

令和 2 年 2 月 13 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11276

研究課題名(和文) 緑内障における前房水と血中BDNFの濃度の検討

研究課題名(英文) BDNF in the anterior chamber and serum blood in glaucoma patients

研究代表者

中元 兼二 (Kenji, Nakamoto)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：30287734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：眼圧が十分に低下しているにもかかわらず、進行する緑内障患者が数多くいる。網膜神経細胞死には、以前よりBDNFなどの神経保護因子が注目されており動物実験では有用性が報告されている。しかしながら、緑内障患者の眼球内におけるBDNFの分布や量などは不明である。本研究では緑内障において眼球内のBDNFが低下しているのかどうか、また量の変化があるならばその変化が血液中の濃度変化と相関するかどうかを明らかにしようというものである。またこの結果から将来的にBDNFを用いた遺伝子治療の応用することが出来るのかどうかについて検討しようというものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

緑内障は失明第一位の疾患であり、少しでも失明を防ぐことは急務であり、高い学術的意義と社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：There are a number of glaucoma patients who progress the disease despite the decrease of intraocular pressure. Retinal ganglion cell death has long been focused on neuroprotective factors such as BDNF, and its usefulness has been reported in animal experiments. However, the distribution or amount of BDNF in the eye of a glaucoma patient is unknown. In this study, it is intended to determine whether BDNF is reduced in glaucoma, and if there is a change in the amount, whether the change correlates with the change in blood concentration. Moreover, from this result, we will examine whether it is possible to apply gene therapy using BDNF in the future.

研究分野：緑内障

キーワード：緑内障 神経保護因子 BDNF

1. 研究開始当初の背景

緑内障とは眼の情報伝達する網膜の3次ニューロン(網膜神経節細胞)が原因不明の障害を受け死滅し、視野が欠損する疾患である。視野欠損は不可逆的であり、視野欠損を自覚する際には、失明直前である事が多い。我が国では後天的失明原因の第1位の疾患であり、平成12年度に行われた疫学調査(通称:多治見スタディ)では40歳以上で5%の有病率と報告されている。近年新たな緑内障点眼薬が登場しているにも関わらず、新規の失明者は増加傾向である。少子高齢化が進む現代において高齢者の緑内障による失明の増加は、国家としても重要な問題であると考えられる。

緑内障の原因は眼圧の上昇がその一因であり、現在の緑内障の治療法は、点眼薬を用いて眼圧を下げ病期の進行を遅らせることが主体である。しなしながら、日本では眼圧が正常にも関わらず緑内障が進行する正常眼圧緑内障の患者が多く、緑内障全体の7割を占める。眼圧以外の因子も原因になっていると考えられている。

近年網膜の神経細胞死を防ぐ観点から、神経保護因子が注目されている。神経保護因子の研究は多数なされてきており、動物モデルで網膜神経節細胞の変性に対して効果的な神経保護効果を示している(Pfeiffer N, Cell Tissue Res. 2013)。中でも Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) は主要な神経保護因子であり、ciliary neurotrophic factor (CNTF)のように投与による副作用の報告はない。また近年 BDNF は開放隅角緑内障患者の血中において BDNF が低下することが報告された。また視野の指標である Pattern standard deviations (PSD)において、PSDの進行と共に BDNF の低下が認められている。BDNF と緑内障との関わりについて検討を行うことは、緑内障におけるバイオマーカーとなり得る可能性と BDNF の投与を行う治療研究に結びつくと考えている。

2. 研究の目的

眼圧が十分に低下しているにもかかわらず、進行する緑内障患者が数多くいる。網膜神経細胞死には、以前より BDNF などの神経保護因子が注目されており動物実験では有用性が報告されている。しかしながら、緑内障患者の眼球内における BDNF の分布や量などは不明である。本研究では緑内障において眼球内の BDNF が低下しているのかどうか、また量の変化があるならばその変化が血液中の濃度変化と相関するかどうかを明らかにしようというものである。またこの結果から将来的に BDNF を用いた遺伝子治療の応用することが出来るのかどうかについて検討しようというものである。

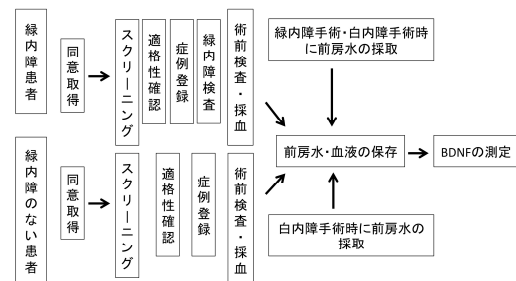
3. 研究の方法

研究対象者としては、原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障および白内障で手術を受ける患者とする。担当医が日本医科大学附属病院薬物治験審査委員会で承認を得た同意説明文書を研究対象候補者に渡し、文書及び口頭により十分な説明を行う。研究対象候補者には質問する機会、及び同意するかどうかを判断するための十分な時間を与え、担当医は候補者が本研究の内容を十分に理解したことを確認したうえで、候補者の自由意思による同意を得る。

研究のスケジュールを右記に記す。

主要評価項目としては、前房内及び血中 BDNF 量を ELISA 法で測定する。

副次的評価項目としては、緑内障患者のみを対象として、ハンフリー視野検査(プログラム 24-2 または 30-2)の Mean Deviation (MD), Pattern standard deviation (PSD) と前房内及び血中 BDNF 量との相関を検討する。また、Optical Coherence Tomography(OCT)における



Ganglion Cell Complex (GCC)厚と房内及び血中 BDNF 量との相関についても検討する。

4 . 研究成果

症例は、白内障手術(42名)および線維柱帯切除術(24名)を施行予定の66名の患者。平均年齢 67.6 ± 11.6 歳。POAGは14名、NTGは10名であった。白内障患者(12.4 ± 10.0 ng/ml)に比べ、緑内障患者(7.1 ± 3.7 ng/ml)で有意に血中 BDNF は低下していた($p < 0.01$)。ハンフリー視野検査では、後期より早期で BDNF が低下していた。POAGよりNTGでBDNFが低下していた。しかしながら、ハンフリー視野検査値及びOCTのパラメーター値と血清BDNFの間に相関関係は認められなかった。

前房内 BDNF は ELISA で測定限界値以下であった。今後、新たな技術を用い、低濃度であった BDNF の測定を行って行く。

緑内障患者で有意に BDNF 濃度が低下しており、今後緑内障のバイオマーカーとして期待されると共に、遺伝子治療における BDNF の補充療法についても期待される。

最後に、細かいデータ結果については、Journal of Nippon Medical School を参照されたい。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Igarashi T, Nakamoto K, Kobayashi M, Suzuki H, T Arima, Suzuki H, Igarashi T, Okada T, Takahashi H. Examination of serum BDNF in glaucoma patients. J Nippon Med Sch. in press.

〔学会発表〕(計 2 件)

1. 五十嵐勉、中元兼二、小林舞香、飛田悠太郎、岡田尚巳、高橋浩 緑内障患者の血清脳由来神経栄養因子(BDNF)の検討 日本緑内障学会 熊本 2019年9月
2. Igarashi T, Nakamoto K, Kobayashi M, Tobita Y, Takao K, Takahashi H, Okada T. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in glaucoma patients. Japanese society of gene and cell therapy. Tokyo. 2019 7.

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：高橋浩
ローマ字氏名：Hiroshi Takahashi
所属研究機関名：日本医科大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：00188046

研究分担者氏名：五十嵐勉
ローマ字氏名：Tutomu Igarashi
所属研究機関名：日本医科大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：10421190

(2)研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。