

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2016

課題番号：25713057

研究課題名(和文) 網脈絡膜疾患に対するリンパ管をターゲットとした新しい治療戦略

研究課題名(英文) New therapeutic strategies targeting lymphatic vessels for retinochoroidal disease

研究代表者

中尾 新太郎(Nakao, Shintaro)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：50583027

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：リンパ管は多くの疾患において血管新生に伴い誘導されることが知られている。我々は加齢黄斑変性などで観察される脈絡膜血管新生において、明らかなリンパ管は誘導されないことを報告した。またマクロファージがこれら血管リンパ管新生誘導に重要であることから、脈絡膜血管新生においてM2マクロファージが重要であり、加齢とともにM2分画が優位となること、またROCK2がその分子標的となることを報告した。網膜血管新生モデルにおいても検討を行ったが、Lyve1、podoplanin陽性リンパ管は観察できなかった。網膜血管新生モデルにおいてはLyve1発現が上昇しており、主にマクロファージでの発現が観察された。

研究成果の概要(英文)：Lymphatic vessels are known to be induced with angiogenesis in various diseases. We reported that typical lymphatic vessels were not induced in choroidal neovascularization which is often observed in age-related macular degeneration. In addition, macrophages are important for lymphangiogenesis. Our study revealed M2 macrophages are important in choroidal neovascularization. Furthermore, we reported M2 macrophages predominates with age, and that ROCK2 is the molecular target. Furthermore, we examined if lymphatic vessel could be induced during retinal neovascularization model, but Lyve-1 podoplanin positive lymphatics could not be observed. Lyve1 expression was elevated in the model and the expression could be observed in macrophages.

研究分野：血管生物学

キーワード：血管新生 リンパ管新生

1. 研究開始当初の背景

血管が赤血球という有色素細胞を含むことにより可視できるのに対して、リンパ管は可視できないという理由により長い間研究がされてこなかった。近年の分子生物学的研究により、リンパ管特異的マーカーやリンパ管新生/活性化促進因子が発見され、生理的にも病態においてもリンパ管が重要な役割をしていることが、この10年で急速に解明されつつある。しかし眼科領域においては以前不明な点が多く、眼科学成書にもリンパ管の項目がない。また、中途失明の上位である加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫は、血管からの滲出性変化が視力低下に深く関与している。最近、血管からの漏出を抑制する VEGF 阻害剤が、一定の効果を示している。しかし、難治例も存在するのが事実である。

2. 研究の目的

研究の目的は、中途失明の上位である加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫を代表する網脈絡膜滲出性病変に対して、リンパ管をターゲットとした新しい治療戦略の可能性を検討する。

3. 研究の方法

ヒト硝子体手術時摘出サンプル、動物モデルを用いて網脈絡膜疾患におけるリンパ管とリンパ管新生関連因子 (VEGF-C, VEGF-D, LYVE-1, podoplanin) の発現変化を検討する。さらには、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性の滲出性変化に対するリンパ管(様)機能活性化治療の可能性を検討したい。これは眼球のリンパ管(様)機能を活性化することにより、滲出液流出促進を促し滲出性変化を改善するという新しい観点からの治療法開発である。

4. 研究成果

我々は加齢黄斑変性などで観察される脈絡膜血管新生において、明らかなリンパ管は誘導されないことを報告した。またそのような研究の中で加齢黄斑変性に伴う脈絡膜血管新生と透過性亢進において M2 マクロファージが重要であり、加齢とともに M2 分画が優位となること、また ROCK2 がその分子標的となることを報告した。また、網膜血管新生モデルにおいても検討を行ったが、Lyve-1 陽性 podoplanin 陽性の典型的リンパ管は観察できなかった。網膜血管新生モデルにおいては Lyve-1 発現が上昇しており、主にマクロファージでの発現が観察された。その他、

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)

1. Yamaguchi M, Nakao S, Arima M, Wada I, Kaizu Y, Hao F, Yoshida S, Sonoda KH. (2017) Rho-Kinase/ROCK as a Potential Drug Target for

Vitreoretinal Diseases. *J Ophthalmol* in press.

