

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：82674

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22791705

研究課題名(和文) 血管新生抑制によるテノン囊線維芽細胞の制御

研究課題名(英文) Regulation of subconjunctival fibroblast by suppression of neovascularization

研究代表者

本庄 恵 (Megumi, Honjo)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：60399350

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：緑内障濾過において、適切な濾過胞形成には結膜及び結膜下テノン囊組織における癒痕形成の制御が重要である。濾過胞組織は前房水中の生理活性因子の影響を直接受けており、さまざまな生理活性物質がテノン囊の癒痕形成に影響を及ぼす。手術症例から前房水を採取、またテノン囊細胞を採取し培養、サンプル中の生理活性因子を測定、培養細胞では緑内障薬や血管新生抑制薬への反応、細胞外基質の変化の観察・細胞接着因子・発現因子の検討、および病態との関連を評価した。また、ROCK阻害薬のシュレム管内皮細胞への影響を検討、房水流出の理解を深め、房水に影響をうけている癒痕形成や今後の発展についての手掛かりを得ることができた。

研究成果の概要(英文)：It is very important to regulate the postoperative scar reaction of conjunctival and subconjunctival fibroblast, in order to maintain favorable postoperative bleb formation after filtering surgery, which is regarded as the standard surgical modality for glaucoma. Subconjunctival bleb tissue and its scarring reactions are directly affected by several biological factors in aqueous humor. At the time of surgery, aqueous humor samples and subconjunctival fibroblasts were collected. Aqueous levels of cytokines and growth factors were determined by immunoassay, and changes of cultured cells induced by several drugs were evaluated by immunofluorescence. The effects of Rho-associated protein kinase inhibitor on Schlemm's canal endothelial cells were also evaluated. These findings provided us a valuable clue to understanding the mechanisms that regulate aqueous outflow and bleb scar formation which is affected by the aqueous humor.

研究分野：眼科学

科研費の分科・細目：眼科学

キーワード：緑内障 眼圧 房水流出 癒痕形成 緑内障手術

1. 研究開始当初の背景

(1)線維柱帯切除術は、眼外へ前房水のバイパスを作成し濾過胞を形成させる濾過手術で、前房水、結膜及びテノン囊の厚みや増殖能、薬剤反応性の影響を受けるが、これらは個人差が大きい。加齢による変化のほか、既往緑内障治療の影響があると考えられているが、これまで詳細な検討がなされたことはなかった。術後の適切な濾過胞形成には結膜及び結膜下テノン囊組織における癒痕形成の制御が重要であり、濾過胞組織は前房水中の生理活性因子の影響を直接受けることになる。より安全な形で結膜下テノン囊癒痕形成を抑制する方法が必要であり、テノン囊や前房水活性を評価することにより、よりよい手術効果を得る方策の検討が可能となり、新しい治療法の開発の一助につながると考えた。

(2) 低分子量 G タンパク質の Rho は様々な細胞機能を制御し、我々は Rho のエフェクター ROCK の選択的阻害薬が有意な眼圧下降効果を示すことを発見した。この眼圧下降効果については、研究開始当初国内で Phase I 治験を終了、Phase II 治験が進行中であった。ROCK 阻害薬が緑内障治療薬として臨床応用可能となれば、眼表面への影響は重要な検討課題となると考えた。以前に、我々は Rho の阻害が創傷治癒において血管新生を抑制し、細胞外基質の制御も示すことに注目し、ROCK 阻害薬がテノン囊線維芽細胞の筋線維芽細胞への転化抑制効果を持ち、家兎眼における濾過手術動物実験モデルにおいて濾過胞の癒痕形成を抑制することを報告した。ROCK 阻害薬については、その眼圧下降への作用機序、ほかの眼組織への影響などのさらなる検討は重要な課題であると考えた。

2. 研究の目的

(1)現在、緑内障手術の第一選択である線維柱帯切除術において、術後の適切な濾過胞形成には結膜及び結膜下テノン囊組織における癒痕形成の制御が重要であり、濾過胞組織は前房水中の生理活性因子の影響を直接受けることになる。より安全な形で、結膜下のテノン囊の癒痕形成を抑制する方法が必要であり、血管新生抑制等はターゲットとして有望と考えた。従来の増殖抑制による癒痕抑制ではなく、分子機構・生理的因子により制御されているテノン囊線維芽細胞の細胞動態の制御を、特に血管新生抑制に注目して検討し、テノン囊の創癒機転の解明やより安全な癒痕形成の抑制方法の検討を目的とした。

(2)房水流出路には圧依存性の経線維柱帯シュレム管経路と圧非依存性の経ぶどう膜強膜流出路がある。ROCK 阻害薬は経線維柱帯シュレム管流出路において、線維柱帯細胞や細胞外マトリックスへの影響は検討されていたが、シュレム管内皮細胞への影響について詳細はあきらかではない。

3. 研究の方法

臨床症例の房水を採取・検討を行い、さまざまな生理活性物質とテノン囊の癒痕形成への検討を行う。ヒト培養テノン囊細胞を用いた *in vitro*での薬物への反応と生理的因子への応答反応、細胞外基質の変化の観察・細胞接着因子・発現因子の検討、および病態との関連の評価を検討する。

