

機関番号： 11101

研究種目： 若手研究 (B)

研究期間： 2009 ～ 2010

課題番号： 21791663

研究課題名 (和文) イソプロピルウノプロストンの視細胞保護効果に関する研究

研究課題名 (英文) EFFECT OF ISOPROPYLUNOPROSTONE ON PHOTORECEPTOR PROTECTION

研究代表者

伊藤 忠 (ITO TADASHI)

弘前大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号： 00431453

研究成果の概要 (和文) : イソプロピルウノプロストンの点眼液を用いて網膜色素変性モデル動物のひとつであるロドプシントランスジェニックラット (P23H) の網膜変性の進行遅延がみられた。電子顕微鏡にて観察すると視細胞外節の変性が対照群に比べ明らかに変性像が改善されているのが観察された。引き続き、DNA マイクロアレイ法にて網膜での遺伝子発現の差異を検討したところ、対照群とは有意な違いは見いだせなかった。このことから、イソプロピルウノプロストン点眼による視細胞保護作用は視細胞への直接的な影響によるものではないことが示唆された。

研究成果の概要 (英文) : Topical application of isopropyl unoprostone retarded progression of retinal degeneration in the rhodopsin transgenic rats (P23H). Degeneration of rod photoreceptor outer segments were apparently protected in the treated rats comparing to the control rats by electron microscopic investigation. On the other hand, there was no difference in gene expressions in the retina between both groups by DNA microarray analysis. These results indicated that protective effects of topical unoprostone may not be a direct effect to photoreceptors.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2009 年度 | 1,700,000 | 510,000 | 2,210,000 |
| 2010 年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：臨床医学

科研費の分科・細目：外科系・眼科学

キーワード：網膜色素変性、イソプロピルウノプロストン、視細胞

1. 研究開始当初の背景
網膜色素変性患者において緑内障治療薬の

イソプロピルウノプロストン点眼液により
視野や視力が改善する症例が散発的に報告

されていた。

2. 研究の目的

網膜色素変性モデルラットを用いてイソプロピルウノプロストン点眼が本当に網膜変性の進行を抑制するか否か、また抑制するとしたらその分子機構はどうなっているのかを明らかにする。

3. 研究の方法

網膜色素変性モデル動物を用いてイソプロピルウノプロストン点眼を行い、網膜変性の進行度を網膜電図による機能変化、光学的顕微鏡による組織所見の変化、電子顕微鏡による微細構造の変化ならびに DNA マイクロアレイ法にて遺伝子発現の変化を解析する。

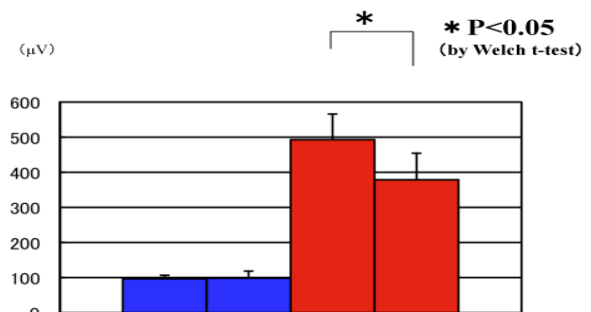
4. 研究成果

網膜電図にてイソプロピルウノプロストン点眼群（治療群）は対照群に比較して a 波の振幅は有意差が見られなかったが b 波において有意に振幅の保存が見られた。光学的顕微鏡所見では特に差が見られなかったが、電子顕微鏡所見で視細胞外節が治療群において明らかに正常所見に近い形態を示していた。対照群ではこれに対し、視細胞外節が極度に變形しているのが確認された。両群の網膜組織における DNA マイクロアレイでは酸化ストレス関連ないしメラニン合成関連に働くタンパク質の遺伝子には有意な発現の差はみられなかった。

イソプロピルウノプロストンは本研究とほぼ同時に臨床治験が行われ、網膜色素変性患者に対する点眼による中心視野改善効果が明らかにされた。本研究は臨床治験で得られた臨床効果に対する基礎的な検討としての性格を有すると考えられる。

右ページに網膜電図 b 波振幅の結果を示す。青は RCS ラット、赤はロドプシントランスジェニックラットであり、各色のうち左はウノプロストン群、右は対照群である。RCS

ラットでは両群間に有意差はみられなかったが、ロドプシントランスジェニックラットでは両群に統計的な有意差がみられた。



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 6 件）

① Nakazawa M, Ohguro H, Takeuchi K, Miyagawa Y, Ito T, Metoki T.

