

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 6 日現在

機関番号：32620

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：23659819

研究課題名（和文）プロスタサイクリン受容体異常性緑内障の臨床と分子生物学的検討

研究課題名（英文） Clinical and molecular biological investigation of glaucoma caused by prostacyclin receptor abnormality

研究代表者

渡邊 慧 (WATANABE SATOSHI)

順天堂大学・医学部・助手

研究者番号：40596631

研究成果の概要（和文）：緑内障患者から同意を得て血液検体を収集し、genomic DNA を抽出する患者を集め、同時に家族歴および臨床病型についてまとめている。プロスタサイクリン受容体変異型(R212C)を過剰発現させたノックインマウスを作製する前段階として、変異型受容体を培養細胞に過剰発現させ検討を行うため、血管平滑筋細胞やその他の細胞について変異型受容体を過剰発現させるべく、トランスフェクションについていくつかの方法で検討している。

研究成果の概要（英文）：We are compiling the clinical data as to family and past history, or various expression of glaucoma linking to the information of genomic DNA. We are investigating transfection by several methods in order to overexpress variant prostacyclin receptor in cultured cells like vascular smooth muscle cells or other cells, as a previous step for making knock-in mouse of variant prostacyclin receptor.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼遺伝学

キーワード：緑内障、プロスタサイクリン受容体、一塩基多型

1. 研究開始当初の背景

- ① 緑内障はわが国では40歳以上の人口の約5%に罹病していると考えられ、失明原因として首位である。そのうち眼圧が正常範囲内にある正常眼圧緑内障(Normal Tension Glaucoma; NTG)が7割以上を占めている。遺伝的要因の存在も考えられ、Myocillin や Optineurin、CYP1B1 等が原因遺伝子として明らかにされているが、緑内障の発症メカニズムは未だ充分には解明されておらず、現在の治療法は唯一眼圧

を下降させることである。NTG の場合、眼圧を下降させることが困難であるうえ、眼圧下降が病状の進行を阻止できるかも明らかではない。最近では病因として循環障害が報告されるようになり、血管生理の機能異常の関与が示唆されている。本研究の研究分担者らは975例(緑内障675例)のDNAを用いてアミノ酸置換を伴うプロスタサイクリン受容体のSNPについて検索を行った。その結果アミノ酸配列212番目のアルギニンがシステインに置換された

変異型(R212C)(refSNP ID: rs4987262)について、緑内障患者のみ 14 例に発現し正常対照には発現していないことが明らかとなり、緑内障発症の原因遺伝子であることが考えられた(特願 2008-45004)。これは当該遺伝子多型をもつ患者はすべて緑内障を発症していることを示し、また開放隅角緑内障患者の 2%は当該 SNP が原因となり緑内障を発症していることを示している。同じ母集団において Myocillin が原因の緑内障患者が 4 例、Optineurin が原因の患者が 2 例しか見出されなかったことから考えると、圧倒的に患者数が多いことも示している。血管因子の遺伝子多型が原因と考えられる緑内障患者が存在し、その変異型受容体をコードする遺伝子が明らかとなった。いわばプロスタサイクリン受容体異常性緑内障ともいえる緑内障の診断が可能となり、血管因子異常を主因とする緑内障の新たな治療法の開発の幕開けとなることが考えられる。

2. 研究の目的

血管生理の機能異常の観点から緑内障発症について調べたところ、プロスタサイクリン受容体異常に起因すると考えられる緑内障患者が一定数存在することが明らかとなった。

本研究ではこのプロスタサイクリン受容体異常性緑内障ともいえる患者群を極力多数得ることを当初の目標とし、臨床像についての詳細な検討を行う。眼科的検討だけでなく、循環器病学的精査を併せて行うことにより、心血管疾患との関連についても詳細な検討を行う。

また、動物モデルを作製し、緑内障の発症メカニズムについての基礎的な検討を進め、従来の眼圧下降療法のみには頼らない新しい治療法の開発を進めてゆく。

3. 研究の方法

(1)rs4987262 の SNP(R212C)が見出される緑内障患者の病態について詳細に検討し、他のタイプの緑内障との臨床的相違を明らかにする。また循環器病学的精査を併せて行い、心血管疾患との関連を明らかにする。

(2)プロスタサイクリン受容体変異型(R212C)を過剰発現させたノックインマウスを作製し、分子細胞生物学および病理組織学の手法を用いて検討し、緑内障発症のメカニズムを明らかにする。

(3)変異型受容体を培養細胞に過剰発現させた in vitro における検討を行う。

(4)モデル動物の眼内にプロスタサイクリン受容体の機能を正常化させる方向へ作用すると考えられるいくつかの候補薬剤を注入し、緑内障発症の頻度に差がつくかどうかを検討する。

