また、他覚的視野測定として海外では検討の試みられている多チャンネル多局所視覚誘発電位 (mfVEP) の日本人への応用ならびに緑内障性視神経症における視機能障害の定量化指標を考案すること。さらに基礎的には高眼圧が視神経のグリア細胞や RGC の水チャンネル発現の及ぼす影響を調べること。

3. 研究の方法

緑内障、外傷性視神経症、正常対照者に対して、spectral-domain (SD) OCT を用いて、横断的・縦断的に、その網膜神経線維層

(RNFL) 厚ならびに ganglion cell complex (GCC) を計測し、比較検討した。体位変換による眼圧変動と RNFL 厚との関係を調べた。MRI を用いて、日本人多数例における鳥距溝と後頭結節の相対位置関係を算出し、白人と比較した。後頭結節を跨ぐ複数のチャンネルにおいて mfVEP を記録し、至適条件を求めた。信号窓と雑音窓における信号雑音比の分布を受信者操作特性曲線に基づき、算出し、この SNR-AUC が緑内障性視神経症における視機能障害を反映する mfVEP のグローバル・インデックスとして用いようか検討した。

ラット視神経と網膜における水チャンネル、アクアポリン (AQP) のアイソフォーム別の分布と局在を調べた。次いで、実験的高眼圧ないしヒト緑内障眼における分布変化を検討した。実験的糖尿病における分布変化と比べることで、眼圧依存性の AQP 発現変化の特徴を解析した。

4. 研究成果

緑内障眼では、RNFL ならびに GCC は共に正常対照に比べて有意に菲薄化していた。RNFL の菲薄化と視野障害の程度は、体位変換による眼圧変動と相関していた。外傷性視神経症では GCC の菲薄化は RNFL の菲薄化とほぼ同じ時期から出現していた。

日本人は鳥距溝の後頭結節に対する位置は白人よりも有意に低かった。後頭結節を跨ぐ水平・垂直 2 チャンネルによる mfVEP 記録が至適記録方法であった。mfVEP における SNR-AUC は静的視野の平均偏差と定量的によく相関し、診断一致率も遜色なかった。

ラット視神経においてアストロサイトは球後視神経領域では AQP4 と 9 の両方を、無

髄神経領域と乳頭部では AQP9 のみを発現していた。また、RGC の細胞体には AQP9 が発現していた。実験的慢性高眼圧で視神経アストロサイトと RGC における AQP9 の発現が有意に低下していた。高眼圧ないし緑内障による視神経アストロサイトにおける AQP9 発現低下は、サルおよびヒトでも確認された。一方、糖尿病では網膜内の神経線維で AQP0 の発現が増加するものの、視神経内の神経線維にはそのような変化は見られなかった。

以上の臨床的、基礎的データは、眼圧依存性の視神経障害と非依存性障害における網膜神経線維ならびに RGC、グリア細胞の応答・変性様式が異なることを示唆している。AQP9 はエネルギー基質としての乳酸輸送に関与していることから、高眼圧により、グリア細胞から RGC へのエネルギー基質の授受が障害されている可能性が考えられる。また、mfVEP の SNR-AUC は緑内障性視神経症の他覚的な機能障害指標として用いることができると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

①Akiyasu Kanamori, Makoto Nakamura, Yuko Yamada, Akira Negi. Spectral-domain optical coherence tomography detects optic atrophy due to optic tract syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 査読有、2013, 251: 591-595.
DOI: 10.1007/s00417-012-2096-3.

②根木 昭. 視神経疾患の新しい展開. 日本眼科学会雑誌 査読有、2013, 117: 186-211

③ Makoto Nakamura, Kumiko Ishikawa-Tabuchi, Akiyasu Kanamori, Yuko Yamada, Akira Negi. Better performance of RTVue than Cirrus spectral-domain optical coherence tomography in detecting band atrophy of the optic nerve. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 査読有、2012, 250: 1499-1507.
DOI: 10.1007/s00417-012-2095-4.