Effect of nilvadipine on central visual field in retinitis pigmentosa: a 30-month clinical trial. *Ophthalmologica*, 225 (1): 120-126, 2011.

② Takeuchi K, Nakazawa M, Metoki T, Yamazaki H, Miyagawa Y, Ito T.

Effects of Solid Hyaluronic Acid Film on Postoperative Fibrous Scar Formation after Strabismus Surgery in Animals, *J Pediat Opth Strab*. In press. 2010 Sep 22:1-4. doi: 10.3928/01913913-20100920-02.

③ 山崎仁志、宮川靖博、目時友美、鈴木 香、伊藤 忠、横井由美子、木村智美、中澤満：トラボプロスト点眼液の点状表層角膜症に対する影響. *あたらしい眼科* 27(8), 1123-1126, 2010.

④ 木村智美、石川 太、山崎仁志、目時友美、伊藤 忠、竹内侯雄、中澤 満：各種緑内障手術の成績. *あたらしい眼科* 26 (9)、1279-1285, 2009.

⑤ Takeuchi K, Nakazawa M, Yamazaki H, Miyagawa Y, Ito T, Ishikawa F, Metoki T.

Solid hyaluronic acid prevents postoperative fibrous scar formation in experimental animal eyes. Arch Ophthalmol 127 (4): 460-464 2009.

⑥伊藤 忠、山崎仁志、横井由美子、目時友美、竹内侯雄、木村智美、中澤 満、楠美智己：内境界膜自然剥離を伴った黄斑円孔症例。あたらしい眼科 26 (12), 1693-1696, 2009.

〔学会発表〕(計 9 件)

①Yumiko Yokoi, Kota Sato, Hajime Aoyagi, Yoshihisa Takahashi, Minako Yamagami, Tadashi Ito, Mitsuru Nakazawa

A Novel Mutation In The *CYP4V2* Gene In A Japanese Patient With Bietti's Crystalline Corneoretinal Dystrophy.

ARVO annual meeting, 2011 May 02, Fort Lauderdale, Florida, U.S.A.

②Tadashi Ito, Yumiko Yokoi, Yukihiko Suzuki, Hiroya Ota, Miki Takada, Mitsuru Nakazawa.

Mesurements Of Anti-oxidant Potentials In Vitreous Fluids Obtained From Patients With Various Vitreoretinal Diseases.

ARVO annual meeting, 2011 May 02, Fort Lauderdale, Florida, U.S.A.

③鈴木 香、鈴木幸彦、伊藤 忠、目時友美、中澤 満。

両眼の再発性視神経炎を初発症状とした抗好中球細胞質抗体関連腎炎。第 114 回日本眼科学会総会。名古屋国際会議場。2010 年 4 月 15 日。

④横井由美子、山崎仁志、目時友美、鈴木幸彦、木村智美、鈴木 香、伊藤 忠、中澤 満、高畑武功、和田龍一、杉田 直。

眼内悪性リンパ腫を契機に発見された T 細胞リンパ腫の 1 例。名古屋国際会議場。2010 年 4 月 15 日。

⑤中澤 満、大黒 浩、山崎仁志、目時友美、宮川靖博、伊藤 忠、竹内侯雄、横井由美子。

ニルバジピンの網膜色素変性の中心視野進行への影響。第 64 回日本臨床眼科学会。神戸国際会議場。2010 年 11 月 12 日。

⑥伊藤 忠、鈴木幸彦、山崎仁志、竹内侯雄、横井由美子、木村智美、中澤 満、吉田恒一。硝子体手術による視神経乳頭マッサージを試みた網膜中心動脈閉塞症の 1 例。第 63 回日本臨床眼科学会。福岡国際会議場。2009 年 10 月 10 日。

⑦竹内侯雄、伊藤 忠、木村智美、横井由美子、鈴木幸彦、中澤 満。

FTA technology を用いた真菌の同定。福岡国際会議場。2009 年 10 月 10 日。

⑧中澤 満、大黒 浩、山崎仁志、目時友美、宮川靖博、伊藤 忠、竹内侯雄、横井由美子。ニルバジピンの網膜色素変性に対する進行遅延効果。第 63 回日本臨床眼科学会。福岡国際会議場。2009 年 10 月 9 日。

⑨竹内侯雄、蝦名祐一、山崎仁志、宮川靖博、伊藤 忠、目時友美、横井由美子、中澤 満。トレハロースによる結膜および皮膚線維芽細胞の抑制効果について。第 113 回日本眼科学会総会。東京国際フォーラム。2009 年 4 月 16 日。

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 忠 (ITO TADASHI)
弘前大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：00431453

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

研究者番号：