

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10859

研究課題名(和文) 加齢黄斑変性症における異常凝集蛋白質の同定および新規治療薬・光線力学療法の開発

研究課題名(英文) Development of photodynamic therapy on age-related macular degeneration based on abnormally-aggregated proteins.

研究代表者

加治 優一 (KAJI, YUICHI)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：50361332

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)：加齢黄斑変性症の初期段階では、網膜色素上皮細胞下にアミロイドを含む異常凝集蛋白質が沈着する。我々は加齢黄斑変性症患者の血清中に、右手型アミノ酸、あるいは蛋白質糖化最終産物化した蛋白質に対する自己抗体の量が増えることを見出した。アミロイドに含まれるアスパラギン酸を右手型にした合成ペプチドを作成し、異常凝集が促進され、オリゴマーあるいはポリマーに変換されることが速いことを見出した。さらに異常凝集蛋白質への親和性の高いチオフラビンTという光感受性物質を用いることで、凝集したアミロイドを特異的に分解することが可能となった。このように加齢黄斑変性症に対する新しい光線力学療法の基礎を築くことができた。

研究成果の概要(英文)：Abnormally aggregated proteins including amyloid-b is detected in age-related macular degeneration. We found increased concentration of autoantibodies to racemized or advanced glycated amyloid-b. Racemized and advanced glycated amyloid-b peptide showed increased aggregation to form oligomer or polymer in vitro. Using thioflavin-T as photosensitized reagent, we successfully destroy aggregated form of amyloid-b. These results have become a molecular basis of photodynamic therapy on age-related macular degeneration.

研究分野：眼科学

キーワード：加齢黄斑変性 アミロイド 蛋白質糖化最終産物 右手型アミノ酸 光線力学療法 光感受性物質

### 1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性症は、欧米諸国で成人の中途失明原因として最大の疾患となっている。近年、日本においても加齢黄斑変性症の患者数が増えており、その診断や治療に多額の医療費がかかるために、社会問題となりつつある。加齢黄斑変性の病態は不明な点が多く、病勢を反映する血液マーカーは知られていない。さらに加齢黄斑変性症の病態には不明な点が多いため、治療法は血管新生阻害薬の投与にとどまっている。今後、高齢化社会を迎えるにあたり、失明の大きな原因となる加齢黄斑変性症の新しいバイオマーカーの同定と新しい治療法の開発は急務となっている。

### 2. 研究の目的

本研究の目的の1つは、加齢黄斑変性症の診断や予後の判定に使うことのできるバイオマーカーの同定を行うことである。加齢黄斑変性症の初期には、アミロイドを含んだ異常凝集蛋白質が沈着し、その周囲に炎症反応が惹起されることにより血管新生が引き起こされる。そのため、凝集したアミロイドが炎症反応を引き起こす機序を明らかにすることで、バイオマーカーを同定する。本研究の2つめの目的は、凝集したアミロイドを特異的に破壊する光線力学療法の基礎を確立することである。

### 3. 研究の方法

加齢黄斑変性症の発症に影響を及ぼす血液中のバイオマーカーを同定するために、筑波大学附属病院を受診した加齢黄斑変性・糖尿病黄斑浮腫・黄斑円孔・黄斑前膜の患者より血清を採取した。血清に含まれる抗Dアミノ酸含有蛋白質および抗蛋白糖化最終産物抗体を測定した。

次に、Dアミノ酸を含んだアミロイドを化学合成し、異常凝集性を定量評価した。さらに異常凝集を起こした(Dアミノ酸含有)アミロイド断片ペプチドに対して、光感受性物質としてチオフラビンTを作用させ560nm

のレーザー光を照射することにより異常凝集を起こしたアミロイドの分解を定量評価した。

### 4. 研究成果

加齢黄斑変性症患者においては、Dアミノ酸含有蛋白質に対する自己抗体が増加していることが明らかになった。すなわち、抗Dアミノ酸含有蛋白質抗体は、加齢黄斑変性症の有力なバイオマーカーとなりうることが明らかになった。さらに、異常凝集を引き起こした(Dアミノ酸含有)アミロイドとチオフラビンTは特異的に結合をし、レーザー照射により分子レベルにまで断片化されることが明らかになった。同手法を用いて、加齢黄斑変性症に対する新しい光線力学療法を行う基礎データが得られた。

### 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 4件)

Kaji Y, Akiyama T, Segawa H, Tetsuro Oshika T, Kano H. Raman microscopy: a noninvasive method to visualize the localizations of biomolecules in the cornea. *Cornea*. 査読有. 36(11):S67-S71, 2017

Akiyama T, Inoko A, Kaji Y, Yonemura S, Kakiguchi K, Segawa H, Ishitsuka K, Yoshida M, Numata O, Leproux P, Couderc V, Oshika T, Kano H. SHG-specificity of cellular Rootletin filaments enables naïve imaging with universal conservation. *Sci Rep*. 査読有. 6;7:39967. doi:10.1038/srep39967, 2017.

加治優一, 大鹿哲郎, 石橋康久. コンタクトレンズケースとバイオフィルム. *日本コンタクトレンズ学会誌*. 査読なし. 59(1): 36-37, 2017

Kaji Y, Oshika T. Understanding the

Maillard reaction for the prevention of blindness. IMARS Highlights . 査読なし . 11(4): 5-15, 2016.

〔学会発表〕(計 50 件)

1 加治優一, 大鹿哲郎, 加納英明. 光学の応用の場としての眼科学. 第 15 回医用分光学研究会. 2017 年 11 月 29~30 日. 筑波大学, つくば市, 茨城県

2 加治優一, 長谷川優実, 大鹿哲郎. シリコンハイドロゲルレンズの種類によるアカントアメーバの接着しやすさの比較. 第 39 回茨城県眼科医会集談会 2017 年 11 月 19 日. 茨城県医師会館, 水戸市, 茨城県

3 加治優一. コンタクトレンズ関連眼感染症に対して眼科医がなすべきことは. 眼科最新治療フォーラム. 2017 年 11 月 12 日. 阿波観光ホテル, 徳島市, 徳島県.

4 加治優一, 大鹿哲郎. アカントアメーバ角膜炎に対する消毒薬の点眼療法に伴う合併症の臨床的特徴 第 71 回日本臨床眼科学会. 2017 年 10 月 12-15 日. 東京国際フォーラム, 中央区, 東京都

5 加治優一. 角膜ジストロフィの病態に基づいた治療の未来像. 第 7 回 山形眼科フォーラム. 2017 年 9 月 23 日山形国際ホテル, 山形市, 山形県

6 加治優一. キズがないのになぜ痛い? 再発性角膜上皮びらんの発見法と治療法. 第 69 回 静岡県眼科医会集談会 2017 年 8 月 19 日. レイアップ御幸町ビル, 静岡市, 静岡県

7 加治優一, 石橋康久, 大鹿哲郎. アカントアメーバ角膜炎患者の患眼および僚眼におけるレンズケース内バイオフィーム. 第 54 回 日本眼感染症学会, 第 60 回日本コンタクトレンズ学会総会. 2017 年 7 月 14~16 日. 大阪国際会議場, 大阪市, 大阪府

8 加治優一. 眼瞼炎と結膜炎 深く考え最適な治療を. 第 5 回旭川眼科疾患研究会. 2017 年 3 月 9 日. 旭川グランドホテル, 旭川市,

北海道.

9 加治優一. 前眼部疾患のトライアル&エラー. 2017 年 2 月 25 日. 第 6 回 京葉オフサルミックカンファランス. TKP ガーデンシティ PREMIUM 秋葉原, 東京

10 加治優一, 子島良平, 森洋斉, 林寺健, 宮田和典, 村上智哉, 大鹿哲郎. 翼状片のゲノムワイドエピゲノム解析に基づく悪化因子の探索. 2017 年 2 月 16~18 日. 第 41 回日本角膜学会 第 33 回日本角膜移植学会. アクロス福岡, 福岡県.

11 Yuichi Kaji, Toshihiro Akiyama, Hiroki Segawa, Tetsuro Oshika, and Hideaki Kano. Visualization of biomolecules in cornea using Raman microscope: a non-invasive method to visualize the localization of lipids, proteins, and nucleic acids. 2016 年 11 月 24-25 日. 22th Kyoto Cornea Club, Kyoto International Convention Center, Kyoto.

12 加治優一. コンタクトレンズ関連眼合併症の過去・現在・未来. 福岡コンタクトレンズ販売管理者講習会. 2016 年 11 月 23 日. 電気ビル共創館, 福岡市, 福岡県.

13 加治優一, 石橋康久, 大鹿哲郎. アカントアメーバ角膜炎患者のコンタクトレンズケースにおけるバイオフィームの検出. 2016 年 11 月 13 日. 茨城県眼科医会集談会, 水戸市, 茨城県.

14 加治優一, 佐藤 りえ, 大鹿哲郎. 角膜へのアミロイド沈着を認める膠様滴状角膜ジストロフィにおける AGE の局在. 第 26 回日本メイラード学会. 2016 年 11 月 11-12 日. 筑波国際会議場, つくば市, 茨城県.

