

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592566

研究課題名(和文)細胞外マトリックスを介した眼科疾患メカニズムの解明と失明予防法の研究

研究課題名(英文)Mechanism in retinal diseases by extra-cellular matrix and prevention to blindness

研究代表者

生野 恭司(Ikuno, Yasushi)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：50294096

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：実験的加齢黄斑変性モデルをマウスで確立し、細胞外マトリックスを制御するペリオスチン mRNA 発現について Polymerase chain reaction 法を用いて検討した。加齢黄斑変性の発生とともにペリオスチンの発現は緩やかに上昇し、急性期に上昇する対照腫瘍壊死因子アルファの mRNA の発現パターンと異なった。このことから、ペリオスチンは加齢黄斑変性の発生に従い、特異的に上昇すると考えられ、この発現を阻止することで、失明につながる本疾病の予防を行える可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Choroidal neovascularization model was established in mouse model, and the mRNA expression of periostin that regulates the extra-cellular matrix was investigated using polymerase chain reaction. Soon after induction, the periostin expression was slowly up-regulated, and maintained for 28 days. While tumor necrosis factor-alpha, which was used for control, showed an acute increase. This data indicates that periostin is specifically introduced by choroidal neovascularization, and prevention of periostin expression can be a preventive treatment for such conditions as age-related macular degeneration.

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：ペリオスチン 加齢黄斑変性 網膜 眼科

1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性を始めとする眼内血管新生は、特に網膜黄斑部を非可逆的に障害し、本邦における失明原因の上位を占めている。抗血管新生療法の開発は進んでいるが、一旦障害された視力は回復が困難であること、またこれら治療は著しくコストが高いことから、必ずしも継続可能ではない。このことから、治療を離脱する症例もあつとをたらず、そのためさらに、本疾病の影響は甚大である。

一方ペリオスチンは、細胞外マトリックスを制御するたんぱく質として最近注目されており、全身的にも癌や炎症性疾患で上昇することが知られている。癌と加齢黄斑変性は血管新生という点で共通することから、ペリオスチンが加齢黄斑変性の発症に強く関わることが疑われる。

2. 研究の目的

眼底疾患特に実験的加齢黄斑変性におけるペリオスチンの関連を検討する。誘導直後における、1) ペリオスチン mRNA 発現に変化があるか?、2) その発現は経時的に変化するか?、3) その変化はレーザー照射などの条件によって変化するか? について検討する。

3. 研究の方法

研究 1

生後 8 週のマウス (C57BL6) に、レーザーで実験的脈絡膜新生血管を誘導した。0, 1, 3, 5, 7 日目の眼球を摘出し、網膜と脈絡膜に分離し、ペリオスチンと腫瘍壊死因子アルファの mRNA 発現に対して Polymerase Chain Reaction 法を施行して検討した。

研究 2

実験的脈絡膜新生血管眼を作成し、脈絡膜に対しペリオスチン 1 ~ 4 のバリエーション別に Polymerase chain reaction を施行し、mRNA の発現について経時的に追跡した。0, 1, 3, 5, 7, 14, 21, 28 日目に、ラットの網脈絡膜を摘出し、同様に mRNA の発現を検討した。

研究 3

レーザーによる誘導脈絡膜新生血管の発現が、どのような条件下で最大になるかを検討するため、14 日目においてレーザーの shots 数を 2 倍 (20shots) にし、ペリオスチンの mRNA の発現を検討した。

4. 研究成果

研究 1

腫瘍壊死因子 は 1 日目で網膜、脈絡膜ともに高値を認め、炎症反応を確認した。これは

既知の実験結果と矛盾しなかった。ペリオスチンは網膜では 0 日目から 7 日目までほぼ変わらなかったが、脈絡膜においては 3 日目より上昇し、7 日目まで上昇を続けた。

研究 2

ペリオスチン 1 と 3 は日目 1 4 のピークまで増えていき、そこから減っていく。ペリオスチン 2 と 4 は日目 3 に急激に増えて、そこから減っていく。

研究 3

レーザーの照射量を 2 倍にしたものはサブタイプによって多少の差はあるが、約 2 倍のペリオスチンの mRNA 発現量を示した。

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 13 件)

Asai T, Ikuno Y, Nishida K. Macular microstructures and prognostic factors in myopic subretinal hemorrhages. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(1):226-32.

Miki A, Ikuno Y, Jo Y, Nishida K. Comparison of enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography for imaging deep optic nerve head and parapapillary structures. Clin Ophthalmol. 2013;7:1995-2001.

Fujimoto S, Ikuno Y, Nishida K. Postoperative optical coherence tomographic appearance and relation to visual acuity after vitrectomy for myopic foveoschisis. Am J Ophthalmol. 2013;156:968-973.

Gao X, Ikuno Y, Nishida K. Long-shaft forceps for membrane peeling in highly myopic eyes. Retina. 2013;33:1475-6.

Ikuno Y, Fujimoto S, Jo Y, Asai T, Nishida K. Choroidal thinning in high myopia measured by optical coherence tomography. Clin Ophthalmol. 2013;7:889-93.

Wakabayashi T, Ikuno Y, Oshima Y, Hamasaki T, Nishida K. Aqueous Concentrations of Vascular Endothelial Growth Factor in Eyes with High Myopia with and without Choroidal Neovascularization. J Ophthalmol. 2013;2013:257381.

Gao X, Ikuno Y, Fujimoto S, Nishida K. Risk factors for development of full-thickness macular holes after pars plana vitrectomy for myopic foveoschisis. Am J Ophthalmol. 2013;155:1021-1027.

Kuroda S, Ikuno Y, Yasuno Y, Nakai K, Usui S, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F, Nishida K. Choroidal thickness in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2013;33(2):302-8.

Kamei M, Matsumura N, Sakaguchi H, Oshima Y, Ikuno Y, Nishida K. Commercially available rigid gas-permeable contact lens for protecting the cornea from drying during vitrectomy with a wide viewing system. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1321-4.

Ikuno Y, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F, Maeda N, Nishida K. Effectiveness of 1.25 % povidone-iodine combined with topical levofloxacin against conjunctival flora in intravitreal injection. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56:497-501.

Usui S, Ikuno Y, Akiba M, Maruko I, Sekiryu T, Nishida K, Iida T. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Apr 24;53(4):2300-7.

Usui S, Ikuno Y, Miki A, Matsushita K, Yasuno Y, Nishida K. Evaluation of the choroidal thickness using high-penetration optical coherence tomography with long wavelength in highly myopic normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(1):10-6

Jo Y, Ikuno Y, Nishida K. Retinoschisis: a predictive factor in vitrectomy for macular holes without retinal detachment in highly myopic eyes. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:197-200.

{ 学会発表 } (計 14 件)

The 27th Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (Busan Apr 13 - 16, 2011)

Ikuno Y : Deep choroidal observation of CSC using high-penetration OCT

Ikuno Y : Foveal Micropathology in Myopic Foveoschisis

Ikuno Y : Optic Nerve Head Imaging Using High-penetration OCT

Ikuno Y : Management of CNV due to Pathological Myopia

The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting (Fort Lauderdale 5月5日 - 10日, 2011)

Usui S, Ikuno Y, Kuroda S, Morimoto Y, Yasuno

Y, Otori Y : Fluctuations of Axial Length and Choroidal Thickness in Trabeculectomy

Usui S, Ikuno Y, Kuroda S, Jo Y, Asai T, Miki A, Akiba M, Otori Y, Nishida K : Evaluation of peripapillary tilting in Highly-Myopic Glaucoma using High-Penetration Optic Coherence Tomography

第 23 回日本緑内障学会 (金沢 9月28日 - 30日)

臼井審一, 生野恭司, 黒田聡, 城友香理, 浅井智子, 木川勉, 秋葉正博, 大鳥安正, 西田幸二 : 光干渉断層計を用いた緑内障の視神経乳頭周囲傾斜カラーコードマッピング

第 115 回日本眼科学会総会 (平成 23 年 4 月 15 日東京)

後藤聡, 生野恭司, 城友香理, 佐柳香織, 五味文, 西田幸二 : 強度近視眼に続発する単純出血の長期経過ならびに脈絡膜新生血管との比較

藤本聡子, 生野恭司, 城友香理, 佐柳香織, 西田幸二 : 中心窩分離症に対する硝子体手術の長期予後

The 26th Congress of Asia-Pacific Academy of Ophthalmology (Sydney, Australia , Mar 20-24, 2012)

Asai T , Ikuno Y , Nisida K : Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization from tilted disc syndrome

Ikuno Y : Choroidal imaging using high-penetration optical coherence tomography

Ikuno Y : OCT findings of highly myopic complications

The Association for Research in Vision and Ophthalmology, Annual Meeting. (FortLauderdale, USA. May1-5, 2012)

Fujimoto S ,Ikuno Y ,Jo Y ,Sayanagi K ,Nishida K : Long-Term Postoperative Results in Vitrectomy for Myopic Foveoschisis

Goto S ,Ikuno Y ,Joh Y ,Gomi F ,Sayanagi K , Nishida K : One Year Follow-up Data Of Simple Hemorrhage In Highly Myopic Eyes In Comparison With Myopic Choroidal Neovascularization

{ 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

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

生野恭司（医学系研究科講師）

研究者番号：50294096

(2)研究分担者

谷山 義明（医学系研究科准教授）

研究者番号：60372611

(3)研究分担者

五味 文（医学系研究科研究員）

研究者番号：80335364