4. 研究成果

研究方法で述べた(1)について、引き続き患者から同意を得て血液検体を収集し、genomic DNAを抽出する患者を集めている。同時に家族歴および臨床病型についてまとめている。循環器病学的精査については、当該SNPをもつ患者数がある程度集まったところでコントロールとマッチさせ精査を施行する予定である。(2)については(3)での実験結果がある程度得られてから施行する。(3)について主として取り組んでおり、血管平滑筋細胞やその他の細胞について変異型受容体を過剰発現させるべく、トランスフェクションについていくつかの方法で検討している。

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 2 件)
臼井亜由美、清川正敏、木村至、佐久間俊郎、
伊藤玲、葉田野宣子、溝田淳、田中稔
日本眼科学会雑誌
「若年者の増殖糖尿病網膜症に対する硝子体

手術治療と術後合併症」

中澤有吾, 木村至, 望月祐人, 佐久間葉子, 渡邊慧, 若狭玲, 田中稔, 村上晶, 海老原伸行

眼科臨床紀要. 2013

「三環系抗うつ薬の中止により眼圧正常化を認めた Posner-Schlossman 症候群の 1 例」

〔学会発表〕(計 33 件)

1、渡邊 慧、木村 至、臼井亜由美、村上晶

緑内障治療薬以外の併用薬が点眼アドヒアランスにおよぼす影響の検討

第 2 2 回日本緑内障学会

2、臼井亜由美、木村 至、望月祐人、村上晶

点眼日記記載による点眼アドヒアランスへの影響についての長期経過の検討

第 2 2 回日本緑内障学会

3、中澤有吾、木村 至、望月祐人、渡邊 慧

佐久間葉子、村上 晶

選択的セロトニン再取り込み阻害剤の中止により眼圧正常化を認めた

Posner-Schlossman 症候群の 1 例

4、木村至、海平淳一、松倉修司、谷野富彦、杉田美由紀、神奈川・千葉多施設共同緑内障研究グループ

ラタノプロスト/チモロール配合点眼への切替えによる眼圧下降効果の検討(中間報告)

第 2 2 回日本緑内障学会

5、玉城和範、木村 至、今村 裕、渡邊 慧

中澤有吾、村上 晶

強度近視眼の緑内障における中心窩下脈絡膜厚の検討

第 2 2 回日本緑内障学会

6、大熊志保、篠田啓、望月祐人、木村至、溝田淳

心因性視力低下と片眼の周辺部錐体機能不全の疑われた 1 例

第 4 9 回日本神経眼科学会総会

7、木村至、木村泰朗、鈴木弘隆、高橋現一郎、

松元俊、宮田博、吉川啓司

スタートアップ 緑内障乳頭を診る チョット自信が!

第 6 5 回日本臨床眼科学会

8、木村至

緑内障診断における眼底 OCT の有用性と薬物治療アップデート

順天堂大学眼科症例検討会

9、Wakasa R, Kimura I, Matsumoto CS,

10、Matsumoto H, Imamura Y, Sugahara M,

Kondo T, Satofuka S, Shinoda K, Mizota A
Focal retinal response and retinal

microstructure in a patient with acute zonal occult outer retinopathy

49th ISCEV Symposium

11、Shinoda K, Ozeki N, Ohde H,

Matsumoto CS, Inoue M, Tsunoda K,

Inomata K, Kimura I, Mizota A

Shinoda K, Ozeki N, Ohde H,

Matsumoto CS, Inoue M, Tsunoda K,

Long term management and outcome of silicone oil induced glaucoma

World Glaucoma Congress

12、Nakazawa Y, Kimura I, Watanabe S,

Mizota A, Tanaka M

Effect of long-acting carteolol hydrochloride 2% ophthalmic solution on 24-hour variation of intraocular pressure in primary open angle glaucoma patients

World Glaucoma Congress

World Glaucoma Congress

13、Tanabe K, Kimura I, Usui A, Tanaka M

The effect of travoprost as initial prostaglandin analogue and after use of latanoprost in Japanese glaucoma patients

World Glaucoma Congress

14、Tsumura T, Suzumura H, Kimura I,

Kimura T, Sasaki S, Yoshikawa K

Efficacy and safety of bimatoprost 0.03% in Japanese normal tension glaucoma

World Glaucoma Congress

15、Wakasa R, Kimura I, Matsumoto CS,

Matsumoto H, Imamura Y, Sugahara M,

Kondo T, Satofuka S, Shinoda K, Mizota A

The change of foveal function and the quantitative analysis of retinal thickness in a patient with acute zonal occult outer retinopathy

The 2nd JSCEV-KSCEV Joint Meeting

16、Kimura I

Scientific Meeting West Java Region IOA

17、臼井亜由美、佐久間俊郎、伊藤玲、木村至、清川正敏

血管新生緑内障を合併する増殖糖尿病網膜症の検討

第 259 回千葉眼科集談会

18、木村至、篠田啓、若狭玲、松本惣一セルソ、今村裕、溝田淳、村上晶

急性帯状潜在性網膜外層症の視機能と層構造の回復過程の検討

第 116 回日本眼科学会

19、Tamaki K, Kimura I, Imamura Y, Watanabe S, Nakazawa Y, Murakami A

Evaluation of the Macular Choroidal Thickness in Highly Myopic Glaucoma Patients.

Association for Research in Vision and Ophthalmology

20、Usui A, Kimura I, Mochizuki Yujin, Murakami A

Effect of “Drop Diary” on Patient Adherence to Topical Glaucoma Therapy. Association for Research in Vision and Ophthalmology

21、Wakasa R, Kimura I, Shinoda K, Matsumoto S, Imamura Y, Mizota A, Murakami A

The Recovery Process of Foveal Function and the Quantitative Analysis of Retinal Thickness in Acute Zonal Occult Outer Retinopathy.

Association for Research in Vision and Ophthalmology

22、Wakasa R, Kimura I, Shinoda K, Imamura Y, Matsumoto S, Seki K, Mizota A, Murakami A

The recovery process analysis of foveal function and quantitative retinal thickness in acute zonal occult outer retinopathy complex.

50th ISCEV Symposium

23、木村至, 海平淳一, 松倉修司, 谷野富彦, 杉田美由紀, 神奈川・千葉多施設共同緑内障研究グループ

ラタノプロスト/チモロール配合点眼への切り替えによる眼圧下降効果の検討 (最終報告).

第 23 回日本緑内障学会

24、臼井亜由美, 木村至, 村上晶

点眼および点眼日記に対する意識とアドヒアランスについての検討.

第 23 回日本緑内障学会

25、中澤有吾, 木村至, 清川正敏, 臼井亜由美, 村上晶

増殖糖尿病網膜症を原因疾患とする血管新生緑内障に対する線維柱帯切除術の長期治療成績.

第 23 回日本緑内障学会

26、渡邊 慧, 木村至, 臼井亜由美, 村上晶
緑内障手術経験が点眼アドヒアランスにおよぼす影響の検討.

第 23 回日本緑内障学会

27、吉川智子, 木村至, 中澤有吾, 村上晶
術後 3 年目の低眼圧黄斑症に夜間圧迫眼帯が奏功した 1 例.

第 23 回日本緑内障学会

28、田邊和彦, 木村至, 岡本はる, 村上晶, 岩田岳

毛様体における Rab8 および ERM family の発現変化の検討.

第 23 回日本緑内障学会

29、清水桃子, 木村至, 渡邊慧, 玉城和範, 臼井亜由美, 村上晶

プロスタグランジン関連薬から塩酸ジピペ

リン点眼液への切り替えによる治療成績の検討.

第 23 回日本緑内障学会

30、玉城和範, 木村至, 今村裕, 渡邊慧, 中澤有吾, 村上晶

強度近視眼の緑内障における peripapillary atrophy と中心窩下脈絡膜厚の検討.

第 23 回日本緑内障学会

31、望月祐人, 篠田啓, 松本惣一セルソ, 木村至, 海老原伸行, 溝田淳

片眼性周辺部錐体機能不全の疑われた 1 例.

第 60 回日本臨床視覚電気生理学学会

32、若狭玲, 木村至, 篠田啓, 松本惣一セルソ, 今村裕, 溝田淳, 村上晶

AZOOOR complex の回復過程における視機能と網膜層構造の検討.

第 66 回日本臨床眼科学会

33、臼井亜由美, 木村至, 清川正敏佐久間俊郎, 伊藤玲, 海老原伸行

血管新生緑内障を伴う増殖糖尿病網膜症の治療成績と予後不良因子の検討

第 36 回日本眼科手術学会

〔図書〕 (計 2 件)

視覚検査法 眼圧検査 木村至

Text 眼科学 改訂 3 版、坪田一男、大鹿哲郎、南山堂、頁-頁 2012 11 月

視覚検査法 視野検査 木村至

Text 眼科学 改訂 3 版、坪田一男、大鹿哲郎、南山堂、頁-頁 2012 11 月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡邊 慧 (WATANABE SATOSHI)

順天堂大学・医学部・助手

研究者番号：40596631

(2) 研究分担者

木村 至 (KIMURA ITARU)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：60296663