15 加治優一, 石橋康久. 前眼部における真菌感染症の診断と治療(真菌症シンポジウム). 第 70 回 日本臨床眼科学会. 2016 年 11 月 3~6 日. 京都国際会議場, 京都市, 京都府.

16 加治優一, 村上智哉, 岡本史樹, 大鹿哲郎. 強膜穿孔と得意な前房蓄膿を呈した真菌性

強膜炎．第 70 回 日本臨床眼科学会．2016 年 11 月 3～6 日．京都国際会議場，京都市，京都府．

17 加治優一．コンタクトレンズ関連眼感染症の未来予想図．第 5 回 守口オフサルミックセミナー．2016 年 7 月 9 日．リーガロイヤルホテル大阪，大阪府．

18 加治優一，村上智哉，石橋康久，大鹿哲郎 角膜擦過物より栄養体が検出されたアcantアメラ角膜炎の臨床的特徴と治療経過．第 53 回 日本眼感染症学会．2016 年 7 月 1-3 日．東京国際フォーラム，千代田区，東京都．

19 加治優一，村上智哉，石橋康久，大鹿哲郎．口腔内歯垢可視化剤を用いたコンタクトレンズケース内バイオフィルムの同定．第 59 回 日本コンタクトレンズ学会．2016 年 7 月 1-3 日．東京国際フォーラム，千代田区，東京都．

20 加治優一．瞼裂斑のオキユラーサーフェスに与える影響（シンポジウム）．第 5 回 日本涙道・涙液学会．2016 年 7 月 1-3 日．東京国際フォーラム，千代田区，東京都．

21 加治優一．翼状片手術後のマネージメント．第 31 回 日本白内障屈折矯正手術学会．2016 年 6 月 24-26 日．京都国際会議場，京都市，京都府．

22 加治優一．コンタクトレンズ関連眼感染症の治療戦略．ファイザーオフサルミックセミナー．2016 年 6 月 4 日．ホテルニューオータニ幕張，美浜区，千葉県

23 加治優一，藤井紀子，子島良平，森洋斉，寺林健，宮田和典，大鹿哲郎．翼状片における D-アミノ酸含有蛋白質の沈着．第 120 回 日本眼科学会総会 2016 年 4 月 7 日～10 日．仙台国際センター・東北大学百周年基記念会館，仙台市，宮城県

24 加治優一，村上智哉，石橋康久，大鹿哲郎．コンタクトレンズ関連眼合併症のレンズケースにおけるバイオフィルムの検出．第 40 回日本角膜学会 第 32 回日本角膜移植学会．

2016 年 2 月 18-20 日，軽井沢プリンスホテル，軽井沢，長野県

25 加治優一，石橋康久，大鹿哲郎．アcantアメラ角膜炎の臨床的特徴．第 47 回筑波大学眼科集談会．2016 年 2 月 14 日，筑波国際会議場，つくば市，茨城県

26 加治優一．角膜ジストロフィの新規治療法の開発の現状と問題点．第 1 回 SCOOP Meeting．2016 年 1 月 9 日．グランドホテル浜松

27 加治優一，頓宮真紀，松本雄二郎，大鹿哲郎 睫毛貧毛の原因としてのニキビダニの睫毛根への寄生．第 69 回日本臨床眼科学会．2015 年 10 月 22～25 日，名古屋国際会議場，名古屋市，愛知県

28 加治優一．前眼部疾患治療のトライアルアンドエラー．第 19 回 茨城 Eye Forum．2015 年 10 月 1 日，ホテルテラスザガーデン水戸，水戸市，茨城県

29 加治優一，大鹿哲郎．ニキビダニは瞼に炎症を引き起こす原因か？．第 24 回日本ダニ学会大会．2015 年 9 月 12～13 日，法政大学ボナソワードタワー，千代田区，東京

30 Yuichi Kaji, Rie Sato, Tetsuro Oshika . Co-localization of advanced glycation end products and receptor for AGEs in pterygium. XII International Symposium of Maillard Reaction 2015 年 9 月 1～4 日，ITO 国際研究センター，文京区，東京

31 加治優一，村上智哉，井上友輔，石橋康久，大鹿哲郎．クリスタルバイオレットを用いたコンタクトレンズケース内バイオフィルムの可視化．第 58 回 日本コンタクトレンズ学会．2015 年 7 月 10～12 日，コングレコンベンションセンター，大阪府

32 加治優一．角膜アミロイドーシスに対する光線力学療法の可能性．第 25 回 日本光線力学学会．2015 年 7 月 10～11 日．京王プラザホテル，新宿区，東京都．