また、培養シュレム管内皮細胞を用いて、ROCK 阻害薬の細胞骨格、細胞接着、色素透過性への影響等を検討し、眼圧下降機序の詳細な検討を行う。

4. 研究成果

手術症例から前房水を採取、またテノン囊細胞を採取し培養、サンプル中の生理活性因子 (IL6、VEGF など)を測定、培養細胞では緑内障薬や血管新生抑制薬への反応、細胞外基質の変化の観察・細胞接着因子・発現因子の検討、および病態との関連を評価した。また、ROCK 阻害薬のシュレム管内皮細胞への影響について、胞骨格、細胞接着、色素透過性への影響等を検討、その臨床的意義や今後の発展についての考察を行い、学会発表、論文発表を行った。

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9件)

本庄 恵、新しい緑内障・高眼圧治療薬
タブコム配合点眼液(タフルプロスト/
チモロールマレイン酸塩)の高齢者での
使い方 Geriatric Medicine、52 巻、2014、
293-298

吉谷栄人、本庄 恵他、左視神経炎を左
眼視神経炎を契吉谷栄人機に早期神経梅毒と診断された高齢者の一例、眼科、査読有、2013、55 巻、633-637

本庄 恵、緑内障手術の EBM 『トラベクトミー vs トラベクトミー』、眼科手術、2012、1 巻、4-9

本庄 恵、新しい緑内障治療薬の *in vitro* 評価、眼科、2012、54 巻、1161-1173

本庄 恵、高齢者に配合剤を処方する場合の注意点、眼科グラフィック、2012、1 巻、49-52

Kameda T, Honjo M et al. Effects of a Rho-Associated Protein Kinase

Inhibitor on Monkey Schlemm's Canal
Endothelial Cells Invest Ophthalmol
Vis Sci 53 3092-3103, 2012

本庄 恵、緑内障手術の EBM 『トラベク
レクトミーvs トラベクロトミー』、眼科
手術、1巻、2012、4-9

本庄 恵、緑内障セミナー 『1. 眼圧の
アラテン:治療とのタイトな関連』、眼科、
53巻、2011、1628-1632

本庄 恵、疾患を有する高齢者が来院し
たら、日本歯科評論、2011、184-187

〔学会発表〕(計 17 件)

本庄 恵、緑内障 高齢者における診
断・治療の留意点、第 3 回越のくに緑内
障研究会、2014 年 2 月 21 日、福井

本庄 恵、ROCK 阻害薬 新しい緑内障治
療の可能性、東北眼疾患病態研究会、2013
年 12 月 20 日、仙台

本庄 恵、高齢者緑内障の経過観察と OCT、
第 3 回症例に学ぶ OCT 研究会、2013 年 12
月 4 日、東京

本庄 恵、高齢者の緑内障、治療と経過
観察、第 14 回神奈川県眼科学術講演会
2013 年 9 月 28 日横浜

Megumi Honjo, Cytoskeletal drug as a
new possible medicine for glaucoma,
World glaucoma congress, 2013.7.18,
Vancouver Convention center

本庄 恵、横須賀市眼科医会学術講演会、
緑内障薬物治療 高齢者における診断・
治療の留意点、2013 年 7 月 23 日横須賀

本庄 恵、緑内障薬物治療・高齢者での
留意点、第三回北海道グラウコーマカン
ファレンス 2013 年 6 月 28 日札幌

本庄 恵、高齢者の緑内障、治療と経過
観察、京都府眼科医会北部ブロック学術
講演会、2013 年 6 月 22 日福知山

本庄 恵、緑内障日常診療のコツと薬物
治療の基本の「き」、第 117 回日本眼科学
会総会セミナー、2013 年 4 月 6 日、東京

本庄 恵、緑内障薬物治療・高齢者での
留意点、第 21 回横浜 Glaucoma meeting、
2013 年 2 月 22 日、横浜

本庄 恵、高齢者の緑内障・治療と経過
観察、豊島区眼科医会講演会 2013 年 1 月
19 日、東京

本庄 恵、高齢者の緑内障・治療と経過
観察、第二回札幌緑内障セミナー、2012
年 11 月 17 日、札幌

本庄 恵、緑内障ガイドライン第三版、
城北地区眼科医会学術講演会、2012 年 10
月 6 日、東京

本庄 恵、高齢者緑内障の診断治療・高
齢者緑内障の経過観察 第 22 回日本緑
内障学会シンポジウム、2011 年 9 月 24
日、秋田

本庄 恵、眼圧のアラテン：治療とのタ
イトな関連、第 115 回日本眼科学会総会
セミナー、2011 年 5 月 15 日、東京

本庄 恵、細胞骨格制御による緑内障治
療の可能性、第 64 回日本臨床眼科学会シ
ンポジウム 6 眼圧下降薬の現状と未来、
2010 年 11 月 12 日、神戸国際会議場

本庄 恵、緑内障治療薬・新しい作用の
可能性、板橋区眼科医会学術講演会、2010
年 9 月 18 日、東京

〔図書〕(計 6 件)

本庄 恵他、緑内障診療クローズアップ
2014 年 メジカルビュー 総ページ 274

本庄 恵他、All about 原発閉塞隅角緑内
障 2014 年 医学書院 総ページ 300

本庄 恵他、All about 開放隅角緑内障
2013 年 医学書院 総ページ 420

本庄 恵他、緑内障薬物治療ガイド 中山
書店 2012 年 総ページ 308

本庄 恵他、専門医のための眼科診療ク
オリファイ 3 緑内障診断ガイド 中山書
店 2011 年 総ページ 271

本庄 恵他、家庭医学大全科 緑内障
法研 2010 年 総ページ 3048

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

なし

6．研究組織

(1)研究代表者

本庄 恵（Honjo, Megumi）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・
東京都健康長寿医療センター研究所・研究員
研究者番号：60399350

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし