

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11437

研究課題名(和文) 白内障手術における水素の角膜内皮保護効果

研究課題名(英文) Protection of corneal endothelium using hydrogen in cataract surgery

研究代表者

高橋 浩 (Takahashi, Hiroshi)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：00188046

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：白内障超音波乳化吸引術(PEA)における角膜内皮障害の原因としてフリーラジカルの関与が示唆されてきた。角膜内皮細胞が酸化ストレス障害を受けることが明らかとなった。我々は、OH・をトラップする水素ガスを眼内灌流液に溶解し、ウサギで実験を行ったところ、有意に角膜混濁を低下させ、酸化ストレスマーカーである4HNEや8OHdGを低下させることに成功した(Igarashi et al., Sci Rep. 2016)。今回、臨床的に水素含有眼内灌流液を用いた。水素により角膜内皮細胞の減少率は抑制され有用性を確認出来た(Igarashi et al., Am J Ophthalmol. 2019)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

白内障手術は手術手技の進化により、年間150万件行われている手術である。しかしながら、超音波を用いて行うため、角膜内皮障害が生じ、術後水疱性角膜症となってしまう患者も多い。日本では、角膜移植に至る原因の約半分は、白内障手術である。日本では角膜移植に使用する角膜の数が足りず、数年間待機になることも少なくなく、水疱性角膜症を予防する白内障手術の確立が重要である。今回、水素を用いることで、角膜内皮障害を軽減させることに成功した。数多くの症例に水素を用いることで、水疱性角膜症の発生率を抑え、さらには、他の原因で角膜移植に至る患者さんが早期に角膜移植を受けられるようになることを願う。

研究成果の概要(英文)：The involvement of free radicals has been suggested as a cause of corneal endothelium damage in phacoemulsification (PEA). It was revealed that corneal endothelial cells were damaged by oxidative stress.

Our recent study examined the use of H<sub>2</sub> dissolved in irrigation solution during PEA and demonstrated its marked effects in protecting the corneal endothelium from oxidative stress (4HNE and 8OHdG) in an animal mode (Igarashi et al., Sci Rep). In this experiment, we used H<sub>2</sub> dissolved in irrigation solution. Reduction rates of endothelial cell density were significantly smaller in the H<sub>2</sub> group (Igarashi et al., Am J Ophthalmol. 2019).

研究分野：眼科

キーワード：白内障 超音波乳化吸引術 水素 フリーラジカル 角膜内皮細胞 角膜移植 活性酸素

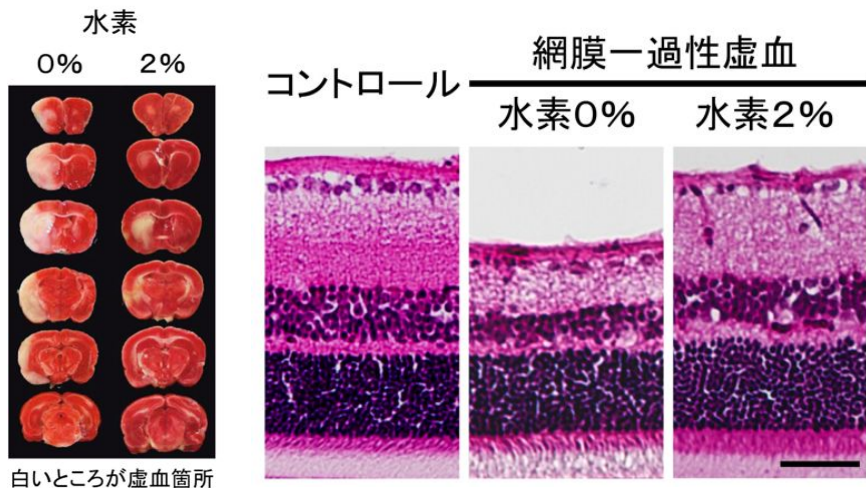
1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景