2. Nakao S, Kaizu Y, Oshima Y, Sakamoto T, Ishibashi T, Sonoda KH (2016) Optical Coherence Tomography Angiography for Detecting Choroidal Neovascularization Secondary to Punctate Inner Choroidopathy: A Case Report *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 47:1157-1161

3. Yamaguchi M, Nakao S, Kaizu Y, Kobayashi Y, Nakama T, Arima M, Yoshida S, Oshima Y, Takeda A, Ikeda Y, Mukai S, Ishibashi T, Sonoda KH. (2016) High-Resolution Imaging by Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy Reveals Two Morphologically Distinct Types of Retinal Hard Exudates. *Sci Rep*. 19;6:33574.

4. Nakao S, Arita R, Sato Y, Enaida H, Ueno A, Matsui T, Salehi-Had H, Ishibashi T, Sonoda KH (2016) Wide-Field Laser Ophthalmoscopy for Imaging of Gas-filled Eyes After Macular Hole Surgery. *Clin Ophthalmol*. 10:1623-30.

5. Kaizu Y, Nakao S, Yamaguchi M, Murakami Y, Salehi-Had H, Ishibashi T. (2016) Detection of Airbag Impact-induced Cone Photoreceptor Damage by Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy: A Case Report. *BMC Ophthalmol*. 16:99.

6. Yamaguchi M, Nakao S, Arita R, Kaizu Y, Arima M, Zhou Y, Kita T, Yoshida S, Kimura K, Isobe T, Kaneko Y, Sonoda KH, Ishibashi T. (2016) Vascular Normalization by ROCK Inhibitor: Therapeutic Potential of Ripasudil (K-115) Eye Drop in Retinal Angiogenesis and Hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1;57:2264-2276.

7. Nakao S, Ikeda Y, Emi Y, Ishibashi T. (2016) Possibility of Müller Cell Dysfunction as the Pathogenesis of Paclitaxel Maculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 1;47:81-84.

7. Zandi S, Nakao S (equal 1st author), Chun KH, Fiorina P, Sun D, Arita R, Zhao M, Schueller O, Campbell S, Taher M, Mahdi, Melhorn MI, Gatti F, Tezza S, Xie F, Vergani A, Yoshida S, Ishikawa K, Yamaguchi M, Sasaki F, Schmidt-Ullrich R, Hata Y, Enaida H, Yuzawa M, Yokomizo T, Kim YB, Sweetnam P, Ishibashi T, Hafezi-Moghadam A. (2015) ROCK-Isoform Specific Polarization of Age-Related Macular Degeneration Associated Macrophages: Introducing Immune Imbalance as a Cause of Disease. *Cell Rep*. 10:1173-86.

8. Nakao S, Kaizu Y, Yoshida S, Iida T, Ishibashi T. (2014) Spontaneous remission of acute zonal occult outer retinopathy: follow-up using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 253:839-843.

9. Nakao S, Arita R, Nakama Y, Yoshikawa H, Yoshida S, Enaida H, Matsui T, Hafezi-Moghadam A and Ishibashi T (2013) Wide Field Laser Ophthalmoscopy for Mice: A Novel Evaluation System for Retinal/Choroidal Angiogenesis in Mouse. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 54:5288-5293

〔学会発表〕(計 17 件)

