

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791970

研究課題名（和文）

角膜菲薄化疾患に対するコラーゲンクロスリンクングによる人工角膜実質移植の検討

研究課題名（英文） Study of artificial cornea transplantation by using collagen cross-linking for corneal thinning disease

研究代表者

宮井 尊史（MIYAI TAKASHI）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40599007

研究成果の概要（和文）：コラーゲンを基材として用い、in vivo での長波紫外線（UV-A）を用い人工角膜実質として用いることを最終目標とし、今回は角膜クロスリンクングによる角膜の特性の変化について種々の方法で検討を行った。レオメーターを用いた評価系の確立を試みたが再現性が不十分であった。白色家兎による角膜クロスリンクング眼の糸かけ血管新生の検討ではコントロール眼と比べ差はみられなかった。上皮を剥ぐ方法と剥がない方法について白色家兎を用いて検討したところ、前眼部 OCT によるデマルケーションラインの位置は上皮を剥ぐ方法の方が深い位置に見られた。

研究成果の概要（英文）：We studied changes of corneal property by UV-A collagen crosslinking, in order to develop artificial corneal stroma as a final goal. We attempted to establish a rating system using a rheometer, but reproducibility was insufficient. In a rabbit study of angiogenesis by suture neovascularization model, there was no difference between cross-linked eye and control. In a rabbit study to compare epithelium-on crosslinking with epithelium-off by anterior segment OCT, we found the level of demarcation line was shallow in epithelium-on eyes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

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：角膜、コラーゲン

1. 研究開始当初の背景

角膜が不可逆的に菲薄化していく疾患として角膜中央下方が不可逆的に菲薄、突出化する円錐角膜という疾患や感染や炎症が原因として角膜実質が融解・菲薄化する角膜潰瘍という疾患がある。今まで角膜実質が菲薄化した疾患に対する角膜実質の補填方法はなく、円錐角膜の場合進行すると急性水腫と呼ばれる中央部の急激な浮腫を生じて重篤な視機能障害をきたし、角膜潰瘍の場合疾患によっては角膜穿孔をおこす

段階で角膜移植が行われるというのが現状である。

しかしながら、国内アイバンクの移植用角膜は不足しており、移植用角膜を入手するまで長期間待機するか、輸入角膜に頼らねばならず、早急に角膜移植手術が求められる状況に対応できていないのが実情である。

また、近年、円錐角膜の進行を抑制する治療法として、リボフラビン（ビタミン B2）点眼下での長波紫外線（UV-A）照射を行い、

角膜実質間のコラーゲンを架橋することで角膜を硬化させ円錐角膜の進行を抑制する角膜クロスリンキングという治療法がドイツのSeilerらにより開発され注目を浴びている。ただ、現在の角膜クロスリンキングでは、角膜の硬化により円錐角膜の進行を抑えることはできるが、進行した症例で菲薄化してしまった角膜厚を回復することができず、適応が初期～中期の症例に限られるという限界がある。

2. 研究の目的

コラーゲンを基材として用い、*in vivo*での長波紫外線(UV-A)照射を用いた角膜クロスリンキングによる架橋重合により人工角膜実質として用いることができるのではないかという点に着目し、その臨床応用化を最終目標とするものである。

今回はUV-A角膜クロスリンキングによる角膜の特性の変化について種々の方法で検討を行った。

3. 研究の方法

1) 角膜クロスリンキング後硬度の評価系の確立を目的として摘出豚眼に対してレオメーターを用いた基礎実験を行った。

2) 白色家兎にUV-A角膜クロスリンキングを行った後、糸かけによる血管新生の検討を行った。

3) 白色家兎に対してUV-A角膜クロスリンキングを行う際に角膜上皮を剥ぐ方法と剥がない方法について片眼ずつに行い効果の検証を行った。

4. 研究成果

1) 摘出豚眼に対してUV-A角膜クロスリンキング(上皮を剥ぐ方法及び剥がない方法)を行い、コントロール眼と比較してレオメーターを用いた再現性の検討を行ったが、固定部位の問題があり十分な再現性は得られなかった。固定リングのサイズを変更するなど固定方法について変更を行ったが、再現性は不十分な結果であった。

2) 白色家兎にたいし、UV-A角膜クロスリンキングを行った後、糸かけによる血管新生の検討を行った。コントロール眼と比較しても角膜クロスリンキング眼と差は見られなかった。

3) 前眼部OCTによる断層像の観察では、角膜がクロスリンクされている領域とされていない領域の境界とされるデマルケーションラインの観察ができ、上皮を剥ぐ方法は剥がない方法より深い位置にラインがみられた。角膜内皮細胞密度は上皮を剥いだ方法の方が低い傾向にあった。これは、兎角膜がヒト角膜に比べ薄いことによると考えられ

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 8 件)

1. Fukuda R, Usui T, Miyai T, Mori Y, Miyata K, Amano S. Corneal thickness and volume measurements by swept source anterior segment optical coherence tomography in normal subjects. *Curr Eye Res.* 38(5):531-536; 2013. 査読有
2. Fukuda R, Usui T, Miyai T, Yamagami S, Amano S. Tear meniscus evaluation by anterior segment swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 155(4):620-624; 2013 査読有
3. Hiraoka T, Miyata K, Nakamura Y, Miyai T, Ogata M, Okamoto F, Oshika T. Influences of cycloplegia with topical atropine on ocular higher-order aberrations. *Ophthalmology.* 120(1):8-13; 2013. 査読有
4. Mimura T, Usui T, Yamagami S, Miyai T, Amano S. Relation between total tear IgE and severity of acute seasonal allergic conjunctivitis. *Curr Eye Res.* 37(10):864-870; 2012. 査読有
5. Mimura T, Usui T, Yamagami S, Miyai T, Amano S. Relationship between total tear IgE and specific serum IgE in autumnal allergic conjunctivitis. *Cornea.* 32(1):14-19; 2013. 査読有
6. Fukuda R, Usui T, Tomidokoro A, Mishima K, Matagi N, Miyai T, Amano S, Araie M. Noninvasive observations of peripheral angle in eyes after penetrating keratoplasty using anterior segment fourier-domain optical coherence tomography. *Cornea.* 31(3):259-263; 2012. 査読有
7. Mori Y, Miyai T, Kagaya F, Nagai N, Osakabe Y, Miyata K, Amano S.

Intraoperative mydriasis by intracameral injection of mydriatic eye drops: in vivo efficacy and in vitro safety studies. Clin Experiment Ophthalmol. 39(5):456-461;2011.

査読有

8. Miyata K, Miyai T, Minami K, Bissen-Miyajima H, Maeda N, Amano S. Limbal relaxing incisions using a reference point and corneal topography for intraoperative identification of the steepest meridian. J Refract Surg. 27(5):339-44;2011. 査読有

〔学会発表〕（計2件）

1. 発表者： Miyai T, Mimura T, Usui T, Yamagami S, Amano S.

発表表題：Frequencies and characteristics of renewing rigid gas permeable contact lenses in keratoconus patients.

学会：The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2012 annual meeting

発表年月日：2012年5月9日

場所：アメリカ、フォートローダーデール

2. 発表者： 宮井尊史

発表表題：インストラクションコース 円錐角膜の最新の治療 今後の展望

学会：第27回日本白内障屈折矯正手術学会総会

発表年月日：2012年6月16日

場所：東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮井 尊史 (MIYAI TAKASHI)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40599007