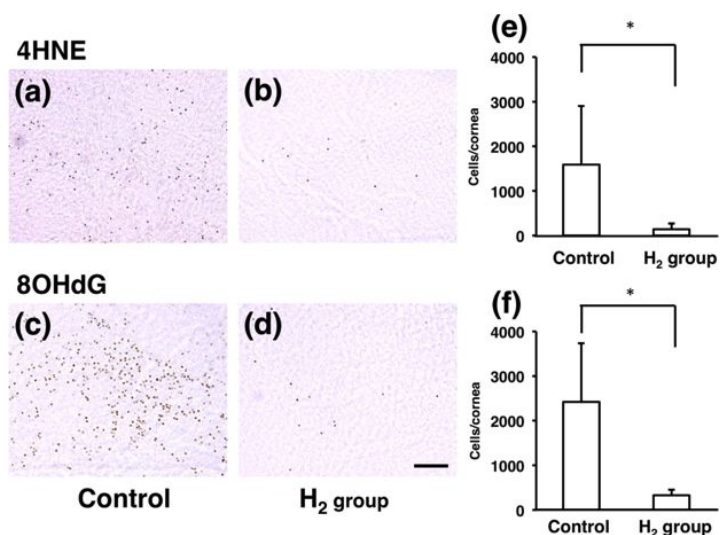
白内障超音波乳化吸引術 (PEA)における角膜内皮障害の原因としてフリーラジカルの関与が示唆されてきた。我々は、模擬眼を用いた PEA シミュレーションにおいて超音波発振によりフリーラジカルの中でも最も酸化力の高いヒドロキシラジカル (OH $\cdot$ ) が発生することを電子スピン共鳴法により証明し (Takahashi et al, Arch Ophthalmol, 2002) さらに動物モデルを用いて、角膜内皮細胞障害が酸化ストレスにより起こることを示した (Murano et al, Arch Ophthalmol, 2008)。PEA は前房内で超音波発振が行われるため、そのエネルギーにより OH $\cdot$  は不可避免的に発生するが、我々の検証により実際に角膜内皮細胞が酸化ストレス障害を受けることが明らかとなった。内眼手術の中でも最も件数の多い PEA の組織傷害因子として活性酸素種、特に OH $\cdot$  が重要であることを確認し、内眼手術と酸化ストレスの関連を考える契機となった。

一方、連携研究者の大澤らは、水素ガスが組織・細胞種を問わず自由に拡散して OH $\cdot$  を選択的に還元する新しい概念の抗酸化物質であり、ラット脳の虚血再還流モデルにおいて OH $\cdot$  による酸化ストレス障害を抑制することを報告した (Ohsawa et al, Nat Med, 2007)。左図は虚血が減少している図である。これを受けて、我々はラット網膜の虚血再還流障害モデルを用いて水素ガスを溶解した点眼液の

効果を検討したところ、右図のように、水素ガスは速やかに硝子体から網膜に到達して網膜厚の菲薄化を抑制した (Oharazawa et al, Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010)。



白内障手術において超音波を用いて水晶体の破碎を行うが、その際超音波より生じる OH $\cdot$  が角膜内皮障害を起こし、長時間超音波発振を必要とする進行性の白内障の場合、水疱性角膜症に至る。日本における角膜移植の最大の原因はこの白内障手術による水疱性角膜症である。我々は、OH $\cdot$  をトラップする水素ガスを眼内灌流液に溶解し、ウサギで実験を行ったところ、有意に角膜混濁を低下させ、酸化ストレスマーカーである 4HNE や 8OHdG を低下させることに成功した (Igarashi et al., Sci Rep. 2016)。



## 2. 研究の目的

本研究の目的は白内障手術における水素の効用を臨床的に検討することである。

## 3. 研究の方法

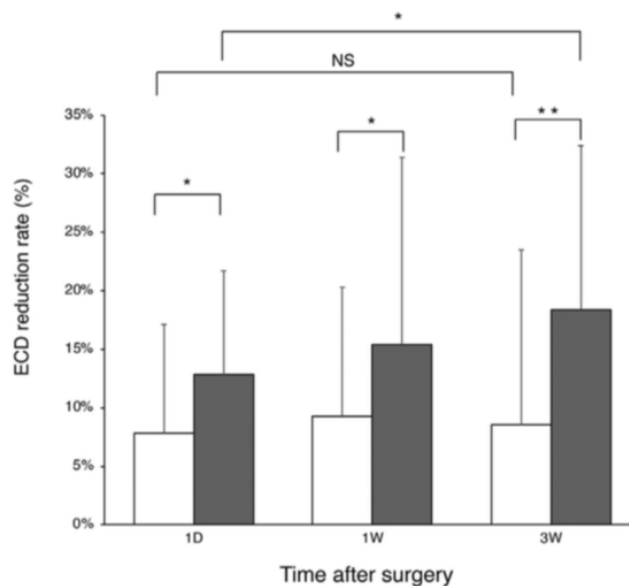
日本医科大学付属病院の薬物治験委員会の承認を得て行った。エメリーライト分類 3.5 以上の患者に対し、通常の灌流液または水素ガス溶

時期	術前	術後 1 日	術後 1 週	術後 3 週
視力・眼圧・通常検査	○	○	○	○
細隙灯顕微鏡検査 (核硬度)	○	○	○	○
ペンタカム	○	○	○	○
フレアセルメーター	○	○	○	○
スペキュラマイクロスコープ	○	○	○	○
アンケート (Face scale)		○	○	○

解灌流液を二重盲検法にて使用する。観察項目としては、角膜内皮細胞数、角膜厚、前房内フレアセル (炎症指数) 等を用いて比較検討し (右表)、水素ガスの効用を検討する。術式は全例、ソフトシェルテクニックと Devide & Conquer 法で行った。

## 4. 研究成果

結果として総エネルギーの指標である Effective phaco time (EPT) は両群に有意な差はなく、同程度の超音波発振を行った。術後の角膜内皮細胞数を検討したところ、術翌日から水素群において角膜内皮細胞の減少率は抑制されており、水素含有眼内灌流液は角膜内皮細胞障害抑制に有効であった (右図)。フリーラジカル障害が超音波乳化吸引術における角膜内皮障害の要因であることが再確認できた (Igarashi et al., Am J Ophthalmol. 2019)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Igarashi Tsutomu, Ohsawa Ikuroh, Kobayashi Maika, Umemoto Yusuke, Arima Takeshi, Suzuki Hisaharu, Igarashi Toru, Otsuka Toshiaki, Takahashi Hiroshi	4. 巻 207
2. 論文標題 Effects of Hydrogen in Prevention of Corneal Endothelial Damage During Phacoemulsification: A Prospective Randomized Clinical Trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 10~17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajo.2019.04.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 五十嵐勉	4. 巻 36
2. 論文標題 水素による術中角膜内皮障害の予防	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 1563-1564
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 五十嵐勉	4. 巻 in press
2. 論文標題 素分子と眼科疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IOL&RS	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 五十嵐勉, 大澤郁郎, 小林舞香, 有馬武志, 小原澤英彰, 高橋浩
2. 発表標題 眼科分野における分子状水素の適用
3. 学会等名 日本医科大学・東京理科大学 第5回合同シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 五十嵐勉、有馬武志、梅本祐介、大石典子、丸山佳織、小林舞香、鈴木久晴、大澤郁朗、高橋浩
2. 発表標題 素で超音波乳化吸引術の角膜内皮障害を防ぐ
3. 学会等名 日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村彩香、有馬武志、五十嵐勉、高橋浩
2. 発表標題 水素点眼による角膜上皮細胞におけるSOD1活性の上昇水素水によるSOD1の活性化
3. 学会等名 日本角膜学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tobita Y, Arima T, Igarashi T, Uchiyama M, Takahashi H.
2. 発表標題 Promotes M2 Macrophage Polarization Through Activation of Cu, Zn Superoxide Dismutase Enzyme.
3. 学会等名 34th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamazaki M, Igarashi T, Kobayashi M, Arima T, Suzuki H, Takahashi H.
2. 発表標題 Hydrogen prevents corneal endothelial damage in cataract surgery.
3. 学会等名 34th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology. (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	五十嵐 勉  (Igarashi Tsutomu)  (10421190)	日本医科大学・医学部・准教授   (32666)	
連携 研究者	大澤 郁朗  (Ohsawa Ikuroh)  (30343586)	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・その他部局等・研究副部長   (82674)	