1. Nakao S: Strategy to advance translational research in retinal vascular diseases. 第24回日本血管生物医学学会学術集会, 長崎, 2016/12/8 (シンポジウム)
2. 中尾新太郎, 海津嘉弘, 和田伊織, 山口宗男, 吉田茂生, 田中伸, 水落昌晴, 石橋達朗, 園田康平: 超高分解能 en face OCT による糖尿病網膜症における hyperreflective foci の観察. 第55回日本網膜硝子体学会, 東京, 2016/12/04 (一般口演)
3. Nakao S: Impact of Anti-VEGF Therapy on Photoreceptor in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration 1st Japan-Taiwan Vitreoretinal Joint Meeting, Taipei, Taiwan, 2016/10/30 (招待講演)
4. 中尾新太郎: AO-SLO 観察からのさらなる糖尿病網膜症病態解明. 第22回糖尿病眼学会. 2016年10月7日, 仙台 (シンポジウム)
5. 中尾新太郎: DR の基礎から臨床を考える. 第22回糖尿病眼学会. 2016年10月7日, 仙台 (シンポジウム)
6. Nakao S, Oshima Y, Kaizu Y, Yamaguchi M, Yoshida S, Ishibashi T, Sonoda KH: Impact of Anti-VEGF Therapy on Photoreceptor in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration 49th Annual Retina Society Meeting, San Diego, USA, 2016/09/16 (Oral presentation)
7. Nakao S: ROCK Inhibitor for Diabetic Retinopathy. World Ophthalmology Congress 2016. 2016/02/08, Guadalajara, Mexico (Symposium)
8. Nakao S, Oshima Y, Yoshida S, Yamaguchi M, Nakama T, Kobayashi Y, Nakatake S, Kubo Y, Kano K, Shiose S, Yasuda M, Sonoda KH, Ishibashi T: Evaluation of Vascular Lesion Before and After Anti-VEGF Therapy for Age-Related Macular Degeneration by OCT Angiography.

The 54th Annual Meeting of Japanese Retina and Vitreous Society. 2015/12/05, Tokyo, Japan (Symposium)

9. 中尾新太郎, 吉田茂生, 山口宗男, 海津嘉弘, 中間崇仁, 小林義行, 久保夕樹, 大島裕司, 石橋達朗: 糖尿病黄斑浮腫の微小血管瘤に対する抗 VEGF 療法の効果: AO-SLO による検討. 第21回日本糖尿病眼学会 2015/11/28 (一般口演)
10. Nakao S, Mukai S, Yamaguchi M, Ishibashi T: High-Resolution Imaging by Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy Reveals Two Types of Retinal Hard Exudates. Retina Society Meeting, 2015/11/7 (Poster)
11. 中尾新太郎, 池田康博, 宮崎勝徳, 大石誠一郎, 石橋達朗: 薬剤中止により寛解したパクリタキセル黄斑浮腫の1例. 第85回九州眼科学会 2015/5/30, 鹿児島 (一般口演)
12. Nakao S: ROCK as a Therapeutic Target in Diabetic Retinopathy. Asia-ARVO 2015. 2015/02/16, Yokohama, Japan (Symposium)
13. Nakao S: High-resolution Imaging by Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy Reveals Two Types of Retinal Hard Exudates. 48th Annual Retina Society Meeting, Paris, France, 2015/10/7 (Poster)
14. Nakao S, Arita R, Yamaguchi M, Ishibashi T: Characterization of Microaneurysm in Diabetic Retinopathy Using Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy. ARVO annual meeting, Orland, USA, 2014/5/4 (Poster)
15. 中尾新太郎: 糖尿病網膜症における ROCK の病態関与: ROCK 阻害剤の臨床応用への可能性. 第118回日本眼科学会. 2014/04/03, 東京 (シンポジウム)
16. 中尾新太郎, 大島裕司, 吉田茂生, 塩瀬聡美, 安田美穂, 狩野久美子, 石橋達朗: 滲

出型加齢黄斑変性患者における抗 VEGF 薬の視細胞への影響: AO-SLO による短期評価
厚生労働省難治性疾患克服研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班 平成 25 年度
班会議 2014/01/24, 名古屋 (一般口演)

17. 中尾新太郎, Souska Zandi, 石川桂二郎, 吉田茂生, 佐々木文之, 横溝岳彦, Ali Hafezi-Moghadam, 石橋達朗: 加齢黄斑変性における ROCK アイソフォーム特異的 macrophage education therapy 第 21 回日本血管生物医学会学術集会 2013/9/26, 大阪 (一般口演)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.eye.med.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中尾 新太郎 (NAKAO, Shintaro)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号: 50583027

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()