33 加治優一．アcantアメラ角膜炎の制圧

を目指して．第 51 回関東甲信越眼科学会．  
2015 年 6 月 13～14 日，水戸京成ホテル，水  
戸市，茨城県

<sup>34</sup> 加治優一．コンタクトレンズ関連感染症に  
対して我々のできることは．第 245 回 鹿児  
島眼科集談会．2015 年 5 月 16 日，城山観光  
ホテル，鹿児島市，鹿児島県

<sup>35</sup> 加治優一．コンタクトレンズ関連感染症に  
対して我々のできること．第 342 回 岩手眼  
科集談会．2015 年 4 月 25 日，ホテルニュー  
ーカリーナ，盛岡市，岩手県

〔図書〕(計 18 件)

加治優一，松本雄二郎，大鹿哲郎．アレルギー性結膜炎．わかりやすい疾患と処方薬の解説(病態・薬物治療編)．321-327，2018 年 3 月，アークメディア

加治優一，松本雄二郎，大鹿哲郎．緑内障わかりやすい疾患と処方薬の解説(病態・薬物治療編)．486-491，2018 年 3 月，アークメディア

加治優一，松本雄二郎，大鹿哲郎．白内障わかりやすい疾患と処方薬の解説(病態・薬物治療編)．492-494，2018 年 3 月，アークメディア

加治優一，松本雄二郎，大鹿哲郎．加齢黄斑変性．わかりやすい疾患と処方薬の解説(病態・薬物治療編)．493-498，2018 年 3 月，アークメディア

<sup>5</sup> 加治優一，松本雄二郎，大鹿哲郎．糖尿病網膜症．わかりやすい疾患と処方薬の解説(病態・薬物治療編)．499-505，2018 年 3 月，アークメディア

<sup>6</sup> Yuichi Kajii．Diabetic eye disease．in Diabetes and aging-related complications．Shoichi Yamagishi ed．19-30，2017 年 9 月，Springer

<sup>7</sup> 加治優一，石橋康久．感染性角膜炎(真菌・アカントアメーバ)．眼科における薬物療法パーフェクトガイド．Monthly book OCULISTA

2017 年 3 月増大号 48，12-20，2016．全日本病院出版会

<sup>8</sup> 加治優一．ヒアルロン酸ナトリウム PF 点眼液 0.1% 「日点」の使用経験．NANO OPHTHALMOLOGY，50，17-19，2016

<sup>9</sup> 加治優一．加齢性眼疾患の発症における蛋白糖化最終産物．糖化による疾患と抗糖化食品・素材．90-97 ページ．シーエムシー出版

<sup>10</sup> 加治優一．翼状片．304 ページ．今日の眼疾患治療指針 第 3 版，2016 年，医学書院．

<sup>11</sup> 加治優一．偽翼状片．305 ページ．今日の眼疾患治療指針 第 3 版．加治優一．瞼裂斑．306 ページ．今日の眼疾患治療指針 第 3 版，2016 年，医学書院．

<sup>12</sup> 加治優一．細隙灯顕微鏡の見方．50-54 ページ．眼科診療マイスターⅠ．診察と検査，2016 年，MEDICAL VIEW 社

<sup>13</sup> 加治優一．加齢と眼疾患．Medical View Point，37(9)，1-2，2016．

<sup>14</sup> 加治優一．滴状角膜(17 ページ)．一目でわかる眼疾患の見分け方(上巻)角結膜疾患，緑内障，2016 年，Medical View 社．

<sup>15</sup> 加治優一．Fuchs 角膜内皮ジストロフィ(18-19 ページ)．一目でわかる眼疾患の見分け方(上巻)角結膜疾患，緑内障，2016 年，Medical View 社．

<sup>16</sup> 加治優一．後部多形性角膜ジストロフィ(20 ページ)．一目でわかる眼疾患の見分け方(上巻)角結膜疾患，緑内障，2016 年，Medical View 社．

<sup>17</sup> 加治優一．特集 薬剤性角膜上皮障害 塩化ベンザルコニウム．金原出版，眼科 57(7) 931-936，2015

<sup>18</sup> 加治優一．ニキビダニ．特集：眼感染症診断の温故知新．メディカル葵出版．あたらしい眼科 32(5)：657-660，2015

〔その他〕

ホームページ等

<https://kajiyuichi.jimdo.com/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

加治 優一 (KAJI, Yuichi)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：50361332

### (2)研究分担者

### (3)連携研究者

### (4)研究協力者

加納 英明 (KANO, Hideaki)

筑波大学・数理物質系・准教授

研究者番号：70334240