④Akiyasu Kanamori, Makoto Nakamura, Mari Tomioka, Yuki Kawaka, Yuko Yamada, Akira Negi. Agreement among three types of spectral-domain optical coherent tomography instruments in measuring parapapillary retinal nerve fibre layer thickness. Br J Ophthalmol 査読有、2012,

96: 832-837.
DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301084

⑤Akiyasu Kanamori, Makoto Nakamura, Yuko Yamada, Akira Negi. Longitudinal study of retinal nerve fiber layer thickness and ganglion cell complex in traumatic optic neuropathy. Arch Ophthalmol. 査読有、2012, 130:1067-1069.
DOI: 10.1001/archophthalmol.2012.470.

⑥Junji Mizokami, Yuko Yamada, Akira Negi, Makoto Nakamura. Postural changes in intraocular pressure are associated with asymmetrical retinal nerve fiber thinning in treated patients with primary open-angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 査読有、2011, 249:879-885.
DOI: 10.1007/s00417-010-1565-9.

⑦Kumiko Ishikawa, Takayuki Nagai, Yuko Yamada, Akira Negi, Makoto Nakamura. Optimal conditions for multifocal VEP recording for normal Japanese population established by receiver operating characteristic analysis. Doc Ophthalmol 査読有、2011, 122: 29-37.
DOI: 10.1007/s10633-010-9252-z

⑧ Makoto Nakamura, Kumiko Ishikawa, Takayuki Nagai, Akira Negi. Receiver-operating characteristic analysis of multifocal VEPs to diagnose and quantify glaucomatous functional damage. Doc Ophthalmol 査読有、2011, 123: 93-108.
DOI: 10.1007/s10633-011-9285-y

⑨ Masahide Fukuda, Maiko Naka, Junji Mizokami, Akira Negi, Nakamura M. Diabetes induces expression of aquaporin-0 in the retinal nerve fibers of spontaneously diabetic Torii rats. Exp Eye Res 査読有、2011, 91: 195-201.
DOI: 10.1016/j.exer.2011.01001

⑩Junji Mizokami, Akiyasu Kanamori, Akira Negi, Makoto Nakamura. A preliminary study of reduced expression of aquaporin-9 in the optic nerve of primate and human eyes with glaucoma. Curr Eye Res 査読有、2011, 36: 1064-1067.
DOI: 10.3109/02713683.2011.611610

⑪Maiko Naka, Akiyasu Kanamori, Akira Negi, Makoto Nakamura. Reduced expression of aquaporin-9 in rat optic nerve head and

retina following elevated intraocular pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci 査読有、2010, 51: 4618-4626.
DOI: 10.1167/iovs.09-4712.

〔学会発表〕(計6件)

①加藤 慶、鎌田誠子、田渕久美子、中村 誠、根木 昭. 多局所視覚誘発電位の受信者操作特性曲線解析に及ぼす高度近視の影響. 第60回日本臨床視覚電気生理学学会 2012年10月5日、名古屋

②Makoto Nakamura. Objective Functional assessment in Glaucoma. 27th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (招待講演) 2012年4月13日、大韓民国(釜山)

③中村 誠、田渕久美子、近藤誠子、長井隆行、根木 昭. 緑内障における多局所視覚誘発電位と構造変化の一致性と相関. 第116回日眼科学会総会 2012年4月7日、東京

④根木 昭. 視神経疾患の新しい展開. 第116回日本眼科学会総会招待講演、2012年4月7日、東京

⑤中村 誠. 緑内障性視神経症への挑戦. その基礎と臨床における三つの仮説の提唱. 第115回日本眼科学会総会 2011年5月14日、東京

⑥Makoto Nakamura. The role of aquaporin in glaucomatous optic neuropathy. 第25回アジア太平洋眼科連合集会 2010年9月18日、中華人民共和国(北京)

〔図書〕(計0件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

根木 昭 (NEGI AKIRA)
神戸大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：00189359

(2) 研究分担者

中村 誠 (NAKAMURA MAKOTO)
神戸大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：80273768

山田 裕子 (YAMADA YUKO)
神戸大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：00369861

(3) 連携研究者
()

研究者番号：